



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)*C07D 471/14* (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0120069

(43) 공개일자

2006년11월24일

(21) 출원번호 10-2006-7008540

(22) 출원일자 2006년05월02일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년05월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/032480

(87) 국제공개번호 WO 2005/079195

국제출원일자 2004년10월01일

국제공개일자 2005년09월01일

(30) 우선권주장 60/508,352 2003년10월03일 미국(US)

60/554,680 2004년03월19일 미국(US)

60/603,303 2004년08월20일 미국(US)

(71) 출원인 쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터

(72) 발명자 헤이스, 데이비드, 에스.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

다니엘슨, 마이클, 이.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

거스터, 존, 애프.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

니와스, 슈리

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

프린스, 리안, 비.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

크쉬르사가르, 투샤르, 에이.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

헤프너, 필립, 디.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

모서, 윌리암, 에이취.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

모세만, 조안, 티.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰
리엠 센터

라드머, 매튜, 알.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰리엠 센터
카바나그, 마우린, 에이.
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰리엠 센터
스트롱, 사라, 에이.
미국 80027 콜로라도주 루이스빌 로이스 드라이브 107
본크, 제이슨, 디.
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰리엠 센터

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 피라졸로피리딘 및 그의 유사체

(57) 요약

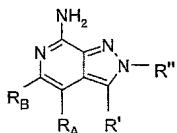
피라졸로페리딘-4-아민, 피라졸로퀴놀린-4-아민, 피라졸로나프티리딘-4-아민 및 6,7,8,9-테트라하이드로파라졸로퀴놀린-4-아민, 이들 화합물을 함유하는 제약 조성물, 중간체, 및 동물에서 사이토kin 생합성을 유도하거나 억제하기 위한 및 바이러스성 및 신생물성 질환을 비롯한 질환의 치료에서 면역조절제로서 이들 화합물의 사용 방법을 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

〈화학식 I〉



상기 식에서,

R_A 및 R_B 는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_0)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나;

R_A 및 R_B 는 함께 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하고 비치환되거나 하나 이상의 R'"기로 치환된 융합 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나,

R_A 및 R_B 는 함께 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하고 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성하고;

R은 할로겐, 헤드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_a)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R' 및 R'' 는 수소 및 비방해성 (non-interfering) 치환체로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R''' 은 비방해성 치환체이고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

단, 적어도 하나의 R_A , R_B , R' 또는 R'' 는 수소 이외의 것임을 조건으로 하고; R_A 및 R_B 가 비치환되거나 클로로로 치환된 벤젠 고리를 형성하고 R' 가 수소이면, R'' 는 폐닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 폐닐 이외의 것임을 추가의 조건으로 한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_A 및 R_B 가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 3.

제1항에 있어서, R_A 및 R_B 가 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 4.

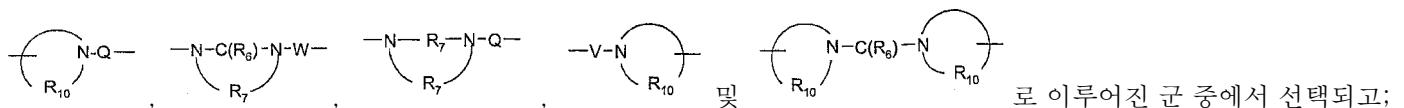
제1항에 있어서, R_A 및 R_B 가 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R' 가 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤�테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤�테로아릴렌 또는 헤�테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있고;

Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$ -, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬레닐, 헤�테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤�테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬레닐, 헤�테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로아릴알킬렌옥시, 헤�테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $-N-C(R_6)-R_7-$, $-N-S(O)_2-$, $-V-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A-$, $-O-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A'$ 및 $\left(\begin{array}{c} R_{10} \\ | \\ N-C(R_6)-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A \end{array}\right)$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 해테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

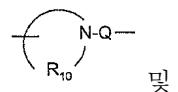
R' 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X 는 임의로 해테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이고;

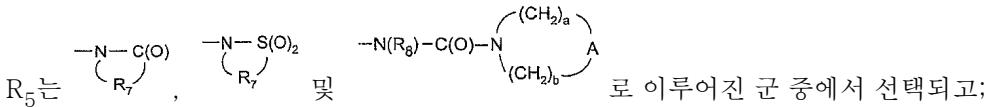
Y 는 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_9)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$,
 $-N\left(\begin{array}{c} R_7 \\ | \\ R_7 \end{array}\right)N-Q-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X^1 은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;



R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



R_6 은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤�테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

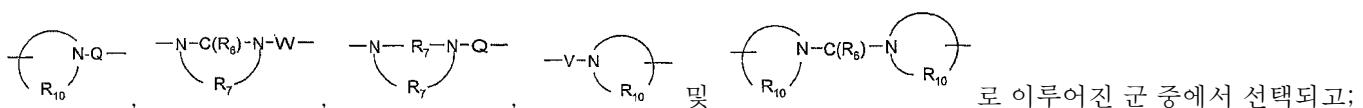
청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R'' 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

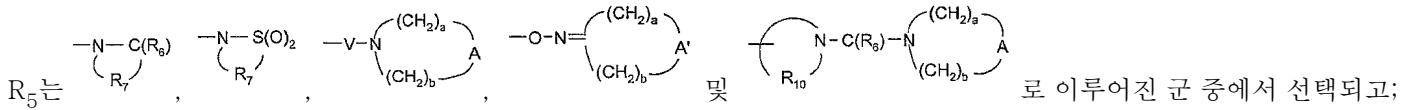
X는 알킬렌, 알케닐렌, 알기닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤�테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알기닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤�테로아릴렌 또는 헤�테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알기닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬레닐, 헤�테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐,

나트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



R₆은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₇은 C₂₋₇ 알킬렌이고;

R₈은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₉는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₁₀은 C₃₋₈ 알킬렌이고;

A는 -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- 및 -N(R₄)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A'는 -O-, -S(O)₀₋₂-, -N(-Q-R₄)- 및 -CH₂-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-S- 및 -C(R₆)-N(OR₉)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, -C(O)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

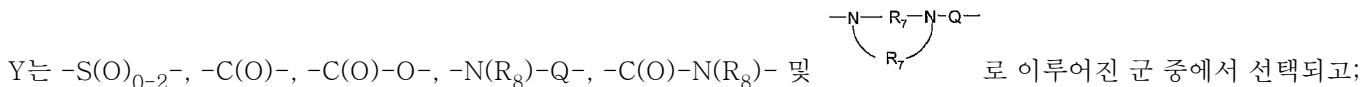
a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7인 화합물 또는 염.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R''는 -R₄, -X-R₄ 및 -X-Y-R₄로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X는 임의로 아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 종결된 알킬렌이고;



R₄는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 헤�테로시클릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴옥시알킬레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 나트로, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로시클릴, 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_6 은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$ 및 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 9.

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

R_{A1} 및 R_{B1} 은 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나;

R_{A1} 및 R_{B1} 은 함께 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 혜테로원자를 함유하고 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환되거나, 하나의 R_3 기로 치환되거나, 또는 하나의 R_3 기 및 하나의 R기로 치환된 융합 아릴 고리 또는 혜테로아릴 고리를 형성하거나;

R_{A1} 및 R_{B1} 은 함께 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 혜테로원자를 함유하고 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성하고;

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_3 은 $-Z-R_4$, $-Z-X-R_4$, $-Z-X-Y-R_4$, $-Z-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-Z-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

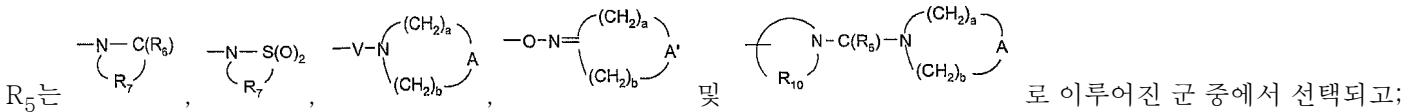
X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 혜테로아릴렌 및 혜테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 혜테로아릴렌 또는 혜테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



Z는 결합 또는 -O-이고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤�테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬레닐, 헤�테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로아릴알킬렌옥시, 헤�테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



R_6 은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤�테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b \leq 7$ 이고;

단, 적어도 하나의 R_{A1} , R_{B1} , R_1 또는 R_2 는 수소 이외의 것임을 조건으로 하고; R_{A1} 및 R_{B1} 이 비치환되거나 클로로로 치환된 융합 벤젠 고리를 형성하고 R_1 이 수소이면, R_2 는 폐닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 폐닐 이외의 것임을 추가의 조건으로 한다.

청구항 10.

제9항에 있어서, R_{A1} 및 R_{B1} 이 비치환된 융합 벤젠 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 11.

제9항에 있어서, R_{A1} 및 R_{B1} 이 비치환된 융합 피리딘 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 12.

제9항에 있어서, R_{A1} 및 R_{B1} 이 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하고 비치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 염.

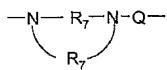
청구항 13.

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

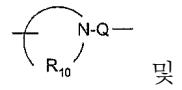
R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$,



로 이루어진 군 중에서 선택되고;



및

X^1 은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $\begin{array}{c} \text{---N---C(O)} \\ | \\ \text{---R}_7 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{---N---S(O)_2} \\ | \\ \text{---R}_7 \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} \text{---N(R}_8\text{)---C(O)---N} \\ | \\ \text{---(CH}_2\text{)}_a\text{---} \\ | \\ \text{---(CH}_2\text{)}_b\text{---} \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

청구항 14.

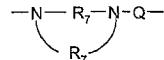
제13항에 있어서, R_1 이 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알키닐, 아릴 C_{1-4} 알킬레닐, 시클로알킬 C_{1-4} 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐- $O-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 히드록시 C_{1-4} 알킬레닐, 할로 C_{1-4} 알킬레닐, 아미노 C_{1-4} 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $C(O)-O-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-6} 알킬- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐 {여기서 아릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 할로겐기로 치환된다}, 헤테로아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $NH-C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 헤�테로아릴- $NH-C(S)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬아미노- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬아미노- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아미노- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, 헤�테로아릴 C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 헤�테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤�테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 헤�테로시클릴 C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 헤�테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 15.

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$ 및 $-X-Y-R_4$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X는 임의로 아릴렌 또는 헤�테로시클릴렌으로 종결된 알킬렌이고;



Y는 $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$ 및

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 헤�테로시클릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴옥시알킬레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로시클릴, 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$ 및 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

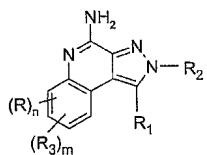
청구항 16.

제15항에 있어서, R₂가 수소, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐 및 아릴C₁₋₄ 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 17.

하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



상기 식에서,

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₁은 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄, -X-Y-X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₂는 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

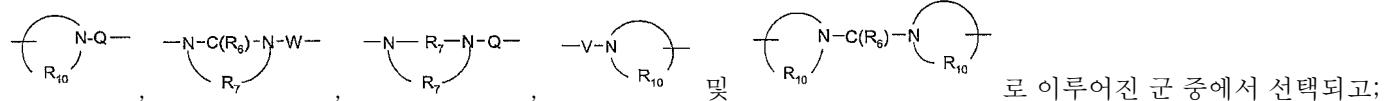
R₃은 -Z-R₄, -Z-X-R₄, -Z-X-Y-R₄, -Z-X-Y-X-Y-R₄ 및 -Z-X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

n은 0 내지 4이고;

m은 0 또는 1이고; 단, m이 1인 경우, n은 0 또는 1이고;

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알기닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알기닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있고;

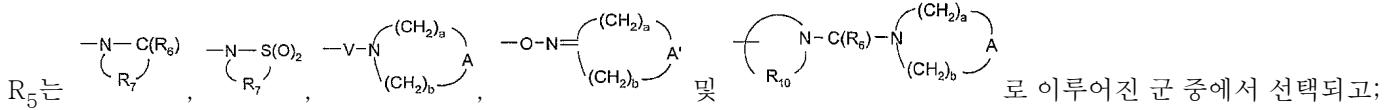
Y는 -O-, -S(O)₀₋₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, -O-N(R₈)-Q-, -O-N=C(R₄)-, -C(=N-O-R₈)-, -CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,



Z는 결합 또는 -O-이고;

R₄는 수소, 알킬, 알케닐, 알기닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐,

나트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이고;

단, R_1 이 수소이고, m 이 0이고, R 이 클로로이면, R_2 는 폐닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 폐닐 이외의 것이다.

청구항 18.

제17항에 있어서,

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

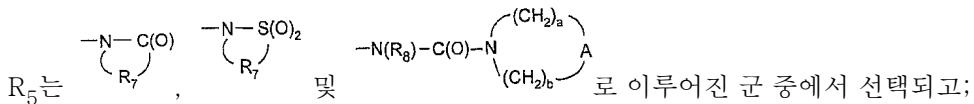
X 는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이고;

Y 는 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $\left(\begin{array}{c} N-Q \\ | \\ R_{10} \end{array}\right)$ 및 $\left(\begin{array}{c} N-Q \\ | \\ R_7 \end{array}\right)$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X¹은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y¹은 -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-N(R₈)-, -S(O)₂-N(R₈)- 및 -N(R₈)-C(O)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₄는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



R₆은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₇은 C₂₋₇ 알킬렌이고;

R₈은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤�테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₁₀은 C₃₋₈ 알킬렌이고;

A는 -O-, -C(O)- 및 -N(R₄)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, -C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-O- 및 -C(O)-S-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합 및 -C(O)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7인 화합물 또는 염.

청구항 19.

제18항에 있어서, R₁이 C₁₋₅ 알킬, C₂₋₅ 알키닐, 아릴C₁₋₄ 알킬레닐, 시클로알킬C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐, 할로C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-C(O)-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₆ 알킬-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 아릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 할로겐기로 치환된다}, 헤테로아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-NH-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤테로아릴-NH-C(S)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤테로아릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤�테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 헤�테로시클릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 헤�테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 20.

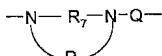
제19항에 있어서, R_1 이 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 부틸, 펜트-4-이닐, 2-페닐에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸, 3-(페닐술포닐)프로필, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필, 4-아세톡시부틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)아미노프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸, 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)에틸, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]에틸, 2-[(이소부티릴아미노)에틸, 2-{{(이소프로필아미노)카르보닐}아미노}-2-메틸프로필, 2-{{(이소프로필아미노)카르보닐}아미노}에틸, 4-{{(모르폴린-4-일카르보닐)아미노}부틸, 4-(4-파리딘-2-일파페라진-1-일)부틸, 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-파리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸, 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸, 2-{{(파리딘-3-일아미노)카르보노티오일}아미노}에틸, 2-{{(디메틸아미노)카르보닐}아미노}에틸 및 2-{{(페닐아미노)카르보닐}아미노}에틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 21.

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$ 및 $-X-Y-R_4$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X는 임의로 아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 종결된 알킬렌이고;

Y 는 $-S(O)_2^-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$ 및 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 헤테로시클릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴옥시알킬레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로시클릴, 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2^-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$ 및 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 22.

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 가 수소, 알킬, 아릴알킬레닐, 알콕시알킬레닐 및 히드록시알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 23.

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 가 수소, C_{1-5} 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬레닐, 히드록시 C_{1-4} 알킬레닐 및 아릴 C_{1-4} 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 24.

제17항에 있어서, R_1 이 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-{(모르폴린-4-일카르보닐)아미노}부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고, R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 25.

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R 이 히드록시 및 메톡시로 이루어진 군 중에서 선택되고, m 이 0이고, n 이 1인 화합물 또는 염.

청구항 26.

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 이 아릴, 아릴알킬렌옥시 및 해테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 아릴, 아릴알킬렌옥시 및 해테로아릴은 비치환되거나 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고, m 이 1이고, n 이 0인 화합물 또는 염.

청구항 27.

제26항에 있어서, R_3 이 폐닐, 벤질옥시, 3-푸릴, 피리딘-3-일, p-톨루일, (4-클로로벤질)옥시 및 (4-메틸벤질)옥시로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 28.

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 0이거나, m 이 0인 화합물 또는 염.

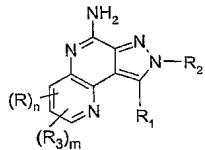
청구항 29.

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n 이 0인 화합물 또는 염.

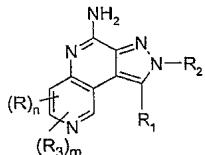
청구항 30.

하기 화학식 IV, V, VI 및 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IV>



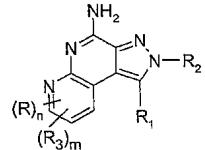
<화학식 V>



<화학식 VI>



<화학식 VII>



상기 식에서,

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₁은 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄, -X-Y-X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₂는 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₃은 -Z-R₄, -Z-X-R₄, -Z-X-Y-R₄, -Z-X-Y-X-Y-R₄ 및 -Z-X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

m은 0 또는 1이고;

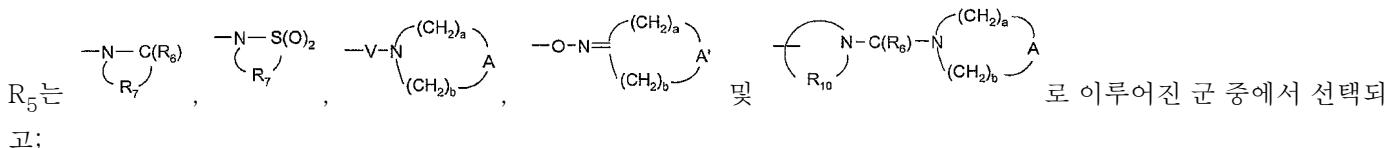
X는 알킬렌, 알케닐렌, 알기닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤�테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알기닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤�테로아릴렌 또는 헤�테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



Z는 결합 또는 $-O-$ 이고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A'는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다.

청구항 31.

제30항에 있어서, n이 0이거나, m이 0인 화합물 또는 염.

청구항 32.

제30항에 있어서, m 및 n이 0인 화합물 또는 염.

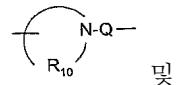
청구항 33.

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이고;

Y 는 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$,
 $\begin{array}{c} -N- \\ \curvearrowright \\ R_7 \end{array}$ $\begin{array}{c} -N-Q- \\ \curvearrowright \\ R_7 \end{array}$ 및
 $\begin{array}{c} -(CH_2)_a \\ \curvearrowright \\ A \\ -(CH_2)_b \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;



X^1 은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $\begin{array}{c} -N-C(O) \\ \curvearrowright \\ R_7 \end{array}$, $\begin{array}{c} -N-S(O)_2 \\ \curvearrowright \\ R_7 \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} -N(R_8)-C(O)-N \\ \curvearrowright \\ (CH_2)_a \\ \curvearrowright \\ A \\ \curvearrowright \\ (CH_2)_b \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합 및 -C(O)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7인 화합물 또는 염.

청구항 34.

제33항에 있어서, R₁이 C₁₋₅ 알킬, C₂₋₅ 알카닐, 아릴C₁₋₄ 알킬레닐, 시클로알킬C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐, 할로C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-C(O)-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₆ 알킬-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 아릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 할로겐기로 치환된다}, 헤테로아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-NH-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤�테로아릴-NH-C(S)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤테로아릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤�테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 헤�테로시클릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 헤�테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 35.

제34항에 있어서, R₁이 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 부틸, 펜트-4-이닐, 2-페닐에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸, 3-(페닐술포닐)프로필, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필, 4-아세톡시부틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[메틸술포닐]아미노프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸, 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]에틸, 2-[(이소부티릴아미노)에틸, 2-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노]-2-메틸프로필, 2-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노]-2-메틸프로필, 2-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 4-(4-파리딘-2-일파페라진-1-일)부틸, 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-파리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸, 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸, 2-[(파리딘-3-일아미노)카르보노티오일]아미노]에틸, 2-[(디메틸아미노)카르보닐]아미노]에틸 및 2-[(페닐아미노)카르보닐]아미노]에틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 36.

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R₂가 수소, 알킬, 아릴알킬레닐, 알콕시알킬레닐 및 히드록시알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 37.

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R₂가 수소, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐 및 아릴C₁₋₄ 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

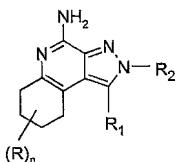
청구항 38.

제32항에 있어서, R₁이 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-{[(모르풀린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고, R₂가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 39.

하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 VIII>



상기 식에서,

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 선택되고;

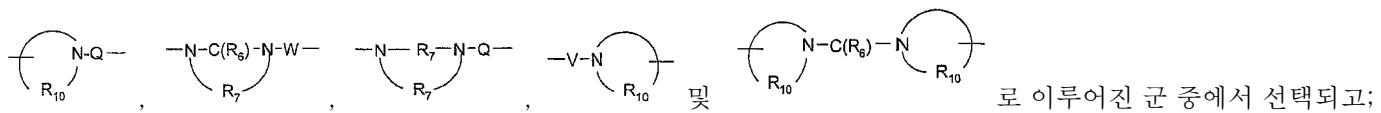
R₁은 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄, -X-Y-X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₂는 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고;

n은 0 내지 4이고;

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤�테로아릴렌 또는 헤�테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있고;

Y는 -O-, -S(O)₀₋₂₋, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, -O-N(R₈)-Q-, -O-N=C(R₄)-, -C(=N-O-R₈)-, -CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₄는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐,

나트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $-N-C(R_6)-R_7$, $-N-S(O)_2-R_7$, $-V-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A$, $-O-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A'$ 및 $\left(\begin{array}{c} N-C(R_6)-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A \\ | \\ R_{10} \end{array}\right)$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다.

청구항 40.

제39항에 있어서, n 이 0인 화합물 또는 염.

청구항 41.

제39항 또는 제40항에 있어서,

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X 는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이고;

Y^1 은 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-N(R_7)-N(Q)-$ 및 R_{10} 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X^1 은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤�테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $-N(C(O))R_7$, $-N(S(O)_2)R_7$ 및 $-N(R_8)-C(O)-N(CH_2)_bA$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤�테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

청구항 42.

제41항에 있어서, R_1 이 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알키닐, 아릴 C_{1-4} 알킬레닐, 시클로알킬 C_{1-4} 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐- $O-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 히드록시 C_{1-4} 알킬레닐, 할로 C_{1-4} 알킬레닐, 아미노 C_{1-4} 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $C(O)-O-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-6} 알킬- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐 {여기서 아릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 할로겐기로 치환된다}, 헤�테로아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $NH-C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 헤�테로아릴- $NH-C(S)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- C

(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤테로아릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤�테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 헤�테로시클릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 헤�테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 43.

제42항에 있어서, R₁이 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 부틸, 펜트-4-이닐, 2-시클로헥실에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸, 3-(페닐술포닐)프로필, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필, 4-아세톡시부틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸, 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로파오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)에틸, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]에틸, 2-(이소부티릴아미노)에틸, 2-{{(이소프로필아미노)카르보닐}아미노}-2-메틸프로필, 2-{{(이소프로필아미노)카르보닐}아미노}에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 4-(4-피리딘-2-일페라진-1-일)부틸, 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸, 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스퍼로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸, 2-{{(피리딘-3-일아미노)카르보노티오일}아미노}에틸, 2-{{(디메틸아미노)카르보닐}아미노}에틸 및 2-{{(페닐아미노)카르보닐}아미노}에틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 44.

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R₂가 수소, 알킬, 아릴알킬레닐, 알콕시알킬레닐 및 히드록시알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 45.

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R₂가 수소, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐 및 아릴C₁₋₄ 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 46.

제40항에 있어서, R₁이 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-시클로헥실에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-{{(시클로헥실카르보닐)아미노}-2-메틸프로필, 2-{{(이소프로필아미노)카르보닐}아미노}에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고, R₂가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸 및 2-히드록시에틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 47.

하기 화학식 IX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IX>



상기 식에서,

R_{A2} 및 R_{B2} 는 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되고;

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알기닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알기닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있고;

Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$ $-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,

및 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알기닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알기닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알기닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 및 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이고;

단, 적어도 하나의 R_{A2} , R_{B2} , R_1 또는 R_2 는 수소 이외의 것이다.

청구항 48.

제47항에 있어서, R_{A2} 및 R_{B2} 가 각각 알킬인 화합물 또는 염.

청구항 49.

제47항 또는 제48항에 있어서,

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X 는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이고;

Y 는 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$,
 $\begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \text{---R}_7\text{---} \\ | \\ \text{---N---Q---} \\ | \\ \text{---R}_7\text{---} \end{array}$ 및
 $\begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \text{---R}_{10}\text{---} \\ | \\ \text{---N---Q---} \\ | \\ \text{---R}_{10}\text{---} \end{array}$
 $\text{---R}_7\text{---}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X^1 은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤�테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $\begin{array}{c} -N-C(O) \\ | \\ R_7 \end{array}$, $\begin{array}{c} -N-S(O)_2 \\ | \\ R_7 \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} -N(R_8)-C(O)-N \\ | \\ (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \\ A \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 해테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

청구항 50.

제49항에 있어서, R_1 이 C_{1-5} 알킬, C_{2-5} 알키닐, 아릴 C_{1-4} 알킬레닐, 시클로알킬 C_{1-4} 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐- $O-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 히드록시 C_{1-4} 알킬레닐, 할로 C_{1-4} 알킬레닐, 아미노 C_{1-4} 알킬레닐, C_{1-4} 알킬- $C(O)-O-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-6} 알킬- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐 {여기서 아릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 할로겐기로 치환된다}, 해테로아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아릴- $NH-C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 해테로아릴- $NH-C(S)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬아미노- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬아미노- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, 아미노- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐, 해테로아릴 C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 해테로아릴은 비치환되거나 아릴, 해테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 해테로시클릴 C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 해테로시클릴은 비치환되거나 해테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 51.

제50항에 있어서, R_1 이 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 부틸, 웬트-4-이닐, 2-페닐에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸, 3-(페닐술포닐)프로필, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필, 4-아세톡시부틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸, 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)에

틸, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]에틸, 2-(이소부티릴아미노)에틸, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 4-(4-파리딘-2-일피페라진-1-일)부틸, 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-파리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸, 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸, 2-{[(파리딘-3-일아미노)카르보노티오일]아미노}에틸, 2-{[(디메틸아미노)카르보닐]아미노}에틸 및 2-{[(페닐아미노)카르보닐]아미노}에틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 52.

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R₂가 수소, 알킬, 아릴알킬레닐, 알콕시알킬레닐 및 히드록시알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 53.

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R₂가 수소, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐 및 아릴C₁₋₄ 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 것인 화합물 또는 염.

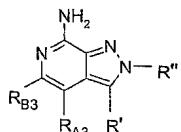
청구항 54.

제48항에 있어서, R₁이 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-시클로헥실에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-{(시클로헥실카르보닐)아미노}-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고, R₂가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택되고, R_{A2} 및 R_{B2}가 각각 메틸인 화합물 또는 염.

청구항 55.

하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R_{A3} 및 R_{B3}은 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나;

R_{A3} 및 R_{B3} 은 함께 하나의 헤테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리 또는 임의로 하나의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 포화 고리를 형성하거나 {여기서 헤테로원자는 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택되고, 임의로 하나의 헤테로원자를 함유하는 아릴, 헤테로아릴, 또는 5 내지 7원의 포화 고리는 비치환되거나 하나 이상의 비방해성 치환체로 치환된다};

R' 및 R'' 는 수소 및 비방해성 치환체로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

단, 적어도 하나의 R_{A3} , R_{B3} , R' 또는 R'' 는 수소 이외의 것임을 조건으로 하고; R_{A3} 및 R_{B3} 이 비치환되거나 클로로로 치환된 벤젠 고리를 형성하고 R' 가 수소이면, R'' 는 폐닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 폐닐 이외의 것임을 추가의 조건으로 한다.

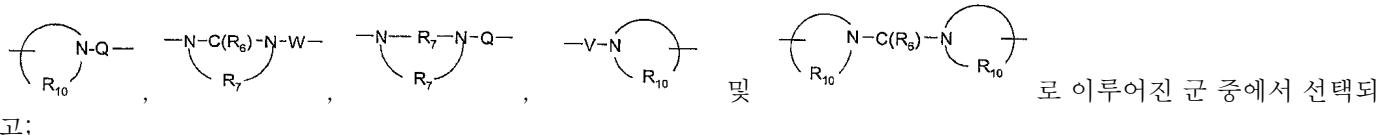
청구항 56.

제55항에 있어서,

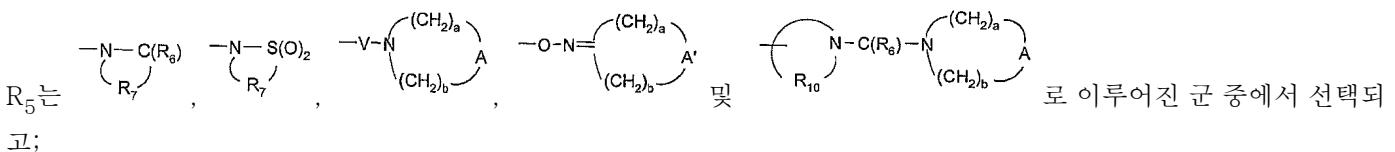
R' 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있고;

Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 헤드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 해테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 은 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

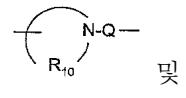
청구항 57.

제56항에 있어서,

R' 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X는 임의로 해테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$,
 $-N(R_7)-R_7-N(Q)-$
 R_7 로 이루어진 군 중에서 선택되고;



X^1 은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 해테로시클릴, 해테로아릴, 해테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 해테로시클릴, 해테로아릴 및 해테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 헤드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 해테로아릴, 해테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 해테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $-N(C(O))_{R_7}$, $-N(S(O)_2)_{R_7}$ 및 $-N(R_8)-C(O)-N(CH_2)_b-A-(CH_2)_a-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

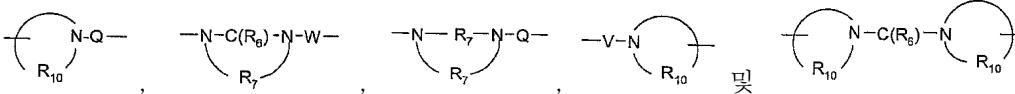
청구항 58.

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

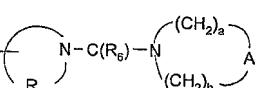
R'' 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_5 는 $-N-C(R_6)-$, $-N-S(O)_2-$, $-V-N-(CH_2)_a-$, $-O-N=(CH_2)_b-$, $-N-C(R_6)-N-(CH_2)_b-$ 및 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

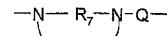
a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 인 화합물 또는 염.

청구항 59.

제58항에 있어서,

R'' 은 $-R_4$, $-X-R_4$ 및 $-X-Y-R_4$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X 는 임의로 아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 종결된 알킬렌이고;



Y 는 $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$ 및

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 헤테로시클릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 아릴옥시알킬레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤�테로시클릴, 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$ 및 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 염.

청구항 60.

치료 유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 61.

유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 사이토킨 생성성을 유도하는 방법.

청구항 62.

치료 유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 바이러스성 질환을 치료하는 방법.

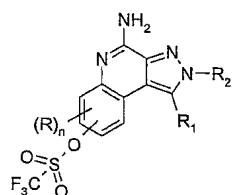
청구항 63.

치료 유효량의 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 신생물 성 질환을 치료하는 방법.

청구항 64.

하기 화학식 LXXX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 LXXX>



상기 식에서,

R은 할로겐, 알킬, 알케닐, 트리플루오로메틸 및 디알킬아미노로 이루어진 군 중에서 선택되고;

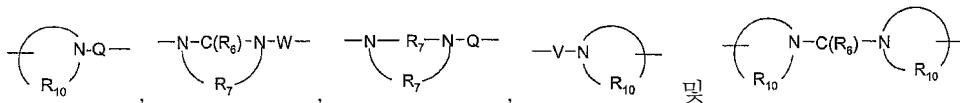
R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$ $-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고;



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_5 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b \leq 7$ 이다.

명세서

기술분야

관련 출원의 교차 참조

본 발명은 모두 본원에 참고로 포함하는 미국 가출원 제60/508352호 (2003년 10월 3일 출원), 제60/554680호 (2004년 3월 19일 출원) 및 제60/603303호 (2004년 8월 20일 출원)에 대한 우선권을 청구한다.

배경기술

1950년대에, 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린 고리계가 개발되었고, 1-(6-메톡시-8-퀴놀리닐)-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린이 항말라리아제로서 가능한 사용을 위해 합성되었다. 후속적으로, 다양한 치환 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린의 합성이 보고되었다. 예를 들어, 1-[2-(4-피페리딜)에틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린이 가능한 항경련제 및 심혈관제로서 합성되었다. 또한, 몇몇 2-옥소이미다조[4,5-c]퀴놀린이 보고되었다.

특정 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 및 그의 1- 및 2-치환 유도체는 이후 항바이러스제, 기관지확장제 및 면역조절제로서 유용한 것으로 밝혀졌다. 후속적으로, 특정 치환 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민, 퀴놀린-4-아민, 테트라하드로퀴놀린-4-아민, 나프티리딘-4-아민 및 테트라하드로나프티리딘-4-아민 화합물 및 특정 유사체 티아졸로 및 옥사졸로 화합물이 합성되었고 이들을 다양한 질환의 치료에 유용하게 하는 면역 반응 조절제 (IRM)로서 유용한 것으로 밝혀졌다.

그러나 면역조절 화합물을 찾기 위한 노력에서 중요한 진보에도 불구하고, 사이토킨 생합성의 유도 또는 억제 또는 다른 기전에 의해 면역 반응을 조절하는 능력을 갖는 화합물이 과학적 및 의학적으로 여전히 필요하다.

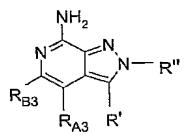
<발명의 개요>

본 발명에 이르러 사이토킨 생합성을 조절하기 위해 유용한 신규한 종류의 화합물이 발견되었다. 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I 및 Ia의 상기 화합물 및 보다 구체적으로 하기 화학식 II, III, IV, V, VI, VII, VIII 및 IX의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

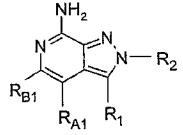
화학식 I



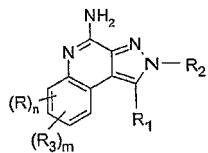
화학식 Ia



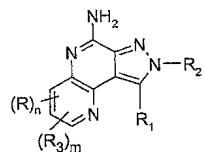
화학식 II



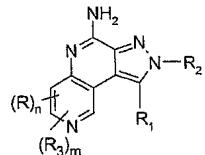
화학식 III



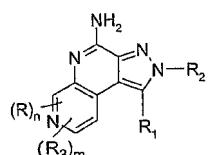
화학식 IV



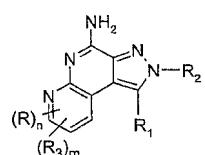
화학식 V



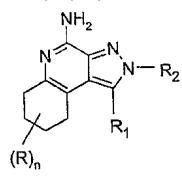
화학식 VI



화학식 VII



화학식 VIII



화학식 IX



상기 식에서, R_A, R_B, R', R'', R_{A1}, R_{B1}, R₁, R₂, R₃, R, R_{A2}, R_{B2}, R_{A3}, R_{B3}, n 및 m은 하기 정의하는 바와 같다.

화학식 I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII 및 IX의 화합물은 동물에 투여될 때 사이토킨 생합성을 조절하고 (예를 들어, 하나 이상의 사이토킨의 생합성 또는 생산을 유도하거나 억제하는), 면역 반응을 조절하는 능력 때문에 면역 반응 조절제 (IRM)로서 유용하다. 화합물은 실시예 단락에 설명된 시험 절차에 따라 시험할 수 있다. 화합물은 화합물(들)을 30 내지 0.014 μM의 농도로 갖는 배양액 중에서 인큐베이팅하고 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 배양 상등액에서 인터페론 (α) 또는 종양 괴사 인자 (α)에 대해 분석함으로써 사이토킨 생합성의 유도에 대해 시험할 수 있다. 화합물은 마우스 대식세포 세포주 Raw 264.7을 화합물(들)을 예를 들어 5 μM의 단일 농도로 갖는 배양액 중에서 인큐베이팅하고 배양 상등액에서 종

양 고사 인자 (a)에 대해 분석함으로써 사이토킨 생합성의 억제에 대해 시험할 수 있다. 사이토킨 생합성을 조절하는, 예를 들어, 하나 이상의 사이토킨의 생합성을 유도하는 능력 때문에, 화합물은 상기 면역 반응의 변화의 원인이 되는 바이러스 성 질환 및 신생물성 질환과 같은 다양한 상태의 치료에 유용하게 된다.

다른 측면에서, 본 발명은 면역 반응 조절제 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 유효량의 화학식 I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII 및(또는) IX의 하나 이상의 화합물 및(또는) 그의 제약상 허용되는 염을 동물에게 투여함으로써 동물에서 사이토킨 생합성을 조절하고 (예를 들어, 유도하거나 억제하고), 동물에서 바이러스성 질환을 치료하고 동물에서 신생물성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, Ia, II, III, IV, V, VI, VII, VIII 및 IX의 화합물 및 이들 화합물의 합성에 유용한 중간체를 합성하는 방법을 제공한다.

본원에서 사용하는 "하나", "한", "그", "적어도 하나" 및 "하나 이상의"는 상호교환가능하게 사용된다.

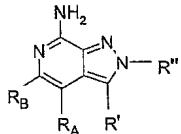
용어 "포함하는" 및 그의 변형 표현은 이들 용어가 상세한 설명 및 청구항에 나오는 제한적인 의미를 갖지 않는다.

상기 본 발명의 개요는 본 발명의 각각의 개시된 실시태양 또는 모든 실행을 설명하는 것으로 의도되지 않는다. 아래의 설명이 예시적인 실시태양을 보다 구체적으로 제시한다. 또한 예시 목록을 통해 본원에서 지침이 제공되며, 이는 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 각 예에서, 언급된 목록은 대표적인 군으로서만 제시된 것으로서, 배타적인 목록으로 해석되어서는 안 된다.

발명의 상세한 설명

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

<화학식 I>



상기 식에서,

R_A 및 R_B 는 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알록시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나;

R_A 및 R_B 는 함께 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 헤�테로아릴 고리를 형성하거나 {여기서 아릴 또는 헤�테로아릴 고리는 비치환되거나 하나 이상의 R''기로 치환된다};

R_A 및 R_B 는 함께 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 혜테로원자를 함유하고, 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성하고;

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R' 및 R'' 는 수소 및 비방해성 (non-interfering) 치환체로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

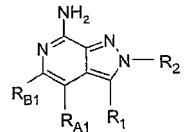
R'' 은 비방해성 치환체이고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

단, 적어도 하나의 R_A , R_B , R' 또는 R'' 는 수소 이외의 것임을 조건으로 하고; 단, R_A 및 R_B 가 비치환되거나 클로로로 치환된 벤젠 고리를 형성하고 R' 가 수소이면, R'' 는 폐닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 폐닐 이외의 것임을 추가의 조건으로 한다.

한 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

<화학식 II>



상기 식에서,

R_{A1} 및 R_{B1} 은 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나;

R_{A1} 및 R_{B1} 은 함께 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 혼테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 혼테로아릴 고리를 형성하거나 {여기서 아릴 또는 혼테로아릴 고리는 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환되거나, 하나의 R_3 기로 치환되거나, 또는 하나의 R_3 기 및 하나의 R기로 치환된다};

R_{A1} 및 R_{B1} 은 함께 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 혼테로원자를 함유하고, 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성하고;

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

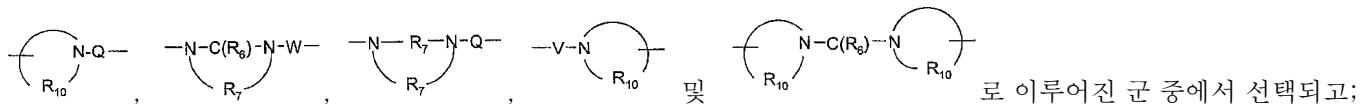
R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_3 은 $-Z-R_4$, $-Z-X-R_4$, $-Z-X-Y-R_4$, $-Z-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-Z-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알기닐렌, 아릴렌, 혼테로아릴렌 및 혼테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알기닐렌기는 임의로 아릴렌, 혼테로아릴렌 또는 혼테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있다};

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,

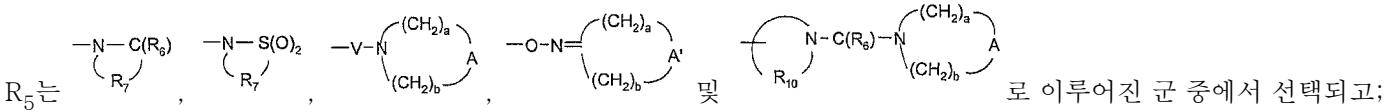


로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Z는 결합 또는 $-O-$ 이고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알기닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 혼테로아릴, 혼테로아릴알킬레닐, 혼테로아릴옥시알킬레닐, 알킬혼테로아릴레닐 및 혼테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알기닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 혼테로아릴, 혼테로아릴알킬레닐, 혼테로아릴옥시알킬레닐, 알킬혼테로아릴레닐 및 혼테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로

겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R₆은 C₂₋₇ 알킬렌이고;

R₈은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₉는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₁₀은 C₃₋₈ 알킬렌이고;

A는 -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- 및 -N(R₄)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A'는 -O-, -S(O)₀₋₂-, -N(-Q-R₄)- 및 -CH₂-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-S- 및 -C(R₆)-N(OR₉)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

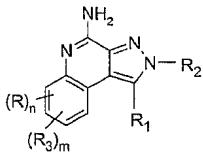
W는 결합, -C(O)- 및 -S(O)₂-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7이고;

단, 적어도 하나의 R_{A1}, R_{B1}, R₁ 또는 R₂는 수소 이외의 것임을 조건으로 하고; R_{A1} 및 R_{B1}이 비치환되거나 클로로로 치환된 융합 벤젠 고리를 형성하고 R₁이 수소이면, R₂는 페닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 페닐 이외의 것임을 추가의 조건으로 한다.

다른 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

<화학식 III>



상기 식에서,

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

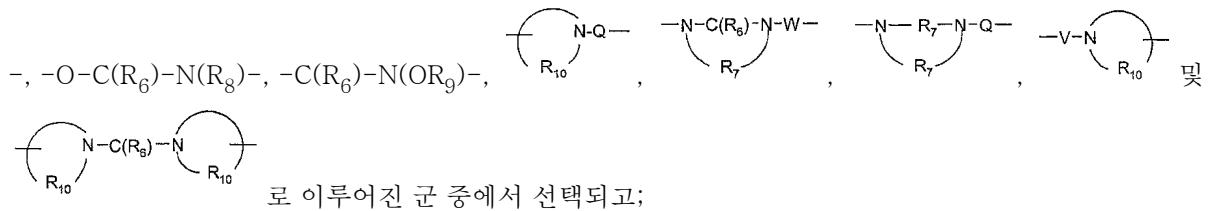
R_3 은 $-Z-R_4$, $-Z-X-R_4$, $-Z-X-Y-R_4$, $-Z-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-Z-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

n 은 0 내지 4이고;

m 은 0 또는 1이고; 단, $m=1$ 인 경우, n 은 0 또는 1이고;

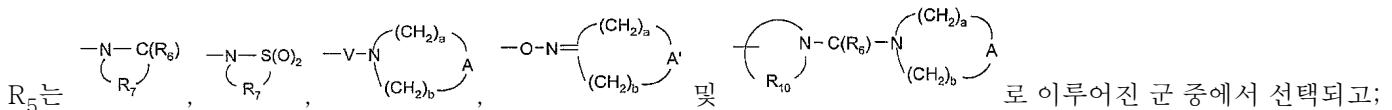
X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있다};

Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$



Z 는 결합 또는 $-O-$ 이고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A'는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

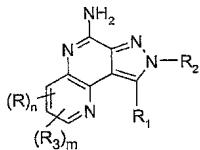
W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b \leq 7$ 이고;

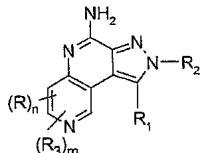
단, R_1 이 수소이고, $m \geq 0$ 이고, R 이 클로로이면, R_2 는 페닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 페닐 이외의 것이다.

다른 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 IV, V, VI 및 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

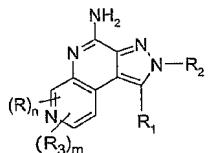
<화학식 IV>



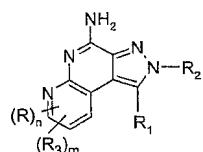
<화학식 V>



<화학식 VI>



<화학식 VII>



상기 식에서,

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

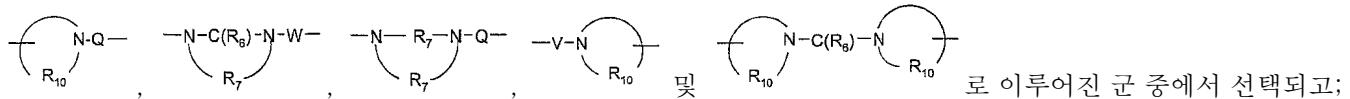
R_3 은 $-Z-R_4$, $-Z-X-R_4$, $-Z-X-Y-R_4$, $-Z-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-Z-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

n 은 0 또는 1이고;

m 은 0 또는 1이고;

X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있다};

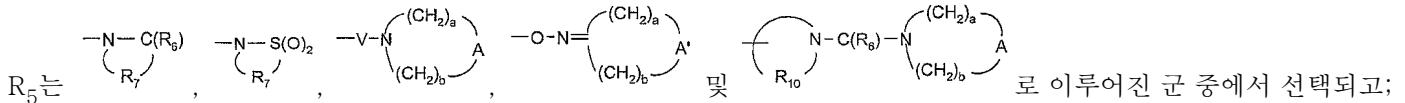
Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$ $-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Z 는 결합 또는 $-O-$ 이고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

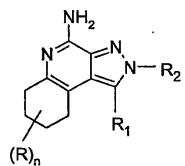
V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b \leq 7$ 이다.

다른 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

<화학식 VIII>



상기 식에서,

R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

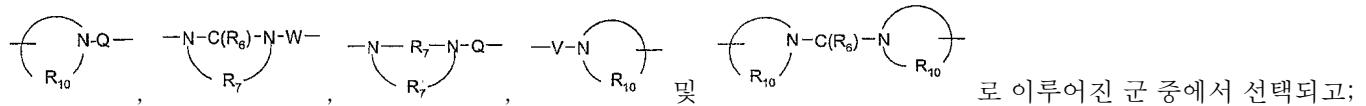
R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

n은 0 내지 4이고;

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있다};

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};

R_5 는 $-N-C(R_6)$, $-N-S(O)_2$, $-V-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A$, $-O-N=\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A'$ 및 $\left(\begin{array}{c} R_{10} \\ N-C(R_6)-N\left(\begin{array}{c} (CH_2)_a \\ (CH_2)_b \end{array}\right)A \end{array}\right)$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 해테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

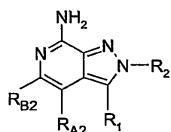
V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다.

다른 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 IX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

<화학식 IX>



상기 식에서,

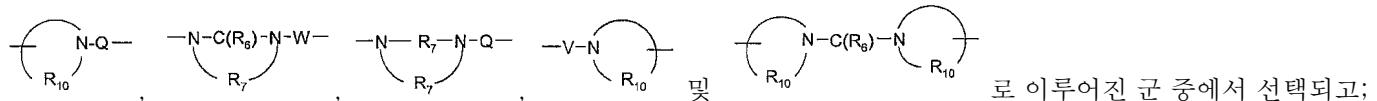
R_{A2} 및 R_{B2} 는 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되고;

R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

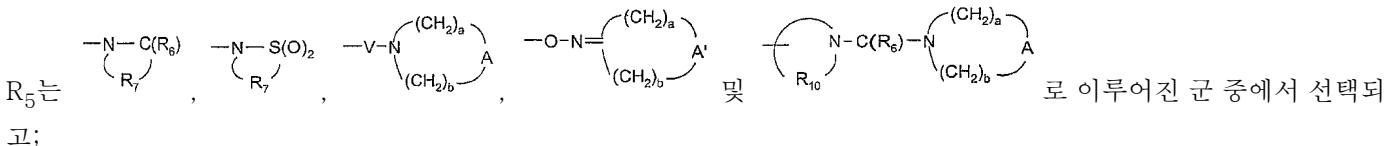
X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있다};

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$ $-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이고;

단, 적어도 하나의 R_{A2} , R_{B2} , R_1 또는 R_2 는 수소 이외의 것이다.

다른 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R_{A3} 및 R_{B3} 은 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나;

R_{A3} 및 R_{B3} 은 함께 하나의 헤테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리 또는 임의로 하나의 헤�테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 포화 고리를 형성하거나 {여기서 헤�테로원자는 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택되고, 임의로 하나의 헤�테로원자를 함유하는 아릴, 헤�테로아릴, 또는 5 내지 7원의 포화 고리는 비치환되거나 하나 이상의 비방해성 치환체로 치환된다};

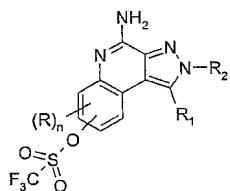
R' 및 R'' 는 수소 및 비방해성 치환체로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

단, 적어도 하나의 R_{A3} , R_{B3} , R' 또는 R'' 는 수소 이외의 것임을 조건으로 하고; R_{A3} 및 R_{B3} 이 비치환되거나 클로로로 치환된 벤젠 고리를 형성하고 R' 가 수소이면, R'' 는 폐닐, 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로로 치환된 폐닐 이외의 것임을 추가의 조건으로 한다.

다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 LXXX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

화학식 LXXX



상기 식에서,

R 은 할로겐, 알킬, 알케닐, 트리플루오로메틸 및 디알킬아미노로 이루어진 군 중에서 선택되고;

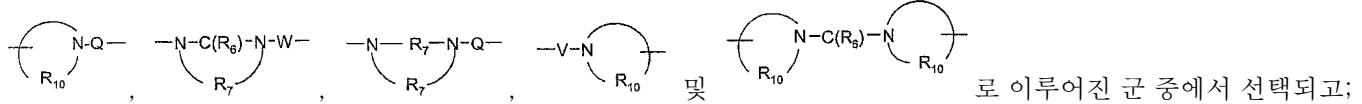
R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

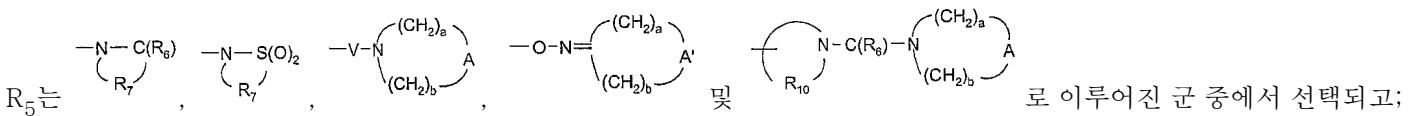
n 은 0 또는 1이고;

X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알기닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤�테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알기닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤�테로아릴렌 또는 헤�테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있다};

Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다. 화학식 LXXX의 화합물은 예를 들어 화학식 I, Ia, II, III 및 VIII의 화합물의 제조에서 중간체로서 유용하다.

본원에서 "비방해성"은 하나 이상의 사이토킨의 생합성을 조절하는 (예를 들어, 유도하거나 억제하는), 비방해성 치환체를 함유하는 화합물 또는 염의 능력이 비방해성 치환체에 의해 파괴되지 않은 것을 의미한다. 예시적인 비방해성 R' 기는 R_1 에 대해 본원에 기재된 것을 포함한다. 예시적인 비방해성 R'' 기는 R_2 에 대해 본원에 기재된 것을 포함한다. R_A 및 RB (화학식 I에서) 또는 R_{A3} 및 R_{B3} (화학식 Ia에서)이 함께 형성하는 치환된 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 대한 예시적인 비방해

성 치환체 (예를 들어, R'')는 R 및 R₃에 대해 본원에 기재된 것을 포함한다. R_A 및 RB(화학식 I에서) 또는 R_{A3} 및 R_{B3} (화학식 Ia에서)이 함께 형성하는 임의로 하나의 헤테로원자를 함유하는 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리에 대해 예시적인 비방해성 치환체는 R에 대해 본원에 기재된 것을 포함한다.

본원에서 사용하는 용어 "알킬", "알케닐", "알키닐" 및 접두사 "알크-"는 직쇄 및 분지쇄기와 시클릭기, 즉 시클로알킬 및 시클로알케닐을 포함한다. 달리 특정되지 않으면, 이들 기는 1 내지 20개 탄소 원자를 함유하고, 알케닐기는 2 내지 20개 탄소 원자를, 알키닐기는 2 내지 20개 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시태양에서, 이들 기는 총 10개 이하의 탄소 원자, 8개 이하의 탄소 원자, 6개 이하의 탄소 원자 또는 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 시클릭기는 단환 또는 다환일 수 있고, 바람직하게는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 대표적인 시클릭기는 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 아다만틸, 및 치환 및 비치환 보르닐, 노르보르닐 및 노르보르네닐을 포함한다.

달리 특정되지 않으면, "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 상기 정의된 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"기의 2가 형태이다. 용어 "알킬레닐", "알케닐레닐" 및 "알키닐레닐"은 각각 "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알키닐렌"이 치환될 때 사용된다. 예를 들어, 아릴알킬레닐기는 아릴기가 부착된 알킬렌 잔기를 포함한다.

용어 "할로알킬"은 퍼플루오르화기를 포함하는, 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 기를 포함한다. 이는 또한 접두사 "할로-"를 포함하는 다른 기를 포함하는 다른 기들에도 적용된다. 적합한 할로알킬기의 예는 클로로메틸, 트리플루오로메틸 등이다.

본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 탄소환 방향족 고리 또는 고리계를 포함한다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 비페닐, 플루오레닐 및 인데닐을 포함한다.

달리 언급하지 않으면, 용어 "헤테로원자"는 원자 O, S 또는 N이다.

용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 고리 헤테로원자 (예를 들어, O, S, N)을 함유하는 방향족 고리 또는 고리계를 포함한다. 적합한 헤테로아릴기는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 트리아졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 카르바졸릴, 벤즈옥사졸릴, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴녹살리닐, 벤조티아졸릴, 나프티리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 피라지닐, 1-옥시도피리딜, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 등을 포함한다.

용어 "헤테로시클릴"은 적어도 하나의 고리 헤테로원자 (예를 들어, O, S, N)를 함유하는 비방향족 고리 또는 고리계를 포함하고, 상기 언급한 헤테로아릴기의 완전 포화 및 부분 불포화 유도체를 모두 포함한다. 대표적인 헤테로시클릭기는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로피라닐, 퀴누클리디닐, 호모피페리디닐 (아제파닐), 호모피페라지닐 (디아제파닐), 1,3-디옥솔라닐, 아지리디닐, 디히드로이소퀴놀린-(1H)-일, 옥타히드로이소퀴놀린-(1H)-일, 디히드로퀴놀린-(2H)-일, 옥타히드로퀴놀린-(2H)-일, 디히드로-1H-이미다졸릴 등을 포함한다. "헤테로시클릴"이 질소 원자를 함유하는 경우, 헤테로시클릴기의 부착 지점은 질소 원자일 수 있다.

용어 "아릴렌", "헤테로아릴렌" 및 "헤테로시클릴렌"은 상기 정의된 "아릴", "헤테로아릴" 및 "헤테로시클릴"기의 2가 형태이다. 용어 "아릴레닐", "헤테로아릴레닐" 및 "헤테로시클릴레닐"은 각각 "아릴렌", "헤테로아릴렌" 및 "헤테로시클릴렌"이 치환될 때 사용된다. 예를 들어, 알킬아릴레닐기는 알킬기가 부착되는 아릴렌 잔기를 포함한다.

기 (또는 치환체 또는 가변기)는 본원에 기재된 임의의 화학식에서 1회 이상 존재하면, 명백하게 언급하든 하지않든 각각의 기 (또는 치환체 또는 가변기)는 독립적으로 선택된다. 예를 들어, 화학식 -N(R₈)-C(R₆)-N(R₈)-에 있어서, 각각의 R₈기는 독립적으로 선택된다. 다른 예에서, R₂ 및 R₃기가 모두 R₄기를 함유하는 경우, 각각의 R₄기는 독립적으로 선택된다. 추가의 예에서, 하나 초과의 Y기가 존재하고 (즉, R₂ 및 R₃이 모두 Y기를 함유하고) 각각의 Y기가 하나 이상의 R₈기를 함유하면, 각각의 Y기는 독립적으로 선택되고 각각의 R₈기는 독립적으로 선택된다.

본 발명은 이성질체 (예를 들어 입체이성질체 및 에난티오머), 용매화물, 다형체 등을 포함한 임의의 제약상 허용되는 형태의 본원에 기재된 화합물 및 그의 염을 포함한다. 특히, 화합물이 광학 활성인 경우, 본 발명은 구체적으로 각각의 화합물의 에난티오머 및 에난티오머의 라세미체 혼합물을 포함한다. 용어 "화합물(들)"은 명백하게 언급되든 되지않든 (때때로 "염"은 명백하게 언급되지만) 임의의 또는 모든 상기 형태를 포함함을 이해해야 한다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 그의 실시태양을 포함한 화학식 Ia 및 I-IX의 화합물)은 하나 이상의 사이토킨, 예를 들어, IFN- α 및(또는) TNF- α 의 생합성을 유도한다.

일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 그의 실시태양을 포함한 화학식 Ia 및 I-IX의 화합물)은 하나 이상의 사이토킨, 예를 들어, TNF- α 의 생합성을 억제한다.

본원에 기재된 임의의 화합물에 있어서, 임의의 실시태양에서 각각의 하나의 다음 가변기(예를 들어 R, R', R'', R''', R₁, R₂, R₃, n, m, A, X, Y, Z 등)은 당업계의 숙련인이 이해하는 바와 같이 임의의 그의 실시태양에서 임의의 하나 이상의 다른 가변기와 조합할 수 있다. 가변기의 생성되는 조합물은 각각 본 발명의 실시태양이다.

특정 실시태양에서, 각각의 R, R', R'' 및 R'''는 독립적으로 비방해성 치환체이다. 특정 실시태양에서, 각각의 R' 및 R''는 수소 및 비방해성 치환체로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된다.

화학식 I의 일부 실시태양에서, R_A 및 R_B는 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나; R_A 및 R_B는 함께 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나 {여기서 아릴 또는 헤�테로아릴 고리는 비치환되거나 하나 이상의 비방해성 치환체로 치환된다}; R_A 및 R_B는 함께 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤�테로원자를 함유하고 비치환되거나 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성한다.

화학식 I의 일부 실시태양에서, R_A 및 R_B는 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나; R_A 및 R_B는 함께 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤�테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 헤�테로아릴 고리를 형성하거나 {여기서 아릴 또는 헤�테로아릴 고리는 비치환되거나 하나 이상의 R'''기로 치환된다}; R_A 및 R_B는 함께 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤�테로원자를 함유하고 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성한다 {여기서 각각의 R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된다}.

화학식 I의 일부 실시태양에서, R_A 및 R_B는 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택된다.

화학식 I의 일부 실시태양에서, R_A 및 R_B는 융합 아릴 또는 헤�테로아릴 고리를 형성한다.

화학식 I의 일부 실시태양에서, R_A 및 R_B는 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성한다.

화학식 II의 일부 실시태양에서, R_{A1} 및 R_{B1}은 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나; R_{A1} 및 R_{B1}은 함께 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤�테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 헤�테로아릴 고리를 형성하거나 {여기서 아릴 또는 헤�테로아릴 고리는 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환되거나, 하나의 R₃기로 치환되거나, 또는 하나의 R₃기 및 하나의 R기로 치환된다}; R_{A1} 및 R_{B1}은 함께 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤�테로원자를 함유하고 비치환되거나 하나 이상의 R기로 치환된 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성한다 {여기서 R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 -N(R₉)₂로 이루어진 군 중에서 선택되고; R₃은 -Z-R₄, -Z-X-R₄, -Z-X-Y-R₄, -Z-X-Y-X-Y-R₄ 및 -Z-X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택된다}.

화학식 II의 일부 실시태양에서, R_{A1} 및 R_{B1}은 비치환된 융합 벤젠 고리를 형성한다.

화학식 II의 일부 실시태양에서, R_{A1} 및 R_{B1}은 비치환된 융합 퍼리딘 고리를 형성한다.

화학식 II의 일부 실시태양에서, R_{A1} 및 R_{B1} 은 임의로 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 융합 포화 고리를 형성하고, 상기 고리는 비치환된다.

화학식 IX의 일부 실시태양에서, R_{A2} 및 R_{B2} 는 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, R_{A2} 및 R_{B2} 는 각각 독립적으로 알킬이다. 상기 특정 실시태양에서, R_{A2} 및 R_{B2} 는 각각 메틸이다.

화학식 Ia의 일부 실시태양에서, R_{A3} 및 R_{B3} 은 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 각각 독립적으로 선택되거나; R_{A3} 및 R_{B3} 은 함께 하나의 헤테로원자를 함유하는 융합 아릴 고리 또는 헤테로아릴 고리 또는 하나의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원의 포화 고리를 형성한다 {여기서 헤테로원자는 N 및 S로 이루어진 군 중에서 선택되고, 아릴, 헤테로아릴, 또는 5 내지 7원의 포화 고리는 비치환되거나 하나 이상의 비방해성 치환체로 치환된다}.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 I 내지 VIII의), R은 할로겐, 히드록시, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오 및 $-N(R_9)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

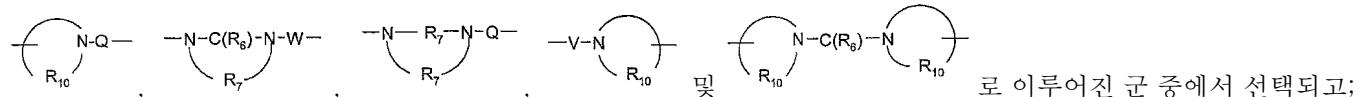
일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 III의), R은 히드록시 및 메톡시로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, m은 0이다. 상기 특정 실시태양에서, m은 0이고 n은 1이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 LXXX의), R은 할로겐, 알킬, 알케닐, 트리플루오로메틸 및 디알킬아미노로 이루어진 군 중에서 선택된다.

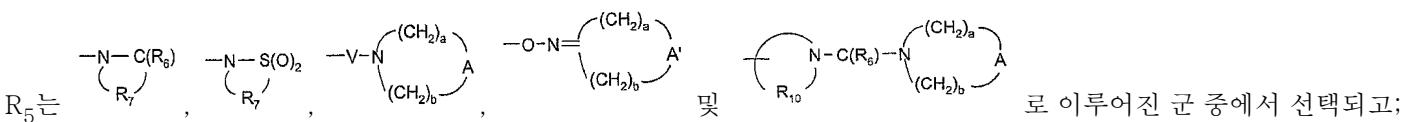
화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R'는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있다};

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R_5 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

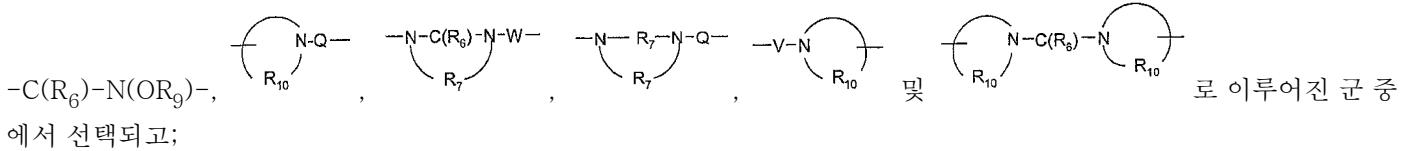
A'는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7이다. 상기 화학식 I 및 Ia의 특정 실시태양에서, Y는 $-S(O)_{0-2-}$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$,



R_5 은 $-\text{N}(\text{R}_7)-\text{C}(\text{R}_6)$, $-\text{N}(\text{R}_7)-\text{S(O)}_2$, $-\text{V}-\text{N}(\text{CH}_2)_a-\text{A}$ 및 $\text{R}_{10}-\text{N}(\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{CH}_2)_b-\text{A})$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, Y는 $-\text{S(O)}_{0-2}$, $-\text{S(O)}_2-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{C}(\text{R}_6)-$, $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_6)-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-$, $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}$

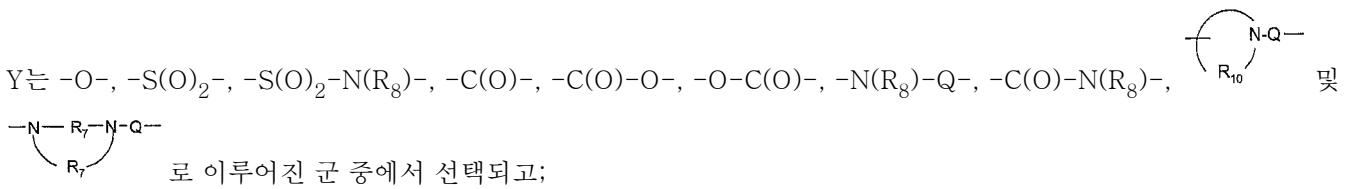
$(R_8)_-$, $-C(R_6)-N(OR_9)_-$,  ,  ,  및 로 이루어진 군 중에서 선택
되고;

R_5 는 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(\text{R}_6)$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{V}-\text{N}(\text{CH}_2)_a\text{A}$ 및 R_{10} $\text{N}-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{CH}_2)_b\text{A}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고; Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R' 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

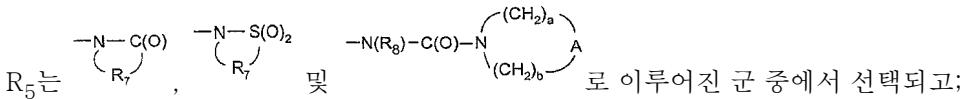
X는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 -O-기로 개재된 알킬렌이고;



X¹은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y¹은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₄는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 알카닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R₆은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₇은 C₂₋₇ 알킬렌이고;

R₈은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₁₀은 C₃₋₈ 알킬렌이고;

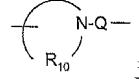
A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

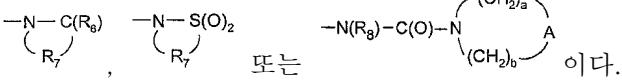
W는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7이다. 상기 화학식 I 및 Ia의 특정 실시태양에서, X는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결된 알킬렌이고; Y는 $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N$
 $(R_8)-$, $\begin{array}{c} N-Q- \\ \diagup \\ R_{10} \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} N-Q- \\ \diagup \\ R_7 \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; R₄는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알카닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다}; R₈은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R'는 알킬, 아릴알킬레닐, 헤테로시클릴알킬레닐 {여기서 헤테로시클릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 옥소기로 치환된다}, 아릴옥시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아미노알킬레닐, 할로알킬레닐, 알킬술포닐알킬레닐, -X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서 X는 알킬렌이고; Y는 -N(R₈)-C(O)-, -N(R₈)-S(O)₂-

S(O)₂-, -N(R₈)-C(O)-N(R₈)-, -N(R₈)-C(S)-N(R₈)-, -N(R₈)-S(O)₂-N(R₈)- 또는 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₄는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R₅는  또는 이다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R'는 C₁₋₅ 알킬, C₂₋₅ 알키닐, 아릴C₁₋₄ 알킬레닐, 시클로알킬C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐, 할로C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-C(O)-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₆ 알킬-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 아릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 할로겐기로 치환된다}, 헤테로아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-NH-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤�테로아릴-NH-C(S)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤테로아릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 헤�테로시클릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 헤�테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택된다.

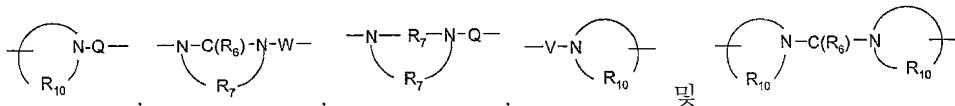
화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R'는 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 부틸, 웬트-4-이닐, 2-페닐에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸, 3-(페닐술포닐)프로필, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필, 4-아세톡시부틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸, 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로파오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)에틸, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필, 2-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노]에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 4-(4-파리딘-2-일피페라진-1-일)부틸, 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-파리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸, 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스페로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸, 2-[(파리딘-3-일아미노)카르보노티오일]아미노]에틸, 2-[(디메틸아미노)카르보닐]아미노]에틸 및 2-[(페닐아미노)카르보닐]아미노]에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R''는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R''는 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있다};

Y는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$ $-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



및 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



및 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

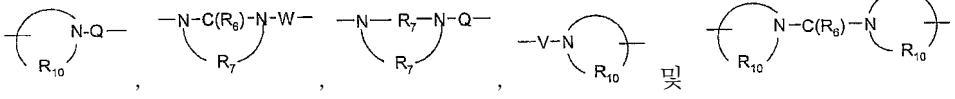
A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

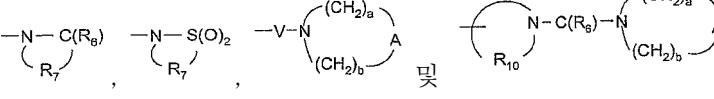
Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

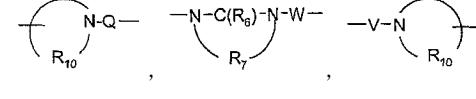
W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

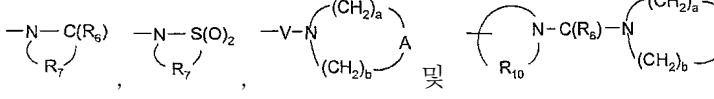
a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7이다. 상기 화학식 I 및 Ia의 특정 실시태양에서, Y는 $-S(O)_{0-2-}$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$,


로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_5 는 
로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 화학식 I 및 Ia의 특정 실시태양에서, Y는 $-S(O)_{0-2-}$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-$,

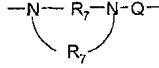

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_5 는 
로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고; Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R'' 는 $-R_4$, $-X-R_4$ 및 $-X-Y-R_4$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X는 임의로 아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 종결된 알킬렌이고;

Y 는 $-S(O)_{0-2-}$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$ 및 
로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 헤테로시클릴 및 헤�테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 아릴옥시알킬레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴, 헤�테로시클릴, 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$ 및 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R"는 수소, 알킬, 아릴알킬레닐, 알콕시알킬레닐 및 히드록시알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R"는 수소, 알킬, 아릴알킬레닐 및 알콕시알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R"는 수소, 알킬 및 알콕시알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R"는 수소, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐 및 아릴C₁₋₄ 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다 {여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다}. 특정 실시태양에서, R"는 수소, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄ 알킬레닐 및 아릴C₁₋₄ 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다 {여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다}. 특정 실시태양에서, R"는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄ 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다.

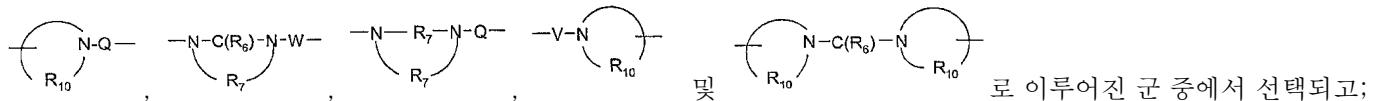
화학식 I 및 Ia의 일부 실시태양에서, R"는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R"는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R"는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R"는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 I의 일부 실시태양에서, 하나 이상의 R'"기가 존재한다. 상기 특정 실시태양에서, R'"는 하나 이상의 R기이거나, 하나의 R기 및 하나의 R₃기이거나, 또는 하나의 R₃기이다.

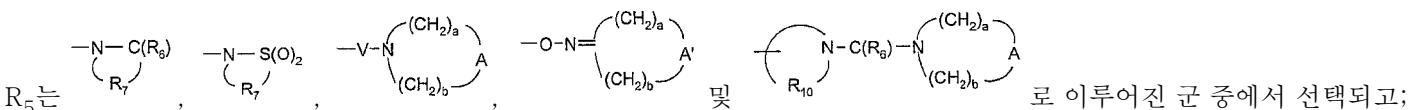
일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄, -X-Y-X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤�테로아릴렌 또는 헤�테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있다};

Y는 -O-, -S(O)₀₋₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, -O-N(R₈)-Q-, -O-N=C(R₄)-, -C(=N-O-R₈)-, -CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,



R₄는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤�테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬레닐, 헤�테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤�테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로아릴알킬렌옥시, 헤�테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R₆은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₇은 C₂₋₇ 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 해테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

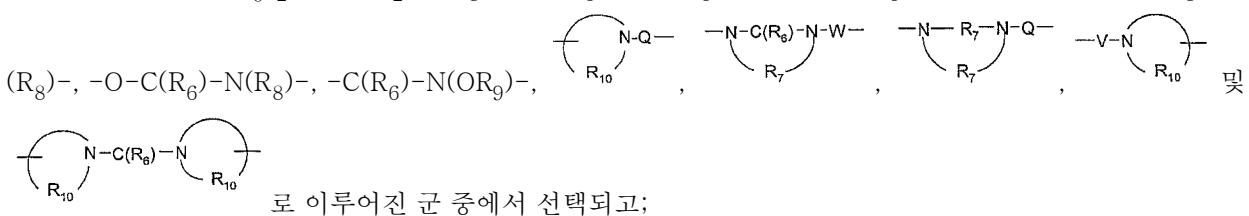
A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다. 상기 특정 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), Y는 $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$,



R_5 는 $-N-C(R_6)$, $-N-S(O)_2$, $-V-N(CH_2)_a$ 및 $-V-N(CH_2)_b$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, Y는 $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$,

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_5 는 $-N-C(R_6)$, $-N-S(O)_2$, $-V-N(CH_2)_a$ 및 $-V-N(CH_2)_b$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고; Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_1 은 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$, $-X-Y-X^1-Y^1-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서,

X는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 -O-기로 개재된 알킬렌이고;

Y는 $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $\begin{array}{c} N-Q \\ | \\ R_{10} \end{array}$ 및
 $\begin{array}{c} N-Q \\ | \\ R_7 \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X¹은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y¹은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₄는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};

R₅는 $\begin{array}{c} N-C(O) \\ | \\ R_7 \end{array}$, $\begin{array}{c} N-S(O)_2 \\ | \\ R_7 \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} N(R_8)-C(O)-N \\ | \\ (CH_2)_a \\ | \\ (CH_2)_b \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₆은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₇은 C₂₋₇ 알킬렌이고;

R₈은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₁₀은 C₃₋₈ 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

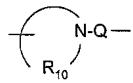
Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, a+b는 ≤7이다. 상기 특정 실시태양에서, X는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결된 알킬렌이고; Y는 $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(O)-N(R_8)-$,

$\begin{array}{c} N-Q \\ | \\ R_{10} \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} N-Q \\ | \\ R_7 \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; R₄는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다}; R₈은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 알킬, 아릴알킬레닐, 헤테로시클릴알킬레닐 {여기서 헤테로시클릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 옥소기로 치환된다}, 아릴옥시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아미노알킬레닐, 할로알킬레닐, 알킬су포닐알킬레닐, -X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서 X는 알킬렌이고; Y는 -N(R₈)-C(O)-, -N(R₈)-S(O)₂-, -N(R₈)-C(O)-N(R₈)-, -N(R₈)-C(S)-N(R₈)-, -N(R₈)-S(O)₂-N(R₈)- 또는

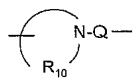


로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R₄는 알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;

R₅는 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(\text{R}_8)$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{S}(\text{O})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{A}$ 이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 알킬, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 히드록시알킬, 알킬су포닐알킬레닐, -X-Y-R₄ 및 -X-R₅로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서 X는 알킬렌이고; Y는 -N(R₈)-C(O)-, -N(R₈)-S(O)₂-, -N(R₈)-C(O)-N(R₈)- 또는



이고;

R₄는 알킬, 아릴 또는 헤�테로아릴이고;

R₅는 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(\text{R}_8)$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{S}(\text{O})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{A}$ 이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 -R₄이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 -X-R₄이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 -X-Y-R₄이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 -X-Y-X-Y-R₅이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 -X-Y-X¹-Y¹-R₄이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 -X-R₅이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 C₁₋₅ 알킬, C₂₋₅ 알키닐, 아릴C₁₋₄ 알킬레닐, 시클로알킬C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐, 할로C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬-C(O)-O-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₆ 알킬-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 아릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 할로겐기로 치환된다}, 헤테로아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-NH-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤테로아릴-NH-C(S)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤�테로아릴

C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 헤테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 헤테로시클릴 C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 헤�테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_1 은 C_{1-5} 알킬, 아릴 C_{1-4} 알킬레닐, 시클로알킬 C_{1-4} 알킬레닐, C_{1-4} 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐, 할로C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₆ 알킬-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤테로아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-NH-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤�테로아릴-NH-C(S)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₄ 알킬아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤�테로아릴C₁₋₄ 알킬레닐 {여기서 헤�테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤�테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다} 및 헤�테로시클릴 C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 헤�테로아릴 및 옥소로 이루어진 군 중에서 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_1 은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-S(O)₂-C₁₋₄ 알킬레닐, C_{1-4} 알킬-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 히드록시C₁₋₄ 알킬레닐, 아미노C₁₋₄ 알킬레닐, C₁₋₆ 알킬-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤�테로아릴-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-S(O)₂-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 아릴-NH-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐, 헤�테로아릴-NH-C(S)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐 및 디(C₁₋₄ 알킬)아미노-C(O)-NH-C₁₋₄ 알킬레닐 및 헤�테로시클릴 C_{1-4} 알킬레닐 {여기서 헤�테로시클릴은 비치환되거나 1 또는 2개의 옥소기로 치환된다}로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 부틸, 펜트-4-이닐, 2-페닐에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸, 3-(페닐술포닐)프로필, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필, 4-아세톡시부틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸, 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로파오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)에틸, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]에틸, 2-[(이소부티릴아미노)에틸, 2-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 4-(4-파리딘-2-일파페라진-1-일)부틸, 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-파리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸, 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸, 2-[(파리딘-3-일아미노)카르보노티오일]아미노]에틸, 2-[(디메틸아미노)카르보닐]아미노]에틸 및 2-[(페닐아미노)카르보닐]아미노]에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 VIII의), R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 부틸, 펜트-4-이닐, 2-시클로헥실에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸, 3-(페닐술포닐)프로필, 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필, 4-아세톡시부틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸, 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로파오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)에틸, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]에틸, 2-[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노]에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 4-(4-파리딘-2-일파페라진-1-일)부틸, 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-

이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-파리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸, 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸, 2-{[(파리딘-3-일아미노)카르보노티오일]아미노}에틸, 2-{[(디메틸아미노)카르보닐]아미노}에틸 및 2-{[(페닐아미노)카르보닐]아미노}에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 메틸, 에틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-페닐에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 4-히드록시부틸, 2-아미노-2-메틸프로필, 2-아미노에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노프로필, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸, 2-{(시클로헥실카르보닐)아미노}-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)에틸, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-{(파리딘-3-일카르보닐)아미노}에틸, 2-(이소부티릴아미노)에틸, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-(4-파리딘-2-일페라진-1-일)부틸, 3-(3-파리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 2-{[(파리딘-3-일아미노)카르보노티오일]아미노}에틸, 2-{[(디메틸아미노)카르보닐]아미노}에틸 및 2-{[(페닐아미노)카르보닐]아미노}에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-{(시클로헥실카르보닐)아미노}-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-[모르폴린-4-일카르보닐]아미노]부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-{(시클로헥실카르보닐)아미노}-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 메틸, 2-시클로헥실에틸, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-{(시클로헥실카르보닐)아미노}-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 2-(벤조일아미노)에틸, 4-메탄술포닐아미노부틸 및 2-메틸프로필로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2-메탄술포닐에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 에틸 및 4-[모르폴린-4-일카르보닐]아미노]부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필 및 에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 메틸 및 2-메틸프로필로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R₁은 2-메틸프로필이다.

일부 실시태양에서, R₁은 C₁₋₄ 알킬이다. 특정 실시태양에서, R₁은 직쇄 C₁₋₄ 알킬이다. 특정 실시태양에서, R₁은 분지된 C₁₋₄ 알킬이다.

일부 실시태양에서, R₁은 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필 및 부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_1 은 펜트-4-이닐 및 2-페닐에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_1 은 2-페닐에틸이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 2-히드록시-2-메틸프로필 및 2-아미노-2-메틸프로필로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_1 은 2-히드록시-2-메틸프로필이다. 특정 실시태양에서, R_1 은 2-아미노-2-메틸프로필이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 4-히드록시부틸, 2-아미노에틸, 4-아미노부틸, 4-클로로부틸 및 4-아세톡시부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_1 은 C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 페닐- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 2-메탄술포닐에틸, 2-(프로필술포닐)에틸, 4-(메틸술포닐)부틸 및 3-(페닐술포닐)프로필로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_1 은 C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬렌옥시 C_{1-4} 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 C_{1-4} 알킬- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 아릴- $S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 디 C_{1-4} 알킬- $N-S(O)_2-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 4-메탄술포닐아미노부틸, 2-(벤젠술포닐아미노)에틸, 2-(2-프로판술포닐아미노)에틸 및 2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_1 은 4-메탄술포닐아미노부틸이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 C_{1-4} 알킬- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 헤테로아릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 2-(벤조일아미노)에틸, 2-[(파리딘-3-일카르보닐)아미노]에틸 및 2-(이소부티릴아미노)에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_1 은 C_{1-6} 알킬- $NH-C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2-C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 아릴- $NH-C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 헤테로아릴- $NH-C(R_6)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 헤테로시클릴- $C(O)-NH-C_{1-4}$ 알킬레닐이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 4-[모르폴린-4-일카르보닐]아미노]부틸, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 2-{[(피리딘-3-일아미노)카르보노티오일]아미노}에틸, 2-{[(피리딘-3-일아미노)카르보닐]아미노}에틸, 2-{[(디메틸아미노)카르보닐]아미노}에틸 및 2-{[(페닐아미노)카르보닐]아미노}에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_1 은 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 2-[(시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필, 2-[(시클로프로필카르보닐]아미노]-2-메틸프로필, 2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필, 2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐]프로필, 2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐]아미노]프로필, 2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필, 2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필, 2-[(4-플루오로벤조일]아미노]-2-메틸프로필 및 2-[(3,4-디플루오로벤조일]아미노]-2-메틸프로필로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_1 은 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 4-(아미노술포닐)부틸, 4-[(메틸아미노)술포닐]부틸 및 4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_1 은 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬레닐이다 {여기서 헤테로아릴은 비치환되거나 아릴, 헤테로아릴 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환체로 치환된다}.

일부 실시태양에서, R_1 은 3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필, 3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필, 4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸 및 4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스파로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

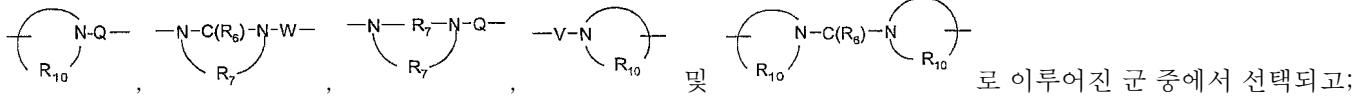
일부 실시태양에서, R_1 은 4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸이다.

상기한 R_1 에 대한 각각의 실시태양은 하기한 R_2 에 대한 하나 이상의 실시태양과 조합될 수 있다. 각각의 생성되는 조합은 하나의 실시태양이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_2 는 $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y-R_4$ 및 $-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; 여기서

X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재될 수 있다};

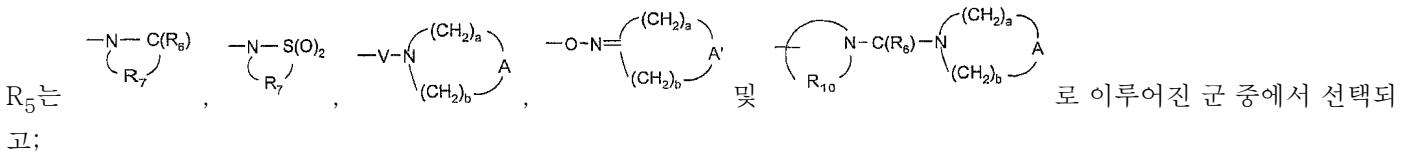
Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)$ -, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



및 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알콕시, 할로

겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤�테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};



R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A 는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

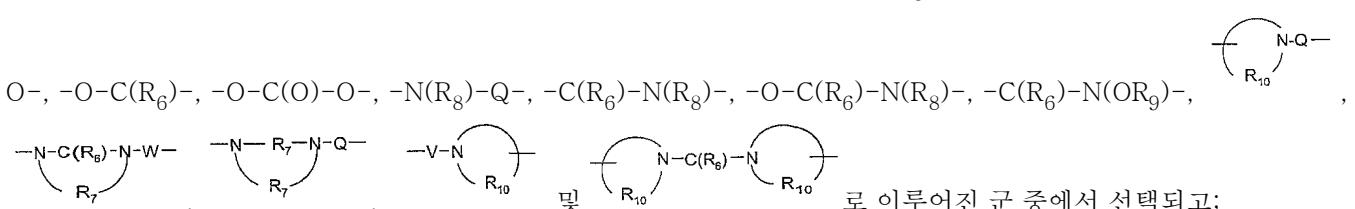
Q 는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V 는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W 는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

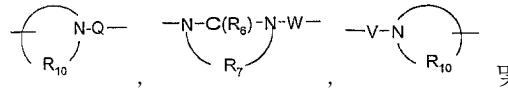
a 및 b 는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다.

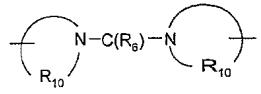
상기 특정 실태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), Y 는 $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-$



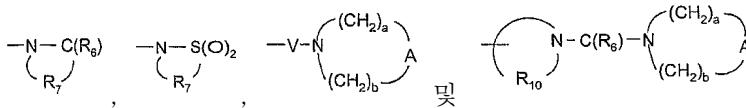
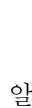
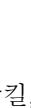
R_5 는 $-N-C(R_6)$, $-N-S(O)_2$, $-V-N\begin{pmatrix} (CH_2)_a \\ (CH_2)_b \end{pmatrix}A$ 및 $\begin{pmatrix} N-C(R_6)-N \\ (CH_2)_b \end{pmatrix}A$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실태양에서 (예를

들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), Y는 $-S(O)_{0-2}^-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-$

$O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$,  및



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_5 는  및   및                     <img alt="Chemical structure showing a repeating unit with two nitrogen atoms, each bonded to R10 and (CH2)a or (CH2)b groups." data-bbox="4360 202 438

일부 실시태양에서, R_2 는 수소, C_{1-5} 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬레닐 및 아릴 C_{1-4} 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다 {여기서 아릴은 비치환되거나 클로로, 플루오로, 메톡시, 메틸, 시아노 및 메톡시카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다}.

일부 실시태양에서, R_2 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_2 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_2 는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_2 는 메틸이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, m 및 n은 0이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, m 및 n은 0이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 IX 및 LXXX의), R_1 은 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 에틸 및 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, m 및 n은 0이다. 상기 특정 실시태양에서, R_1 은 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필 및 에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 III 내지 VII의), R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2-메탄술포닐에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 벤질로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, m 및 n은 0이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 III 내지 VII의), R_1 은 2-메틸프로필이고; R_2 는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, m 및 n은 0이다.

화학식 VIII의 일부 실시태양에서, R_1 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2-시클로헥실에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-[(모르폴린-4-일카르보닐)아미노]부틸, 2-(벤조일아미노)에틸 및 4-메탄술포닐아미노부틸로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 2-메톡시에틸 및 2-히드록시에틸로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, n 은 0이다.

화학식 VIII의 일부 실시태양에서, R_1 은 메틸, 2-시클로헥실에틸, 2,2-디메틸프로필, 2-히드록시-2-메틸프로필, 2-(프로필술포닐)에틸, 2-메탄술포닐에틸, 2-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]프로필, 2-[(시클로헥실카르보닐)아미노]-2-메틸프로필, 2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}에틸, 4-메탄술포닐아미노부틸 및 2-메틸프로필로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, n 은 0이다.

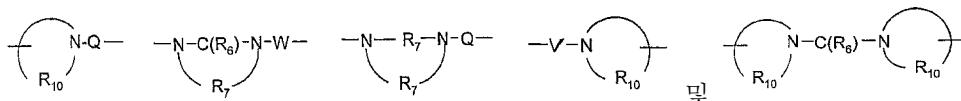
화학식 VIII의 일부 실시태양에서, R_1 은 메틸 및 2-메틸프로필로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 메틸이다. 상기 특정 실시태양에서, n 은 0이다.

화학식 IX의 일부 실시태양에서, R_1 은 메틸 및 2-메틸프로필로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_2 는 메틸이다. 상기 특정 실시태양에서, R_{A2} 및 R_{B2} 는 각각 메틸이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 VII의), R_3 은 $-Z-R_4$, $-Z-X-R_4$, $-Z-X-Y-R_4$, $-Z-X-Y-X-Y-R_4$ 및 $-Z-X-R_5$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X 는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있다};

Y 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$, $-CH(-N(-O-R_8)-Q-R_4)-$,



로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Z 는 결합 또는 $-O-$ 이고;

R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다};

R_5 는 $-N-C(R_6)-$, $-N-S(O)_2-$, $-V-N((CH_2)_a)_b-A-$, $-O-N((CH_2)_a)_b-A'$ 및 $N-C(R_6)-N((CH_2)_a)_b-A$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_6 은 $=O$ 및 $=S$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 해테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이고;

A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

A' 는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다. 상기 특정 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 VII의), Y는 $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$,

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

및

R_5 는 $-N-C(R_6)$, $-N-S(O)_2$, $-V-N(CH_2)_a A$ 및 $N-C(R_6)-N(CH_2)_b A$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 VII의), Y는 $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$,

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_5 는 $-N-C(R_6)$, $-N-S(O)_2$, $-V-N(CH_2)_a A$ 및 $N-C(R_6)-N(CH_2)_b A$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고; Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 VII의), R_3 은 피라졸로퀴놀린 또는 피라졸로나프티리딘의 7-위치에 있다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 VII의), R_3 은 아릴, 아릴알킬렌옥시 및 헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택된다 {여기서 아릴, 아릴알킬렌옥시 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다}. 상기 특정 실시태양에서, m 은 1이고 n 은 0이다. 상기 특정 실시태양에서, R_3 은 피라졸로퀴놀린 또는 피라졸로나프티리딘의 7-위치에 있다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 II 내지 VII의), R_3 은 폐닐, 벤질옥시, 3-푸릴, 피리딘-3-일, p-톨루일, (4-클로로벤질)옥시 및 (4-메틸벤질)옥시로 이루어진 군 중에서 선택된다. 상기 특정 실시태양에서, m 은 1이고 n 은 0이다. 상기 특정 실시태양에서, R_3 은 피라졸로퀴놀린 또는 피라졸로나프티리딘의 7-위치에 있다.

일부 실시태양에서, R_4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군 중에서 선택된다 {여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 머캅토, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬렌옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬렌옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, (디알킬아미노)알킬렌옥시, 및 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다}. 상기 특정 실시태양에서, R_4 는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

일부 실시태양에서, R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐, 아릴알킬레닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다}.

일부 실시태양에서, R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 알키닐 및 아릴알케닐레닐로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬레닐기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릴, 아미노, 디알킬아미노, 및 알킬 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다}.

일부 실시태양에서, R_4 는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고 {여기서 알킬, 아릴, 아릴옥시알킬레닐 및 헤테로시클릴기는 비치환되거나 알킬, 알콕시, 히드록시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 시아노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴의 경우, 옥소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다}.

일부 실시태양에서, R_4 는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시태양에서, R_4 는 알킬이다. 특정 실시태양에서, R_4 는 아릴이다. 특정 실시태양에서, R_4 는 헤테로아릴이다.

일부 실시태양에서, R_5 는

로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_5 는

로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_5 는 $\begin{array}{c} -N-C(O) \\ | \\ R_7 \end{array}$, $\begin{array}{c} -N-S(O)_2 \\ | \\ R_7 \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} -N(R_6)-C(O)-N \\ | \\ (CH_2)_n \\ | \\ A \end{array}$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, R_6 은 =O 및 =S로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_6 은 =O이다. 특정 실시태양에서, R_6 은 =S이다.

일부 실시태양에서, R_7 은 C_{2-7} 알킬렌이다. 특정 실시태양에서, R_7 은 C_{3-4} 알킬렌이다.

일부 실시태양에서, R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐, 아릴알킬레닐 및 헤테로아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐, 히드록시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_8 은 수소, 알킬, 알콕시알킬레닐 및 아릴알킬레닐로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_8 은 수소, 알킬 또는 히드록시알킬레닐이다. 특정 실시태양에서, R_8 은 수소이다. 특정 실시태양에서, R_8 은 알킬이다.

일부 실시태양에서, R_9 는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, R_9 는 알킬이다. 특정 실시태양에서, R_9 는 수소이다.

일부 실시태양에서, R_{10} 은 C_{3-8} 알킬렌이다. 특정 실시태양에서, R_{10} 은 C_{4-5} 알킬렌이다.

일부 실시태양에서, A는 $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, A는 $-O-$, $-C(O)-$ 및 $-N(R_4)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, A는 $-O-$ 이다.

일부 실시태양에서, A'는 $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ 및 $-CH_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ 및 $-C(R_6)-N(OR_9)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(O)-O-$ 및 $-C(O)-S-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, Q는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$ 및 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, Q는 결합, $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$ 및 $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, Q는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ 및 $-C(O)-N(R_8)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, V는 $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, V는 $-C(R_6)-$ 이다. 특정 실시태양에서, V는 $-N(R_8)-C(R_6)-$ 이다.

일부 실시태양에서, W는 결합, $-C(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, W는 결합 및 $-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, W는 결합이다.

일부 실시태양에서, X는 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 및 헤테로시클릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택된다 {여기서 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기는 임의로 아릴렌, 헤�테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결될 수 있고 임의로 하나 이상의 $-O-$ 기로 개재될 수 있다}.

일부 실시태양에서, X는 임의로 헤�테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나의 $-O-$ 기로 개재된 알킬렌이다.

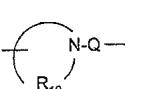
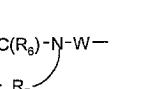
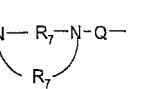
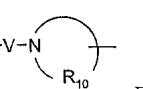
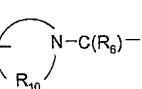
일부 실시태양에서, X는 임의로 아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로 종결된 알킬렌이다.

일부 실시태양에서, X는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결된 알킬렌이다.

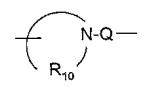
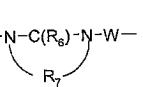
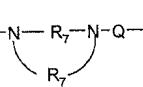
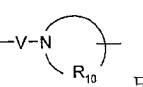
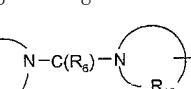
일부 실시태양에서, X는 알킬렌이다. 특정 실시태양에서, X는 C₁₋₄ 알킬렌이다.

일부 실시태양에서, X¹은 알킬렌 및 아릴렌으로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특정 실시태양에서, X¹은 알킬렌이다. 특정 실시태양에서, X¹은 C₁₋₄ 알킬렌이다. 특정 실시태양에서, X¹은 아릴렌이다.

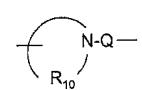
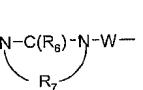
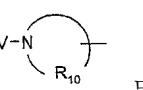
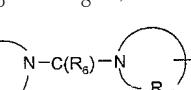
일부 실시태양에서, Y는 -O-, -S(O)₀₋₂₋, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, -O-N(R₈)-Q-, -O-N=C(R₄)-, -C(=N-O-R₈)-, -CH(-N

(-O-R₈)-Q-R₄)-, , , ,  및 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

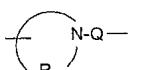
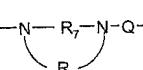
일부 실시태양에서, Y는 -S(O)₀₋₂₋, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -

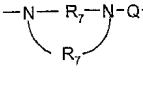
C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, , , ,  및 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, Y는 -S(O)₀₋₂₋, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -

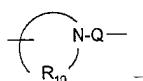
C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, , ,  및 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

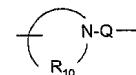
일부 실시태양에서, Y는 -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -N(R₈)-Q-, -C(O)-N(R₈)-,

 및 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, Y는 -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(O)-N(R₈)- 및 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, Y는 -N(R₈)-C(O)-, -N(R₈)-S(O)₂-, -N(R₈)-C(O)-N(R₈)-, -N(R₈)-C(S)-N(R₈)-, -N(R₈)-S(O)

₂-N(R₈)- 또는 로 이루어진 군 중에서 선택된다.



일부 실시태양에서, Y는 $-N(R_8)-C(O)-$, $-N(R_8)-S(O)_2-$, $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ 또는 $N-Q-R_{10}$ 이다.

일부 실시태양에서, Y는 $-N(R_8)-C(O)-$, $-N(R_8)-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 또는 $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ 이다. 특정 실시태양에서, Y는 $-N(R_8)-C(O)-$ 이다. 특정 실시태양에서, Y는 $-N(R_8)-S(O)_2-$ 이다. 특정 실시태양에서, Y는 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 이다. 특정 실시태양에서, Y는 $-N(R_8)-C(O)-N(R_8)-$ 이다.

일부 실시태양에서, Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-N(R_8)-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$ 및 $-N(R_8)-C(O)-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다. 일부 실시태양에서, Y^1 은 $-S-$, $-C(O)-$ 및 $-C(O)-O-$ 로 이루어진 군 중에서 선택된다.

일부 실시태양에서, Z는 결합 또는 $-O-$ 이다. 특정 실시태양에서, Z는 결합이다. 특정 실시태양에서, Z는 $-O-$ 이다.

일부 실시태양에서, a 및 b는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고, 단, $a+b$ 는 ≤ 7 이다. 일부 실시태양에서, a 및 b는 각각 정수 2이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 III-VII의), n은 0이거나 m은 0이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 III-VII의), m 및 n은 0이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 III-VII의), m은 0이고 n은 1이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 III-VII의), m은 1이고 n은 0이다.

일부 실시태양에서 (예를 들어, 화학식 VIII의), n은 0이다.

화합물의 제조

본 발명의 화합물은 반응식 I {여기서, R, R_1 , R_2 및 n은 상기 정의한 바와 같다}에 따라 제조할 수 있다. 반응식 I에서 화학식 X의 케토에스테르 및 이들의 나트륨염은 공지되어 있고, 통상의 방법, 예를 들어 클라이센 (Claisen) 축합 [Claisen, L., Berichte, 42, 59 (1909)]을 사용하여 다양한 케톤으로부터 제조할 수 있다.

클라이센 축합 출발 물질로서 유용한 많은 관능화된 케톤은 상업적으로 입수 가능하고; 다른 것은 공지의 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, t-부틸 1,1-디메틸-3-옥소부틸카르바메이트 (또한 (1,1-디메틸-3-옥소부틸)카르bam산 t-부틸 에스테르로도 불림)는 문헌 [Peschke, B. et al, Eur. J. Med. Chem., 34, pp. 363-380, (1999)]에 보고되었다. 다른 예에서, 4-(프로필티오)부탄-2-온은 1-프로판ти올 및 4-클로로-2-부타논을 주변 온도에서 수소화나트륨의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 테트라히드로포란 (THF) 중에서 결합시키고 생성물을 통상의 방법을 사용하여 단리함으로써 제조할 수 있다. 제3 예에서, 폐닐 비닐 술폰, 및 메틸 아세토아세테이트 및 나트륨 에톡시드로부터 생성된 카르반이온을 사용하여 미카엘 (Michael)부가반응을 수행할 수 있다. 생성되는 미카엘 부가물은 산성 조건, 예를 들어 메탄올 중 염산 하에 탈카르복실화시켜 5-(페닐술포닐)펜탄-2-온을 제공할 수 있다.

반응식 I의 단계 (1)에서, 화학식 X의 화합물의 나트륨염을 화학식 R_2NHNH_2 의 히드라진과 반응시켜 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트를 제공한다. 반응은 히드라진을 적합한 용매, 예를 들어 아세트산 중 화학식 X의 화합물의 염 용액에 서서히 첨가함으로써 편리하게 수행한다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

단계 (1)을 히드라진을 사용하여 수행하는 경우, 생성되는 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트 {여기서 R_2 는 수소이다}는 공지의 합성 방법 [Auwers, K. v., Hollman, H., Berichte, 59, 606 (1926)]을 사용하여 알킬화시켜, 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트 {여기서 R_2 는 상기 정의한 바와 같다}를 제공할 수 있다. 알킬화는 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트 {여기서 R_2 는 수소이다}의 용액을 염기, 예를 들어 나트륨 에톡시드에 이어 화학식 R_2 -할라이드의 알킬화제로 처리함으

로써 편리하게 수행된다. 반응은 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 진행시키고, 승온, 예를 들어, 용매의 환류 온도에서 또는 주변 온도에서 수행할 수 있다. 화학식 R₂-할라이드의 많은 시약은 상업적으로 입수 가능하고; 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트는 통상의 방법을 사용하여 반응물로부터 단리되고 그의 이성질체로부터 분리될 수 있다.

반응식 I의 단계 (2)에서, 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트의 에스테르기를 아미드로 전환시킨다. 아미노화는 수산화암 모늄을 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 중 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트에 첨가하고 승온, 예를 들어 100°C에서 가열함으로써 편리하게 수행한다. 반응은 압력 용기 내에서 수행할 수 있다. 생성되는 화학식 XII의 피라졸 카르복사미드는 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

별법으로, 단계 (2)는 먼저 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트를 카르복실산으로 가수분해시킨 다음 카르복실산을 아미드로 전환시킴으로써 수행할 수 있다. 에스테르 가수분해는 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트를 물 및 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중에서 수산화리튬 또는 수산화나트륨과 함함으로써 염기성 조건 하에 수행할 수 있다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 카르복실산 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다. 카르복실산의 화학식 XII의 피라졸 카르복사미드로의 전환은 먼저 카르복실산을 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 옥살릴 클로라이드로 처리하여 산 클로라이드를 생성함으로써 수행할 수 있고, 이어서 이를 주변 온도 미만, 예를 들어 0°C에서 수산화암모늄으로 처리할 수 있다. 별법으로, 카르복실산의 화학식 XII의 피라졸 카르복사미드로의 전환은 1-히드록시 벤조트리아졸 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디아이미드 히드로클로라이드를 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 중 카르복실산의 용액에 첨가한 다음 진한 수산화암모늄을 첨가함으로써 커플링 (coupling) 조건 하에 수행할 수 있다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 I의 단계 (3)에서, 화학식 XII의 피라졸 카르복사미드를 화학식 XIII의 피라졸 카르보니트릴로 탈수시킨다. 적합한 탈수제는 티오닐 클로라이드, 트리플루오로아세트산 무수물 및 인 옥시클로라이드를 포함한다. 반응은 화학식 XII의 피라졸 카르복사미드를 인 옥시클로라이드로 처리하고 반응물을 승온, 예를 들어 90°C에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 화학식 XII의 피라졸 카르복사미드를 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 및 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 트리플루오로아세트산 무수물과 함함으로써 또한 수행할 수 있다. 반응은 주변 온도 또는 주변 온도 미만, 예를 들어 0°C에서 수행할 수 있다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 I의 단계 (4)에서, 화학식 XIII의 피라졸 카르보니트릴을 브롬화시켜 화학식 XIV의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴을 제공한다. 브롬화는 브롬을 아세트산 중 아세트산칼륨 및 화학식 XIII의 피라졸 카르보니트릴의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행한다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 I의 단계 (5)에서, 화학식 XIV의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴은 화학식 XV의 시약을 사용하여 전이금속 촉매된 교차 커플링 반응시켜 화학식 XVI의 피라졸-치환 아닐린을 형성한다. 화학식 XV의 시약 {여기서 M은 예를 들어 -B(OH)₂, -B(O-알킬)₂, -Sn(알킬)₃ 및 -Zn-할라이드이다}은 커플링 반응을 겪는 것으로 알려져 있다. 화학식 XV의 몇몇 시약은 상업적으로 입수 가능하고; 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, t-부톡시카르보닐 (Boc)-보호된 아닐린은 부틸리튬 시약의 존재 하에 직접 (directed) 오르쏘 금속화를 겪는다. 생성되는 유기리튬 중간체는 친전자체, 예를 들어 B(O-알킬)₃ 및 ClSn(알킬)₃과 반응하여 Boc 보호기의 제거 후 화학식 XV의 화합물 {여기서 M은 각각 -B(O-알킬)₂ 또는 -B(OH)₂ 및 -Sn(알킬)₃이다}을 제공한다.

단계 (5)에서, 스즈끼 (Suzuki) 커플링 반응은 화학식 XIV의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴, 팔라듐(II) 아세테이트, 트리페닐포스핀 및 화학식 XV의 봉소 시약 {여기서 M은 -B(OH)₂ 또는 -B(O-알킬)₂이다}의 혼합물을 염기, 예를 들어 탄산나트륨의 존재 하에 가열함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어 n-프로판올:물 중에서 수행하고, 승온, 예를 들어 100°C에서 가열할 수 있다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 I의 단계 (6)에서, 화학식 XVI의 피라졸-치환 아닐린의 아민 및 니트릴 관능기는 산성 조건 하에 반응하여 화학식 XVII의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 (화학식 I, II, III 및 Ia의 아속 (subgenus))을 형성한다. 분자내 부가반응은 아세틸 클로라이드를 에탄올 중에서 교반하고 생성되는 산성 용액을 화학식 XVI의 피라졸-치환 아닐린에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 이어서 반응물을 환류에서 가열하여 화학식 XVII의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 제공한다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

별법으로, 반응식 I의 단계 (5) 및 (6)에서, 화학식 XIV의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴은 화학식 XLII의 시약을 사용하여 스스끼 커플링시킨다.



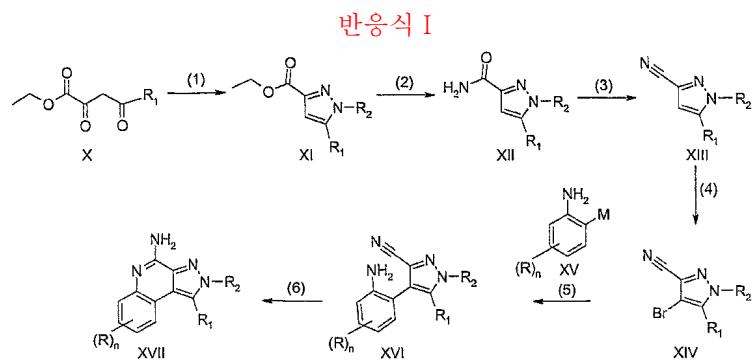
화학식 XLII의 몇몇 화합물은 공지되어 있거나 공지의 합성 방법으로 제조할 수 있다 (Rocca, P. et al, Tetrahedron, 49, pp. 49-64 (1993) 참조). 스스끼 커플링 반응은 상기한 방법에 따라 수행할 수 있다. 생성되는 피발로일아미노-치환 화합물은 반응식 I의 단계 (6)에서 염기-촉진된 분자내 고리화 및 후속적인 피발로일기 절단을 거쳐, 화학식 XVII의 피라졸로 [3,4-c]퀴놀린을 제공한다. 반응은 피발로일아미노-치환 커플링 생성물을 칼륨 t-부톡시드와 함께 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 승온, 예를 들어 용매의 환류 온도에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

일부 실시태양에서, 반응식 I에서 화합물은 통상의 합성 방법을 사용하여 추가로 가공할 수 있다. 예를 들어, 화학식 X의 케토에스테르를 제조하기 위해 출발 케톤으로서 t-부틸 1,1-디메틸-3-옥소부틸카르바메이트가 사용되는 경우 R₁은 2-[t-부톡시카르보닐]아미노]-2-메틸프로필기일 수 있다. t-부톡시카르보닐기는 단계 (6)에 설명된 산성 고리화 조건 하에 제거되어 2-아미노-2-메틸프로필기를 제공하고, 이는 반응식 VII의 단계 (11)에서 하기한 방법을 사용하여 아미드, 숀폰아미드, 숀파미드 또는 우레아로 전환될 수 있다.

다른 예에서, 올레핀 함유 R₁기는 통상의 방법으로 에폭시드로 산화될 수 있다. 산화는 반응식 I의 단계 (4)에 앞서 3-클로로페옥시벤조산을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중 화학식 XIII의 피라졸 카르보니트릴 (이는 올레핀 치환체를 함유한다)의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다. 에폭시드는 화학식 XIII의 화합물 (이는 에폭시드 치환체를 함유한다)을 주변 온도에서 아세트산 중에서 2 당량의 브롬과 합하여 R₁에서 인접 브로모히드린으로 치환된 화학식 XIV의 화합물을 제공함으로써 단계 (4)에서 브롬화 동안 개환될 수 있다. 이어서 브로모히드린은 유리 라디칼 조건 하에 환원되어 히드록시알킬기로 치환된 화학식 XIV의 화합물을 제공할 수 있다. 환원은 트리부틸틴 히드라이드 및 아조비스이소부티로니트릴을 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔 중에서 화학식 XIV의 브로모히드린-치환 화합물에 첨가함으로써 수행할 수 있다. 생성물은 통상의 방법으로 단리한 다음 반응식 I의 단계 (5) 및 (6)에 적용될 수 있다. 이들 방법을 사용하여, R₁ 2-메틸프로페닐기를 2-히드록시-2-메틸프로필기로 전환시킬 수 있다.

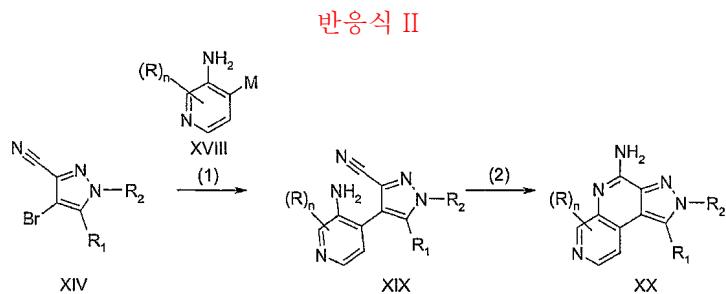
상기 방법에 따라 R₁ 위치에 도입된 히드록시기는 수소화나트륨으로 처리하여 알콕시드를 형성할 수 있고, 이는 화학식 CH₂=CH-S(O)₂-R₄의 비닐 숀폰과 반응하여 R₁이 -X-Y-R₄ {여기서 Y는 -SO₂-임}인 화합물을 제공한다. 반응은 광물유에 분산된 촉매 수소화나트륨을 적합한 용매, 예를 들어 DMF 또는 테트라하이드로푸란 중 화학식 XIV의 화합물 {여기서 R₁은 히드록시기를 갖는다} 및 비닐 숀폰의 용액에 첨가함으로써 수행할 수 있다. 반응은 주변 온도에서 진행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리한 다음 반응식 I의 단계 (5) 및 (6)에 적용될 수 있다. 많은 비닐 숀폰이 상업적으로 입수가능하거나 공지의 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 방법은 화학식 XVII의 화합물 {여기서 R₁은 2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필기이다}을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

다른 예에서, R₁은 -X-Y-R₄ {여기서 Y는 -S-임}일 수 있다. 티오에테르기는 R₁이 -X-Y-R₄이고 Y가 -SO₂-인 화합물을 제공하기 위해 반응식 I의 단계 (2)에 앞서 숀폰으로 산화될 수 있다. 산화는 3-클로로페옥시벤조산을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 클로로포름 중 화학식 XI의 피라졸 카르복실레이트의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 생성물은 통상의 방법으로 단리한 다음 반응식 I의 단계 (2) 내지 (6)에 적용될 수 있다.



본 발명의 피라졸로[3,4-c]나프티리딘은 반응식 II {여기서 R, R₁, R₂ 및 n은 상기 정의한 바와 같다}에 따라 제조할 수 있다. 반응식 II의 단계 (1)에서, 화학식 XIV의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴은 화학식 XVIII의 시약 또는 그의 위치 이성질체 {여기서 M은 상기 정의한 바와 같다}를 사용하는 전이금속 촉매된 교차 커플링 반응을 거쳐, 화학식 XIX의 피라졸-치환 아미노피리딘을 형성한다. 화학식 XVIII의 시약 및 그의 이성질체는 공지의 방법을 사용하여, 예를 들어, Boc-보호된 아미노피리딘의 직접 오르쏘 금속화 및 후속적인 친전자 치환에 의해 제조할 수 있다. 별법으로, 몇몇 이성질체에 대해, 할로겐-리튬 교환 및 후속적인 친전자 치환을 사용할 수 있다. 예를 들어, 할로겐-리튬 교환은 3-위치에 보호된 아미노기를 갖는 2-브로모피리딘 상에서 수행할 수 있고; 트리부틸린 클로라이드를 사용하는 후속적인 친전자 치환과 아미노기의 탈보호로 반응식 II의 단계 (1)에 유용한 시약인 3-아미노-2-트리-n-부틸스타닐피리딘을 제공한다. 반응식 II의 단계 (1)에서 커플링 반응은 반응식 I의 단계 (5)에 대해 설명된 바와 같이 수행할 수 있다.

반응식 II의 단계 (2)에서, 화학식 XIX의 피라졸-치환 아미노피리딘의 아민 및 니트릴 관능기는 산성 조건 하에 반응하여 화학식 XX의 피라졸로[3,4-c]나프티리딘 (화학식 I, II, VI 및 Ia의 아속) 또는 그의 이성질체를 형성한다. 반응식 II의 단계 (2)는 반응식 I의 단계 (6)에 대해 설명된 바와 같이 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.



본 발명의 화합물은 또한 반응식 III에 따라 제조할 수 있다 {여기서 n은 상기 정의한 바와 같고, R_a, R_{1a} 및 R_{2a}는 당업계의 숙련인이 단계 (5)의 산화에 감수성인 것으로 인식하는 치환체를 포함하지 않는 상기 정의한 바와 같은 R, R₁ 및 R₂의 하위세트이다}. 이를 감수성 치환체는 -S- 또는 헤테로아릴기를 포함한다.

화학식 XXI의 아세탈은 문헌에 기록되어 있고 공지의 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다 [Royals, E. E., Robinson, A. G. III, J. Am. Chem. Soc., 78, 4161 (1956)]. 예를 들어, 화학식 CH₃C(O)R_{1a}의 케톤은 클라이센 축합 조건 하에 에틸 디에톡시아세테이트와 축합되어 화학식 XXI의 아세탈을 제공할 수 있다. 반응은 나트륨 t-부톡시드를 에탄올 중 에틸 디에톡시아세테이트 및 화학식 CH₃C(O)R_{1a}의 케톤의 용액에 첨가하고 반응물을 환류에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 화학식 CH₃C(O)R_{1a}의 많은 케톤은 상업적으로 입수 가능하다. 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조할 수 있다. 아미도 케톤은 화학식 R₄-CN의 니트릴을 산성 조건 하에 α,β-불포화 케톤에 첨가함으로써 문헌 절차 [Ritter, J. J. and Minieri, P. P., J. Am. Chem. Soc., 70, 4045, (1948)]에 따라 제조할 수 있다.

반응식 III의 단계 (1)에서, 화학식 XXI의 아세탈은 R_{2a}-NH-NH₂의 히드라진과 반응하여 화학식 XXII의 피라졸을 제공한다. 반응은 히드라진을 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중 화학식 XXI의 아세탈의 용액에 서서히 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 진행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 III의 단계 (2)에서, 화학식 XXII의 피라졸 내의 아세탈은 산성 조건 하에 알데히드로 전환된다. 반응은 화학식 XXII의 아세탈-치환 피라졸을 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란 중에서 염산으로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행하여 화학식 XXIII의 알데히드-치환 피라졸을 제공할 수 있다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

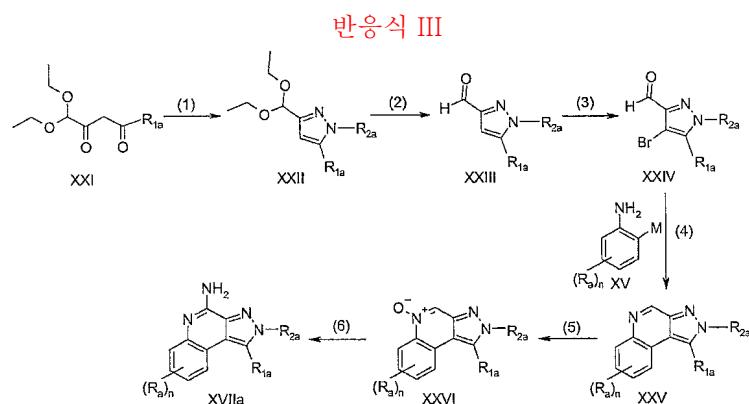
반응식 III의 단계 (3)에서, 화학식 XXIII의 피라졸을 브롬화하여 화학식 XXIV의 브로모-치환 피라졸을 제공한다. 반응은 반응식 I의 단계 (4)에 설명된 바와 같이 수행할 수 있다.

반응식 III의 단계 (4)에서, 화학식 XXIV의 브로모-치환 피라졸은 화학식 XV의 시약 {여기서 M은 상기 정의한 바와 같다}을 사용하는 전이금속 촉매된 교차 커플링 반응을 겪는다. 반응은 반응식 I의 단계 (5)에 설명된 스즈끼 반응 조건을 이용하여 편리하게 수행된다. 이들 반응 조건 하에, 아민의 알데히드기와의 분자내 촉합이 일어나 화학식 XXV의 피라졸로 [3,4-c]퀴놀린을 형성한다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 III의 단계 (5)에서, 화학식 XXV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 N-옥시드를 형성할 수 있는 통상의 산화제를 사용하여 산화되어 화학식 XXVI의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린-5N-옥시드를 제공한다. 반응은 3-클로로페온산을 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 클로로포름 중의 화합물의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

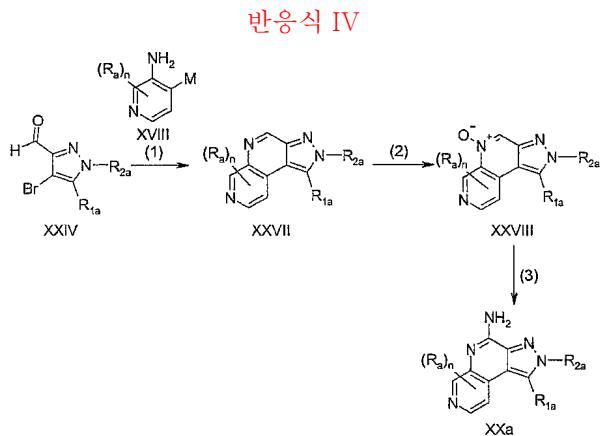
반응식 III의 단계 (6)에서, 화학식 XXVI의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린-5N-옥시드는 아미노화되어 화학식 XVIIa (화학 I, II, III 및 Ia의 아속)의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공한다. 단계 (6)은 에스테르로의 전환 및 생성 에스테르와 아미노화제의 반응에 의해 화학식 XXVI의 N-옥시드를 활성화시켜 수행할 수 있다. 적합한 활성화제는 알킬- 또는 아릴술포닐 클로라이드, 예를 들어 벤젠술포닐 클로라이드, 메탄술포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 포함한다. 적합한 아미노화제는 예를 들어 수산화암모늄 형태의 암모니아 및 암모늄염, 예를 들어 탄산암모늄, 중탄산암모늄 및 인산암모늄을 포함한다. 반응은 수산화암모늄을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 클로로포름 중의 화학식 XXVI의 N-옥시드의 용액에 첨가한 후 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 첨가하여 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

별법으로, 단계 (6)은 화학식 XXVI의 피라졸로[3,4c]퀴놀린-5N-옥시드와 트리클로로아세틸 이소시아네이트의 반응 및 이어서 화학식 XVIIa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공하기 위해 생성되는 중간체의 염기 촉진된 가수분해에 의해 수행할 수 있다. 반응은 (i) 트리클로로아세틸 이소시아네이트를 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중의 화학식 XXVI의 N-옥시드의 용액에 첨가하고 주변 온도에서 교반하여 단리 가능한 아미드 중간체를 생성시키는 단계 2단계로 편리하게 수행된다. 단계 (ii)에서, 메탄올 중의 중간체 용액은 주변 온도에서 염기, 예를 들어 나트륨 메톡시드로 처리된다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.



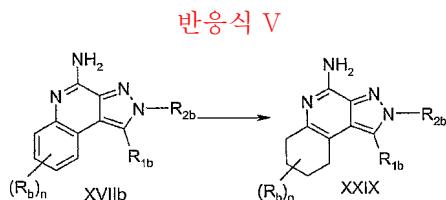
본 발명의 피라졸로[3,4-c]나프티리딘은 반응식 IV에 따라 제조할 수 있다 {여기서 R_a, R_{1a} 및 R_{2a} 및 n은 상기 정의한 바와 같다}. 반응식 IV의 단계 (1)에서, 화학식 XXIV의 브로모-치환 피라졸은 화학식 XVIII의 시약 (여기서, M은 상기 정의한 바와 같다) 또는 그의 이성질체의 하나와 전이금속 촉매된 교차 커플링 반응을 겪는다. 반응식 IV의 단계 (1)은 반응식 I의 단계 (5)에 대해 설명된 바와 같이 수행할 수 있고, 이들 반응 조건 하에서 분자내 첨가를 수행하여 화학식 XXVII의 피라졸로[3,4-c]나프티리딘을 제공할 수 있다.

반응식 IV의 단계 (2)에서, 화학식 XXVII의 피라졸로[3,4-c]나프티리딘은 화학식 XXVIII의 피라졸로[3,4-c]나프티리딘-5N-옥시드로 산화되고, 이는 단계 (3)에서 아미노화되어 화학식 XXa (화학식 I, II, VI 및 Ia의 아속)의 피라졸로[3,4-c]나프티리딘-4-아민 또는 그의 이성질체를 제공한다. 반응식 IV의 단계 (2) 및 (3)은 각각 반응식 III의 단계 (5) 및 (6)에 대해 설명된 바와 같이 수행할 수 있다.



본 발명의 테트라히드로퀴놀린은 반응식 V에 따라 제조할 수 있다 {여기서 n은 상기 정의한 바와 같고, R_b, R_{1b} 및 R_{2b}는 당업계의 숙련인이 반응의 산성 수소첨가 조건 하의 환원에 감수성인 것으로 인식하는 치환체를 포함하지 않는 상기 정의한 바와 같은 R, R₁ 및 R₂의 하위세트이다}. 이들 감수성기는 예를 들어 알케닐, 알키닐 및 아릴기 및 니트로 치환체 함유기를 포함한다. 그러나, R₁에 아릴 치환체를 함유하는 화학식 XVII의 화합물은 예를 들어 아릴기가 환원되는 화학식 XXIX의 화합물을 제공하는 반응에서 기질로서 사용될 수 있다. 이 방식에서, R₁의 페닐에틸기는 시클로헥실에틸기로 전환될 수 있다.

반응식 V에서 알 수 있는 바와 같이, 화학식 XVIIb의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민은 화학식 XXIX의 6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (화학식 I, II, VIII 및 Ia의 아속)으로 환원될 수 있다. 반응은 불균질 수소첨가 조건 하에, 백금(IV) 산화물을 적합한 용매, 예를 들어 트리플루오로아세트산 중 화학식 XVIIb의 화합물의 용액 또는 혼탁액에 첨가하고 반응물을 수소 압력 하에 놓음으로써 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.



본 발명의 피라졸로[3,4-c]파리딘은 반응식 VI에 따라 제조할 수 있다 {여기서 R₁, R₂, R_{A2} 및 R_{B2}는 상기 정의한 바와 같다}. 반응식 VI의 단계 (1)에서, 화학식 XIV의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴은 (트리메틸실릴)아세틸렌과 소노가시라 (Sonogashira) 커플링 반응을 거쳐 화학식 XXX의 피라졸 카르보니트릴을 제공한다. 반응은 문헌 [Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagiwara, N., Tetrahedron Lett., 4467 (1975)]에 따라 수행할 수 있다.

별법으로, 화학식 XIVa의 요오도-치환 피라졸 카르보니트릴이 반응식 VI에 대한 출발 물질로서 사용될 수 있다. 화학식 XIVa의 화합물은 반응식 I에 나타낸 화학식 XIII의 피라졸 카르보니트릴로부터 제조된다. 요오드화는 화학식 XIII의 피라졸 카르보니트릴을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 염기, 예를 들어 탄산칼륨의 존재 하에 일염화요오드로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 VI의 단계 (2)에서, 화학식 XXX의 피라졸의 트리메틸실릴기가 제거되어 화학식 XXXI의 피라졸을 제공한다. 치환 반응을 수행하기 위해 메탄을 중 탄산칼륨 또는 테트라히드로푸란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용할 수 있다.

반응식 VI의 단계 (3)에서, 화학식 XXXI의 피라졸의 아세틸렌은 통상의 합성 방법 [Jacobs, T. L. in Organic Reactions, 5, 1, (1949)]을 사용하여 알킬화하여 화학식 XXXII의 피라졸을 제공한다. 반응은 화학식 XXXI의 화합물을 염기를 사용하여 탈양성자화하고 생성되는 카르반이온을 화학식 R_{B2} -할라이드의 친전자체, 예를 들어, 요오도메탄과 반응시켜 수행할 수 있다. R_{B2} 가 수소인 경우 단계 (3)은 생략될 수 있다.

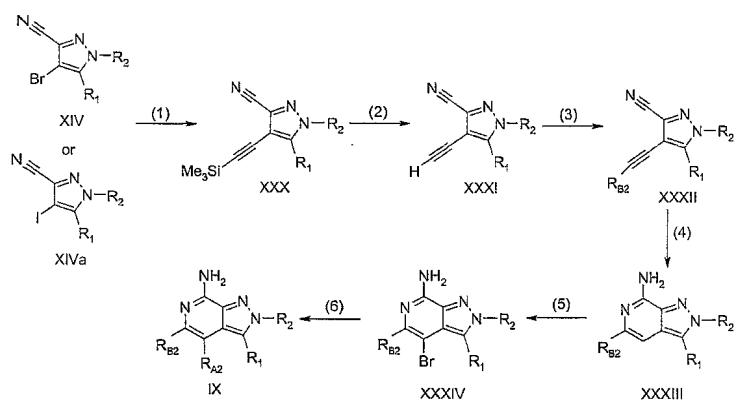
일부 실시태양에서, 반응식 VI의 단계 (1) 내지 (3)은 소노가시라 커플링 반응을 이용하여 화학식 XIVa의 화합물로부터 하나의 단계로 교체될 수 있다. 커플링은 화학식 $R_{B2}-C\equiv C-H$ 의 알킨, 요오드화구리(I), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 및 트리에틸아민을 적합한 용매, 예를 들어 아세토니트릴 중에서 합한 후 승온, 예를 들어 용매의 환류 온도에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 화학식 XXXII의 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VI의 단계 (4)에서, 화학식 XXXII의 피라졸은 암모니아와 반응하여 화학식 XXXIII의 피라졸로[3,4-c]피리딘-4-아민 (화학식 I, II, IX 및 Ia의 아속)을 제공한다. 반응은 메탄을 중 암모니아의 용액을 화학식 XXXII의 피라졸에 첨가하고 승온, 예를 들어 150°C에서 가열함으로써 수행할 수 있다. 반응은 압력 용기 내에서 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

단계 (5) 및 (6)은 R_{A2} 가 수소 이외의 것인 화학식 IX의 화합물을 제공하기 위해 수행할 수 있다. 반응식 VI의 단계 (5)에서, 화학식 XXXIII의 피라졸로[3,4-c]피리딘-4-아민은 통상의 브롬화 조건 하에 브롬화되어 화학식 XXXIV의 브로모-치환 피라졸로[3,4-c]피리딘-4-아민 (화학식 I, II, IX 및 Ia의 아속)을 제공한다. 반응은 반응식 I의 단계 (4)에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

반응식 VI의 단계 (6)에서, 화학식 XXXIV의 브로모-치환 피라졸로[3,4-c]피리딘-4-아민은 화학식 $R_{A2}-M$ {여기서 R_{A2} 는 알케닐, 알콕시 및 $-N(R_9)_2$ 임}의 시약을 사용하는 전이금속 촉매된 커플링 반응을 거쳐 화학식 IX의 피라졸로[3,4-c]피리딘-4-아민을 제공한다. 화학식 $R_{A2}-M$ 의 시약 {여기서 M은 예를 들어 $-B(OH)_2$, $-B(O-\text{알킬})_2$, $-Sn(\text{알킬})_3$ 및 $-Zn-\text{할라이드}$ 이다}은 커플링 반응을 겪는 것으로 알려져 있다. 치환반응은 먼저 화학식 XXXIV의 화합물의 아미노기를 보호하고, 보호된 화합물을 반응식 I의 단계 (5)에 기재된 조건을 이용하여 전이금속 촉매의 존재 하에 화학식 $R_{A2}-M$ 의 시약으로 처리하고, 아민을 탈보호하여 화학식 IX의 피라졸로[3,4-c]피리딘-4-아민을 제공함으로써 수행할 수 있다. 별법으로, 단계 (6)은 화학식 XXXIV의 화합물을 본 반응식의 단계 (1)에 기재된 소노가시라 조건 하에 알킨과 커플링함으로써 수행할 수 있다. 생성되는 알kin은 통상의 수소첨가 조건 하에 환원되어 화학식 IX의 화합물 {여기서 R_{A2} 는 알케닐 또는 알킬이다}을 제공할 수 있다. 단계 (6)은 (i) 화학식 XXXIV의 화합물의 아미노기를 예를 들어, Boc기로 보호하고; (ii) 리튬-할로겐 교환을 수행하고; (iii) 화학식 R_{A2} -할라이드의 친전자체, 예를 들어 요오도메탄으로 처리하고; (iv) 아민을 탈보호하여 화학식 IX의 화합물을 제공함으로써 또한 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 VI



일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 반응식 VII에 따라 제조된다 {여기서 R, R_2 , R_4 , R_8 , Q, M 및 n은 상기 정의한 바와 같다}. 반응식 VII의 단계 (1)에서, 문헌 절차 [Eriks et al, J. Med. Chem., 35, 3239-3246, (1992)]로부터 얻은 4-프탈이미도-2-부타논은 통상의 조건 하에 디에틸 옥살레이트와 클라이센 축합하여 화학식 XXXV의 화합물을 수득한다.

반응식 VII의 단계 (2)에서, 화학식 XXXV의 화합물은 화학식 R_2NHNH_2 의 히드라진과 반응하여 화학식 XXXVI의 피라졸 카르복실레이트를 제공한다. 반응은 반응식 I의 단계 (1)에 기재된 바와 같이 편리하게 수행된다.

반응식 VII의 단계 (3) 및 (4)에서, 화학식 XXXVI의 피라졸 카르복실레이트는 피라졸 카르복사미드로 전환된다. 단계 (3)에서, 화학식 XXXVI의 피라졸 카르복실레이트는 먼저 산성 조건 하에 가수분해되어 화학식 XXXVII의 카르복실산을 제공한다. 반응은 화학식 XXXVI의 카르복실레이트의 혼합물을 염산 및 아세트산의 혼합물 중에서 승온, 예를 들어 100–120°C에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다. 이어서 단계 (4)에서, 화학식 XXXVII의 카르복실산을 그의 산 클로라이드로 전환시킨다. 반응은 화학식 XXXVII의 카르복실산을 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔 중에서 티오닐 클로라이드와 함께 가열함으로써 (115°C) 편리하게 수행된다. 산 클로라이드는 화학식 XXXVIII의 피라졸 카르복사미드로 전환시키기 전에 통상의 방법으로 단리할 수 있다. 아미드로의 전환은 진한 수산화암모늄을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중의 산 클로라이드의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VII의 단계 (5)에서, 화학식 XXXVIII의 피라졸 카르복사미드는 화학식 XXXIX의 피라졸 카르보니트릴로 탈수된다. 적합한 탈수제는 티오닐 클로라이드, 트리플루오로아세트산 무수물 및 인옥시클로라이드를 포함한다. 반응은 화학식 XXXVIII의 피라졸 카르복사미드를 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔 중에서 과량의 티오닐 클로라이드로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 승온, 예를 들어, 용매의 환류 온도에서 진행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

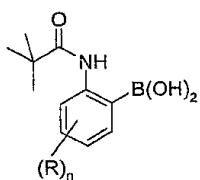
반응식 VII의 단계 (6)에서, 화학식 XXXIX의 피라졸 카르보니트릴은 반응식 I의 단계 (4)에 기재된 방법에 따라 브롬화되어 화학식 XL의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴을 제공한다.

반응식 VII의 단계 (7)에서, 화학식 XL의 피라졸의 프탈이미드 보호기는 제거되어 아민을 생성하고, 이어서 이는 t-부톡시 카르보닐 (Boc)기로 보호된다. 탈보호는 화학식 XL의 화합물을 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 히드라진으로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 승온, 예를 들어 용매의 환류 온도에서 진행할 수 있고, 아민은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다. 이어서 Boc 보호는 아민을 적합한 용매, 예를 들어 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) 중에서 디-t-부틸 디카르보네이트로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 화학식 XLI의 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 VII의 단계 (8) 및 (9a)에서, 화학식 XLI의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴은 화학식 XV의 시약을 사용하는 전이금속 촉매된 교차 커플링 반응을 거쳐 화학식 XLIII의 피라졸-치환 아닐린을 형성하고, 이는 단계 (9a)에서 분자내 고리화 및 산성 조건 하에 Boc기의 제거를 거쳐 화학식 XLV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 (화학식 I, II, III 및 Ia의 아속)을 제공한다. 반응식 VII의 단계 (8) 및 (9a)는 반응식 I의 단계 (5) 및 (6)에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

별법으로, 반응식 VII의 단계 (8)에서, 화학식 XLI의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴은 화학식 XLII의 시약을 사용하는 스즈끼 커플링을 한다.

<화학식 XLII>



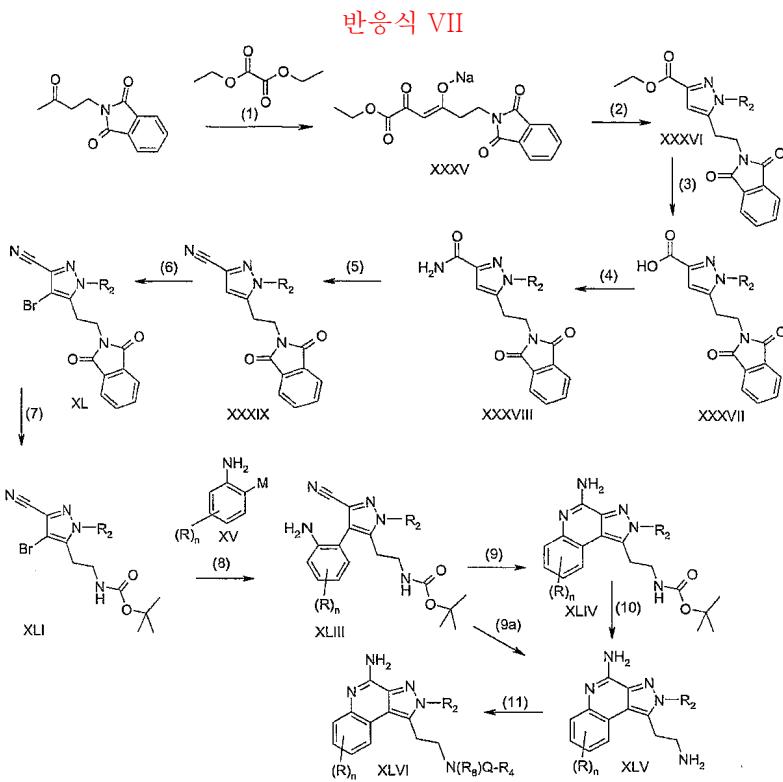
생성되는 피발로일아미노-치환 화합물은 반응식 VII의 단계 (9)에서 염기-촉진된 분자내 고리화 및 피발로일기의 후속적인 절단을 거쳐 화학식 XLIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 (화학식 I, II, III 및 Ia의 아속)을 제공한다. XLII를 사용하는 반응 및 염기-촉진된 고리화는 반응식 I의 단계 (5) 및 (6)에 기재된 바와 같이 수행한다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VII의 단계 (10)에서, 화학식 XLIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 상의 Boc 보호기는 제거되어 화학식 XLV의 아미노에틸 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 (화학식 I, II, III 및 Ia의 아속)을 제공한다. 탈보호는 에탄올 중의 염화수소를 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중의 화학식 XLIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 첨가함으로써 산성 조건 하에 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 진행할 수 있고, 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VII의 단계 (11)에서, 화학식 XLV의 아미노에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 화학식 XLVI의 아미드, 술폰아미드, 술파미드, 또는 우레아로 전환된다. 화학식 XLVI는 화학식 I, II, III 및 Ia의 아속을 나타낸다. 단계 (11)에서, 화학식 XLV의 아미노에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 화학식 $R_4C(O)Cl$ 의 산 클로라이드와 반응할 수 있어서 화학식 XLVI의 화합물 {여기서 -Q-는 $-C(O)-$ 이다}을 제공한다. 또한, 화학식 XLV의 아미노에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 화학식 $R_4S(O)_2Cl$ 의 술포닐 클로라이드 또는 화학식 $(R_4S(O)_2)_2O$ 의 술폰산 무수물과 반응할 수 있어서 화학식 XLVI의 화합물 {여기서 -Q-는 $-S(O)_2-$ 이다}을 제공한다. 많은 화학식 $R_4C(O)Cl$ 의 산 클로라이드, 화학식 $R_4S(O)_2Cl$ 의 술포닐 클로라이드 및 화학식 $(R_4S(O)_2)_2O$ 의 술폰산 무수물은 상업적으로 입수 가능하고; 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조할 수 있다. 반응은 화학식 $R_4C(O)Cl$ 의 산 클로라이드, 화학식 $R_4S(O)_2Cl$ 의 술포닐 클로라이드 또는 화학식 $(R_4S(O)_2)_2O$ 의 술폰산 무수물을 적합한 용매, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄, 또는 DMF 중 화학식 XLV의 아미노에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 임의로 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민을 첨가할 수 있다. 반응은 주변 온도 또는 주변 온도 미만, 예를 들어 0°C에서 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

화학식 XLVI의 우레아 {여기서 -Q-는 $-C(O)-N(R_8)-$ 이고, R_8 은 상기 정의한 바와 같다}는 화학식 XLV의 아미노에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 화학식 $R_4N=C=O$ 의 이소시아네이트 또는 화학식 $R_4N-(R_8)-C(O)Cl$ 의 카르바모일 클로라이드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 많은 화학식 $R_4N=C=O$ 의 이소시아네이트 및 화학식 $R_4N-(R_8)-C(O)Cl$ 의 카르바모일 클로라이드가 상업적으로 입수 가능하고; 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조할 수 있다. 반응은 화학식 $R_4N=C=O$ 의 이소시아네이트 또는 화학식 $R_4N-(R_8)-C(O)Cl$ 의 카르바모일 클로라이드를 적합한 용매, 예를 들어 DMF 또는 클로로포름 중의 화학식 XLV의 아미노에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 임의로 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민을 첨가할 수 있다. 반응은 주변 온도 또는 주변 온도 미만, 예를 들어 0°C에서 수행할 수 있다. 별법으로, 화학식 XLV의 화합물을 화학식 $R_4(CO)N=C=O$ 의 이소시아네이트, 화학식 $R_4N=C=S$ 의 티오이소시아네이트 또는 화학식 $R_4S(O)_2N=C=O$ 의 술포닐 이소시아네이트로 처리되어 화학식 XLVI의 화합물 {여기서 -Q-는 각각 $-C(O)-N(R_8)-(CO)-$, $-C(S)-N(R_8)-$ 또는 $-C(O)-N(R_8)-S(O)_2-$ 이다}을 제공할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

화학식 XLVI의 술파미드 {여기서 -Q-는 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 이다}는 화학식 XLV의 화합물 또는 염을 술푸릴 클로라이드와 반응시켜 계내에서 술포모일 클로라이드를 생성시킨 다음, 술포모일 클로라이드를 화학식 $HN(R_8)R_4$ 의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 별법으로, 화학식 XLVI의 술파미드는 화학식 XLV의 화합물을 화학식 $R_4(R_8)N-S(O)_2Cl$ 의 술포모일 클로라이드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다. 화학식 $HN(R_8)R_4$ 의 많은 아민과 화학식 $R_4(R_8)N-S(O)_2Cl$ 의 일부 술포모일 클로라이드는 상업적으로 입수가능하고, 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.



일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 반응식 VIII에 따라 제조된다 {여기서 R, R₂, R₄, R₈, Q, M, Y 및 n은 상기 정의한 바와 같고; X_a는 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재된 알킬렌이고, 여기서 연결 사슬 내에 적어도 4개의 원자가 존재하고; R_{4a}는 비치환되거나 상기 R₄에 대해 정의한 바와 같이 치환된 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은 질소 원자에 부착된다}. 반응식 VIII의 단계 (1)에서, 화학식 XLVII의 클로로-치환 케토에스테르는 화학식 R₂NHNH₂의 히드라진과 반응하여 화학식 XLVIII의 피라졸 카르복실레이트를 제공한다. 화학식 XLVII의 화합물은 디에틸 옥살레이트를 클라이센 축합 조건 하에 화학식 CH₃-C(O)-X_a-Cl의 케톤과 반응시킴으로써 쉽게 제조된다. 화학식 CH₃-C(O)-X_a-Cl의 일부 케톤은 상업적으로 입수 가능하고; 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 단계 (1)의 반응은 반응식 I의 단계 (1)에 기재된 바와 같이 편리하게 수행된다.

반응식 VIII의 단계 (2)에서, 화학식 XLVIII의 클로로-치환 피라졸 카르복실레이트는 화학식 XLIX의 아세테이트-치환 피라졸 카르복실레이트로 전환된다. 반응은 화학식 XLVIII의 클로로-치환 피라졸 카르복실레이트를 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 아세트산칼륨 및 요오드화나트륨으로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 승온, 예를 들어 90°C에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VIII의 단계 (3)에서, 화학식 XLIX의 피라졸 카르복실레이트의 에스테르기는 반응식 I의 단계 (2)에 기재된 반응 조건에 따라 아미드로 전환된다. 반응 조건 하에, 화학식 XLIX의 화합물의 아세테이트기는 히드록실기로 전환되어 화학식 L의 화합물을 제공하고, 이는 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VIII의 단계 (4)에서, 화학식 L의 피라졸 카르보니트릴은 반응식 I의 단계 (3)에 기재된 반응 조건에 따라 피라졸 카르보니트릴로 탈수된다. 이를 반응 조건 하에, 화학식 L의 화합물의 히드록실기는 클로로기로 전환되어 화학식 LI의 화합물을 제공하고, 이는 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VIII의 단계 (5) 및 (6)에서, 화학식 LI의 피라졸 카르보니트릴은 먼저 브롬화되어 화학식 LII의 피라졸 카르보니트릴을 제공하고, 이어서 이는 전이금속 촉매된 교차 커플링 반응을 거쳐 화학식 LIII의 피라졸-치환 아닐린을 제공한다. 반응식 VIII의 단계 (5) 및 (6)은 반응식 I의 단계 (4) 및 (5)에 기재된 바와 같이 편리하게 수행된다.

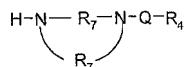
반응식 VIII의 단계 (7)에서, 화학식 LIII의 피라졸-치환 아닐린의 아민 및 니트릴 관능기는 산성 조건 하에 반응하여 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 (이는 화학식 I, II, III 및 Ia의 아속임)을 형성한다. 분자내 부가반응은 화학식 LIII의 피

라졸-치환된 아닐린을 염화수소의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 환류에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 또한 반응식 I의 단계 (6)에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 VIII의 단계 (8) 또는 (8a)에서, 화학식 LIV의 클로로-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 친핵체와 반응하여 화학식 LV 또는 LVa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린(화학식 I, II, III 및 Ia의 아속임)을 제공한다. 예를 들어, 화학식 LIV의 화합물은 메탄술폰아미드와 반응하여 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-R_4$ 는 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 이다}을 제공할 수 있다. 반응은 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 수소화나트륨 및 메탄술폰아미드를 함한 다음 화학식 LIV의 화합물 및 요오드화나트륨을 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 승온, 예를 들어 80-90°C에서 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

또한, 반응식 VIII의 단계 (8)에서, 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 상의 클로로기는 염기성 조건 하에 티올로 치환되어 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-$ 는 $-S-$ 이다}을 제공할 수 있다. 반응은 티올을 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 염기, 예를 들어 칼륨 t-부톡시드의 존재 하에 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 용액에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다. 이어서 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-$ 는 $-S-$ 이다}은 통상의 산화제를 사용하여 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-$ 는 $-S(O)_2-$ 이다}로 산화될 수 있다. 반응은 과아세트산을 적합한 용매 중에서 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-$ 는 $-S-$ 이다}에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 화학식 LIV의 화합물의 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-$ 는 $-S(O)_2-$ 이다}로의 전환은 티오에테르를 반응 혼합물로부터 단리하지 않으면서 1 용기 중에서 편리하게 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

별법으로, 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 클로로기는 티오아세트산칼륨으로 치환될 수 있다. 반응은 티오아세트산칼륨을 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 용액에 첨가함으로써 주변 온도에서 편리하게 수행된다. 이어서 티오아세테이트기는 메탄올 중 나트륨 메톡시드의 용액을 첨가함으로써 염기성 조건 하에 주변 온도에서 절단되어 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-R_4$ 는 $-SH$ 이다}을 제공할 수 있다. 이어서 화학식 LV의 티올-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 0°C에서 벤질트리부틸염화암모늄 및 트리클로로이소시아누르산으로부터 계내 제조된 염소로 처리하여 산화되어 술포닐 클로라이드를 제공할 수 있고, 이어서 이는 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 화학식 $(R_4)(R_8)NH \cdot HCl$ 의 아민 히드로클로라이드, 이어 수성 탄산칼륨으로 처리하여 화학식 LV의 화합물 {여기서 $-Y-$ 는 $-S(O)_2-N(R_8)-$ 이다}을 제공한다. 아민 히드로클로라이드를 사용하는 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

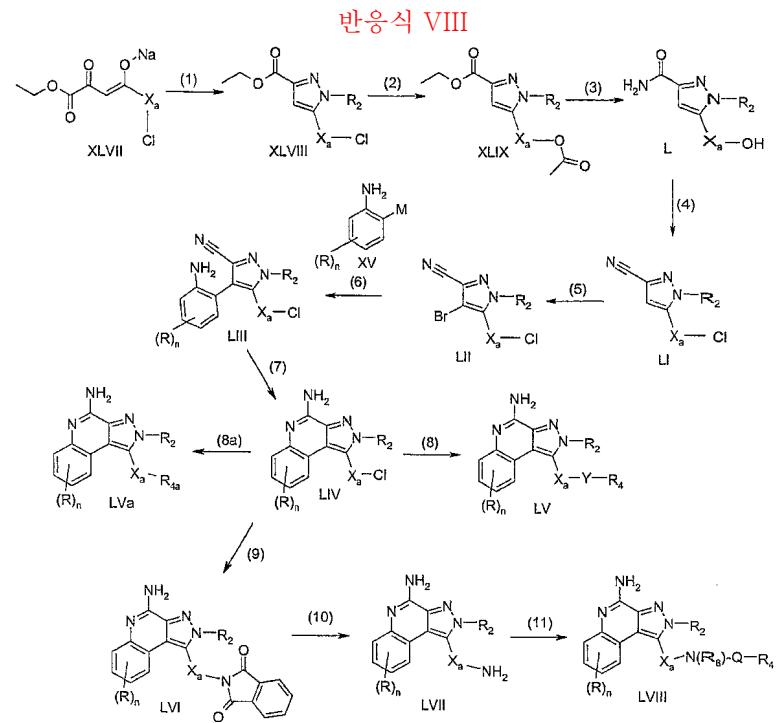


화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 상의 클로로기는 또한 화학식 $H-N—R_7—N-Q-R_4$ 의 아민으로 치환될 수 있고, 이들 중 몇몇은 상업적으로 입수가능하다. 상기 화학식의 다른 아민은 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 반응은 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 및 아민을 염기, 예를 들어 탄산칼륨의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 협함으로써 편리하게 수행된다. 촉매 요오드화나트륨을 임의로 첨가할 수 있다. 반응은 승온, 예를 들어 50°C 또는 90-100°C에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다. 이들 반응 조건은 또한 다양한 3급 아민을 사용하여 화학식 LV의 화합물 {여기서 Y는 $-N(R_8)-$ 이다}을 제공하거나, 다양한 폐놀을 사용하여 화학식 LV의 화합물 {여기서 Y는 $-O-$ 이고 R_4 는 비치환 또는 치환 폐닐기이다}을 제공하거나, 단계 (8a)에서 다양한 상업적으로 입수가능한 환식 아민을 사용하여 화학식 LVa의 화합물을 제공하기 위해 이용될 수 있다.

반응식 VIII의 단계 (9)에서, 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 클로로기는 칼륨 프탈이미드로 치환되어 화학식 LVI의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 제공한다. 반응은 칼륨 프탈이미드, 요오드화나트륨 및 화학식 LIV의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 협하고 승온, 예를 들어 90-100°C에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 VIII의 단계 (10)에서, 화학식 LVI의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 프탈이미드 보호기는 제거되어 화학식 LVII의 아민(화학식 I, II, III 및 Ia의 아속임)을 생성한다. 탈보호는 화학식 LVI의 화합물을 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 히드라진으로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 승온, 예를 들어 용매의 환류 온도에서 진행할 수 있고, 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 VIII의 단계 (11)에서, 화학식 LVII의 아미노알킬피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화학식 LVIII의 아미드, 술폰아미드, 술파미드 또는 우레아 (화학식 I, II, III 및 Ia의 아속)로 전환된다. 반응식 VIII의 단계 (11)은 반응식 VII의 단계 (11)에 대해 기재된 절차를 사용하여 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.



본 발명의 화합물은 또한 반응식 IX에 의해 제조된다 {여기서 R_{2C}는 -R₄, -X_c-R₄ 및 -X_c-Y-R₄이고; X_c는 임의로 아릴렌으로 종결된 알킬렌이고; R, R₁, Y, R₄ 및 n은 상기 정의한 바와 같다}. 반응식 IX의 단계 (1)에서, 화학식 LIX의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 벤질기는 절단되어 화학식 LX의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 (이는 화학식 I, II, III 및 Ia의 아속임)을 제공한다. 화학식 LIX의 벤질 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 반응식 I, III, VII 및 VIII에 나타낸 반응으로부터 각각 단계 (1), (1), (2) 및 (1)에서 벤질히드라진 디히드로클로라이드를 사용하여 입수 가능하다. 단계 (1)은 화학식 LIX의 벤질 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 브롬화수소의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 아세트산 중에서 승온, 예를 들어 150°C에서 가열함으로써 편리하게 수행된다. 별법으로, 반응은 가수소분해 조건 하에 화학식 LIX의 벤질 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 중에서 촉매, 예를 들어 탄소상 팔라듐의 존재 하에 수소 압력에 노출시킴으로써 수행할 수 있다. 반응은 페르 (Parr) 용기 내에서 주변 온도 또는 승온, 예를 들어 50°C에서 편리하게 수행된다. 화학식 LX의 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

화학식 LIX의 2-벤질 피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 추가로, 2-t-부틸 피라졸로[3,4-c]퀴놀린이 또한 반응식 IX에 대한 편리한 출발 물질이다. t-부틸기의 절단은 수성 염산을 사용하여 승온, 예를 들어 100°C에서 편리하게 수행되고, 화학식 LX의 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

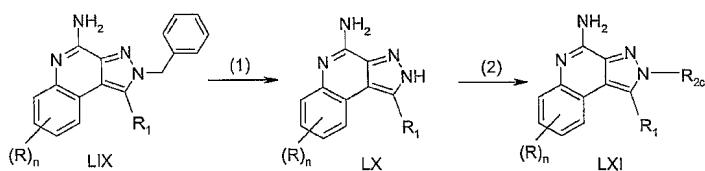
반응식 IX의 단계 (2)에서, 화학식 LX의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 알킬화되어 화학식 LXI의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 (화학식 I, II, III 및 Ia의 아속)을 제공한다. 반응은 화학식 할라이드-R₄, 할라이드-X_c-R₄ 또는 할라이드-X_c-Y-R₄의 알킬 할라이드를 염기, 예를 들어 탄산칼륨의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 화학식 LX의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 진행할 수 있다. 많은 치환 알킬 요오다이드 및 브로마이드와 치환 벤질 요오다이드 및 브로마이드를 포함하는 화학식 할라이드-R₄, 할라이드-X_c-R₄ 및 할라이드-X_c-Y-R₄의 몇 가지 알킬 할라이드는 상업적으로 입수 가능하다. 다른 알킬 할라이드는 공지의 합성 방법으로 제조할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

다양한 관능기가 반응식 IX의 단계 (2)에서 도입될 수 있고, 추가의 합성 가공이 가능하다. 예를 들어, 화학식 Cl-알킬렌-I의 알킬 할라이드가 단계 (2)에서 사용되어 화학식 LXI의 화합물 {여기서 R_{2C}는 클로로알킬레닐기이다}을 제공할 수 있

다. 이어서 클로로기는 반응식 VIII의 단계 (8) 또는 (8a)에 기재된 다양한 방법 중 하나를 이용하여 치환될 수 있다. 다른 예에서, 4-브로모부틸프탈이미드가 단계 (2)에서 알킬 할라이드로서 사용될 수 있고, 프탈이미드-보호된 아미노기를 갖는 생성되는 화학식 LXI의 화합물은 히드라진 일수화물로 처리하여 프탈이미드기를 제거할 수 있다. 탈보호는 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 승온, 예를 들어 환류 온도에서 편리하게 수행된다. 이어서 생성되는 화학식 LXI의 아미노알킬-치환 피라졸로[3,4c]퀴놀린은 반응식 VII의 단계 (11)에 따라 처리되어 화학식 LXI의 화합물 {여기서 R_{2C}는 -알킬렌-N(R₈)-Q-R₄이고, R₄, R₈ 및 Q은 상기 정의한 바와 같다}을 제공할 수 있다.

일부 바람직한 실시태양에 있어서, 화학식 LXI의 화합물 {여기서 R_{2C}는 에톡시- 또는 메톡시알킬레닐기이다}을 삼브롬화붕소로 처리하여 화학식 LXI의 화합물 {여기서 R_{2C}는 히드록시알킬레닐기이다}를 제공한다. 반응은 삼브롬화붕소의 용액을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 화학식 LXI의 화합물 {여기서 R_{2C}는 알콕시알킬레닐기이다}에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도 미만, 예를 들어 0°C에서 진행할 수 있고, 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 IX

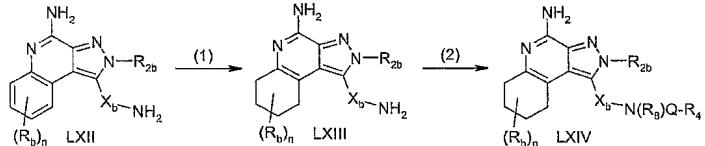


일부 실시태양에서, 본 발명의 테트라하يد로퀴놀린은 반응식 X에 따라 제조할 수 있다 {여기서 R_b, R_{2b} 및 n은 상기 정의한 바와 같고, X_b는 임의로 헤테로시클릴렌으로 개재되거나 종결되고 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재된 알킬렌이다}. 화학식 LXII의 아미노-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 그의 제약상 허용되는 염은 반응식 I, VII 및 VIII에 나타낸 임의의 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

반응식 X의 단계 (1)에서, 화학식 LXII의 아미노-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 반응식 V에 기재된 방법에 따라 화학식 LXIII의 테트라하يد로 피라졸로[3,4-c]퀴놀린으로 환원된다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 X의 단계 (2)에서, 화학식 LXIII의 아미노-치환 테트라하يد로피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 화학식 LXIV의 아미드, 술폰아미드, 술파미드 또는 우레아 (이는 화학식 I, II, VIII 및 Ia의 아속임)으로 전환된다. 반응식 X의 단계 (2)는 반응식 VII의 단계 (11)에 기재된 절차를 이용하여 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 X



일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 반응식 XI에 따라 제조할 수 있다 {여기서 n은 상기 정의한 바와 같고; R_c는 피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 대한 R 또는 테트라하يد로피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 대한 R_b이고; R_{2d}는 피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 대한 R₂ 또는 테트라하يد로피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 대한 R_{2b}이고; R_{4s}는 상기 정의된 R₄이고, 단, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬레닐, 아릴옥시알킬레닐, 알킬아릴레닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬레닐, 헤테로아릴옥시알킬레닐, 알킬헤테로아릴레닐, 또는 헤테로시클릴기 상의 치환체는 아미노 또는 알킬아미노가 아니거나, 또는 동일한 문자 내의 2개의 R_{4s}기는 연결되어 임의로 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화 고리 또는 부분 포화 고리계를 형성할 수 있고; X_d는 임의로 하나 이상의 -O-기로 개재된 알킬렌이고, 여기서 연결 사슬 내에 적어도 3개의 원자가 존재하고; Boc는 t-부톡시카르보닐이고; 대시 (dashed) 선으로 표시된 결합은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다}.

반응식 XI의 단계 (1)에서, 화학식 LIVa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 아미노기는 2개의 Boc기로 보호되어 화학식 LXV의 화합물을 제공한다. 화학식 LIVa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 반응식 VIII의 단계 (1) 내지 (7)에 따라 제조할 수 있다. 화학식 LIVa의 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 화학식 LIVa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 반응식 V에 기재된 방법에 따라 환원시킴으로써 제조할 수 있다. 보호 반응은 화학식 LIVa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 염기, 예를 들어 트리에틸아민 및 촉매 4-디메틸아미노파리딘 (DMAP)의 조합물의 존재 하에 디-t-부틸 디카르보네이트와 합함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 툴루엔 중에서 수행할 수 있다. 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 XI의 단계 (2)에서, 화학식 LXV의 클로로-치환 화합물은 반응식 VIII의 단계 (2)에 기재된 방법에 따라 화학식 LXVI의 아세테이트-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린으로 전환된다.

반응식 XI의 단계 (3)에서, 화학식 LXVI의 화합물의 아세테이트 보호기는 제거되어 화학식 LXVII의 히드록시-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 제공한다. 반응은 화학식 LXVI의 화합물 및 탄산칼륨을 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 중에서 주변 온도에서 합함으로써 편리하게 수행된다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 XI의 단계 (4)에서, 화학식 LXVII의 알코올은 통상의 방법, 예를 들어, 스원 (Swern) 산화 조건을 사용하여 화학식 LXVIII의 알데히드-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린으로 산환된다. 스원 산화는 화학식 LXVII의 화합물에 이어 트리에틸아민을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 옥살릴 클로라이드 및 디메틸су록시드의 혼합물에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도 미만, 예를 들어 -78°C에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 XI의 단계 (5)에서, 화학식 LXVIII의 알데히드-치환 화합물은 화학식 LXIX의 알케닐- 또는 알키닐-치환 화합물로 전환된다. 알키닐-치환 화합물로의 전환은 디에틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트를 연한 염기, 예를 들어 탄산칼륨의 존재 하에 화학식 LXVIII의 알데히드-치환 화합물에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 메탄올 중에서 주변 온도에서 수행된다. 화학식 LXVIII의 알데히드-치환 화합물은 당업계의 숙련인에게 잘 알려진 합성 방법을 사용하여 화학식 LXIX의 알케닐-치환 화합물로 전환될 수 있고; 상기 방법은 비티그 (Wittig) 반응을 포함한다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 XI의 단계 (6)에서, 화학식 LXIX의 알켄 또는 알킨 친쌍극자체는 화학식 LXX의 니트론 또는 화학식 LXXI의 α-클로로알독심으로부터 형성된 니트릴 옥시드를 사용하는 고리화 부가 반응을 거쳐 화학식 LXXII의 이속사졸, 이속사졸린 또는 이속사졸리딘-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 제공한다. 화학식 LXX의 니트론은 공지되어 있고 공지의 방법으로 제조할 수 있다 (예를 들어, Dicken, C. M. and DeShong, P., J Org. Chem., 47, pp. 2047-2051 (1982) 참조). 2개의 인접 R_{4s}기가 연결되어 포화 탄소 고리를 형성하는 화학식 LXX의 니트론은 문헌 절차 [Thesing, J.; Sirrenberg, W., Chem. Ber., 92, p.1748, (1959) 및 Iwashita, T. et al., J. Org. Chem., 47, p.230, (1982)]에 따라 제조할 수 있다. 단계 (6)에 나타낸 고리화 부가 반응은 화학식 LXX의 니트론을 적합한 용매, 예를 들어 툴루엔 중에서 화학식 LXIX의 화합물과 합하고 승온, 예를 들어, 용매의 환류 온도에서 가열함으로써 수행할 수 있다. 화학식 LXX의 니트론은 또한 화학식 R_{4s}-NH-OH의 히드록실아민 또는 그의 히드로클로라이드 및 화학식 (R_{4s})₂C=O의 알데히드 또는 케톤을 화학식 LXIX의 화합물과 염기, 예를 들어 중탄산나트륨 및 알루미나의 존재 하에 합함으로써 계내에서 제조할 수 있다. 반응은 승온에서 적합한 용매, 예를 들어 툴루엔 중에서 수행할 수 있다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

화학식 LXXI의 α-클로로알독심은 화학식 R_{4s}(H)C=N-OH의 알독심을 주변 온도 또는 주변 온도 미만, 예를 들어 0°C에서 적합한 용매, 예를 들어 DMF 또는 THF 중에서 N-클로로숙신이미드로 처리함으로써 제조할 수 있다. 생성되는 화학식 LXXI의 α-클로로알독심은 화학식 LXIX의 화합물과 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 합해져서 니트릴 옥시드를 계내에서 생성하고 고리화 부가 반응을 수행한다. 반응은 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 THF 중에서 수행할 수 있다. 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다. 화학식 LXIX의 알키닐-치환 화합물이 이들 조건 하에 화학식 LXXI의 α-클로로알독심과 합해지면, 생성물은 화학식 LXXII의 이속사졸이다.

반응식 XI의 단계 (7)에서, Boc 보호기는 반응식 VII의 단계 (10)에 기재된 방법에 따라 화학식 LXXII의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린으로부터 제거된다. 반응은 주변 온도 또는 승온, 예를 들어 60°C에서 진행할 수 있고, 화학식 LXXIII의 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

Boc기는 반응식 XI에 나타낸 다른 화합물로부터 제거되어 본 발명의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 제공할 수 있다. 예를 들어, 단계 (7)에 기재된 조건이 화학식 LXVII, LXVIII 또는 LXIX의 화합물을 처리하기 위해 사용되어 R₁에서 히드록시, 알데히드, 알켄, 또는 알킨기를 갖는 피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 생성할 수 있다.

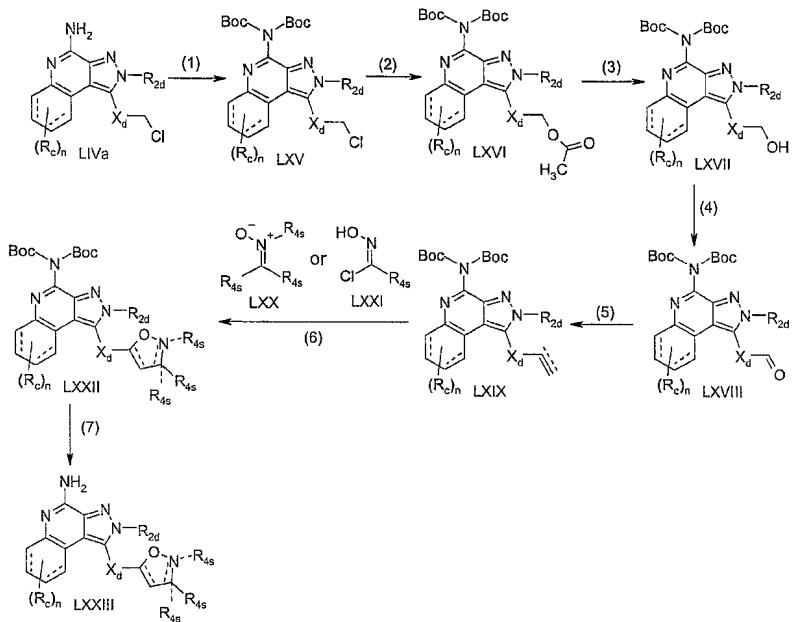
반응식 XI에 나타낸 일부 화합물은 본 발명의 다른 화합물의 제조에 유용한 출발 물질이다. 예를 들어, 화학식 LXVII의 히드록시알킬-치환된 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 미쓰노부 (Mitsunobu) 반응 조건 하에 N-히드록시프탈이미드로 처리되어 N-프탈이미드-보호된 히드록실아민을 제공할 수 있다. 반응은 트리페닐포스핀 및 N-히드록시프탈이미드를 적합한 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 DMF 중의 화학식 LXVII의 알코올의 용액에 첨가한 후 디이소프로필 아조디카르복실레이트를 서서히 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도 또는 승온, 예를 들어 60°C에서 수행할 수 있다. 이어서 프탈이미드기가 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 에탄올 중에서 히드라진으로 처리하여 생성되는 N-프탈이미드-보호된 히드록실아민으로부터 제거될 수 있다. 이어서 생성되는 히드록실아민은 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 중에서 많은 상업적으로 입수가능한 알데히드 또는 케톤 중 하나로 처리되어 옥심을 제공할 수 있다. 이어서, 생성되는 화합물의 Boc 보호기는 반응식 XI의 단계 (7)에 기재된 바와 같이 제거되어 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다 {여기서 R₁은 -X-Y-R₄ 또는 -X-R₅이고, X는 상기 정의한 X_d이고, Y는 -O-N=C(R₄)-이고,

R₅는

이고, R₄, a, b 및 A'는 상기 정의한 바와 같다. 별법으로, 히드라진 탈보호 후 제조된 히드록실아민은 반응식 VII의 단계 (11)에 기재된 바와 같이 많은 산 클로라이드, 술포닐 클로라이드, 이소시아네이트, 카르바모일 클로라이드 또는 술파모일 클로라이드 중 하나로 처리되어 Boc 보호기의 제거 후 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다 {여기서 R₁은 -X-Y-R₄이고, X는 X_d이고, Y는 -O-NH-Q-이고, Q 및 R₄는 상기 정의한 바와 같다}.

다른 예에서, 화학식 LXVIII의 알데히드-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라히드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 임의로 통상의 그리나드 (Grignard) 조건 하에 화학식 R₄-Mg-X의 그리나드 시약으로 처리되어 2차 알코올을 제공할 수 있다. 상기 반응에 앞서 Boc기를 제거하고, 그리나드 시약에 대한 반응성이 더 작은 것으로 당업계의 숙련인에게 알려진 상이한 아민 보호기를 배치하는 것이 필요할 수 있다. 이어서 2차 알코올은 반응식 XI의 단계 (4)에 기재된 스원 조건 하에 산화될 수 있고, 보호기는 후속적으로 제거되어 본 발명의 화합물인 케톤을 제공할 수 있다 {여기서 R₁은 -X-Y-R₄이고, X는 X_d이고, Y는 -C(O)-이고, R₄는 상기 정의한 바와 같다}. 이어서 케톤은 화학식 NH₂OR₈·HCl의 히드록실아민염의 수용액을 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올 중 케톤의 용액에 첨가한 다음 염기, 예를 들어 수산화나트륨을 첨가하고 승온에서 가열함으로써 옥심으로 전환되어 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다 {여기서 R₁은 -X-Y-R₄이고, X는 X_d이고, Y는 -C(=N-OR₈)-이고, R₄ 및 R₈은 상기 정의한 바와 같다}. 이렇게 제조된 옥심은 아세트산 중 에탄올 또는 메탄올의 혼합물 중 나트륨 시아노보로히드라이드로 환원되어 히드록실아민을 제공할 수 있고, 이는 반응식 VII의 단계 (11)에 기재된 많은 산 클로라이드, 술포닐 클로라이드, 이소시아네이트, 카르바모일 클로라이드 또는 술파모일 클로라이드 중 하나로 처리하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다 {여기서 R₁은 -X-Y-R₄이고, X는 X_d이고, Y는 -CH(-N-(OR₈)-Q-R₄)-이고, Q, R₄ 및 R₈은 상기 정의한 바와 같다}.

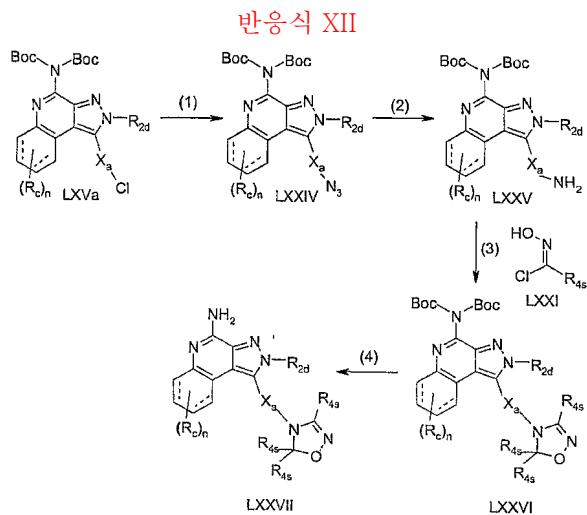
반응식 XI



본 발명의 화합물은 또한 반응식 XII에 따라 제조할 수 있다 {여기서 R_c , R_{2d} , Boc , R_{4s} , X_a 및 n 은 상기 정의한 바와 같고, 대시 선으로 표시된 결합은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다}. 반응식 XII의 단계 (1) 및 (2)에서, 반응식 XI의 단계 (1)에 기재된 방법에 따라 제조된 화학식 LXVa의 1-클로로알킬-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라하이드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 화학식 LXXV의 1-아미노알킬-치환 화합물로 전환된다. 단계 (1)은 나트륨 아지드 및 요오드화나트륨을 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 화학식 LXVa의 1-클로로알킬-치환 화합물에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 승온, 예를 들어 90°C에서 수행할 수 있고, 화학식 LXXIV의 아지드는 단계 (2)에서 환원에 앞서 통상의 방법으로 단리할 수 있다. 단계 (2)는 트리페닐포스핀을 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어 테트라하이드로푸란/물 중에서 화학식 LXXIV의 아지드-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라하이드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린에 첨가함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 수행할 수 있고, 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다. 화학식 LXXV의 아미노알킬-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라하이드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 또한 반응식 VIII에 나타낸 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

반응식 XII의 단계 (3)에서, 화학식 LXXV의 아미노알킬-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라하이드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 화학식 $(\text{R}_{4s})_2\text{C}=\text{O}$ 의 케톤 또는 알데히드와의 반응 및 후속적으로 화학식 LXXI의 α -클로로알독심으로 처리하여 이민으로 전환된다. 반응은 화학식 LXXV의 아미노알킬-치환 화합물을 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 화학식 $(\text{R}_{4s})_2\text{C}=\text{O}$ 의 케톤 또는 알데히드와 합함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 임의로 황산마그네슘의 존재 하에 수행할 수 있다. 이어서 생성되는 이민을 반응식 XI의 단계 (6)에 기재된 절차에 따라 화학식 LXXI의 α -클로로알독심과 합한다. 화학식 LXXVI의 생성물은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 XII의 단계 (4)에서, Boc 보호기는 반응식 XI의 단계 (7)에 기재된 방법에 따라 화학식 LXXVI의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린 또는 테트라하이드로피라졸로[3,4-c]퀴놀린으로부터 제거된다. 화학식 LXXVII의 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.



일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 반응식 XIII에 따라 제조된다 {여기서 R_1 , R_2 및 n 상기 정의한 바와 같고; R 은 할로겐, 알킬, 알케닐, 트리플루오로메틸 및 디알킬아미노로 이루어진 군 중에서 선택되고; R_{3a} 및 R_{3b} 는 하기 정의된다}. 반응식 XIII의 단계 (1)에서, 화학식 XIV의 브로모-치환 피라졸 카르보니트릴은 화학식 XLIIa의 시약을 사용하는 전이금속 촉매된 교차 커플링 반응을 겪는다. 화학식 XLIIa의 일부 화합물은 공지되어 있다 (Adams, L., J. Heterocyclic Chem., 32, p. 1171 (1995) 참조). 다른 것은 공지의 합성 방법으로 제조할 수 있다 (Rocca, P. et al, Tetrahedron, 49, pp. 49-64 (1993) 참조). 스즈끼 커플링 반응은 반응식 I의 단계 (5)에 기재된 바와 같이 수행하여 화학식 LXXVIII의 화합물을 제공할 수 있고, 생성물은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 XIII의 단계 (2)에서, 화학식 LXXVIII의 피발로일아미노-치환 화합물은 염기-촉진된 분자내 고리화 및 피발로일기의 후속적인 절단을 거쳐 화학식 XVIIa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 제공한다. 반응은 반응식 I에 기재된 바와 같이 수행할 수 있고, 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 XIII의 단계 (3)에서, 화학식 XVIIa의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 메톡시기는 탈메틸화되어 화학식 XVIIb의 히드록시-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 제공한다. 탈메틸화는 화학식 XVIIa의 화합물을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중 삼브롬화붕소의 용액으로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도 미만, 예를 들어 0°C에서 수행할 수 있고, 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다. 별법으로, 탈메틸화는 화학식 XVIIa의 화합물을 무수 피리디늄 클로라이드와 함께 승온, 예를 들어 210°C에서 가열함으로써 수행한다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

반응식 XIII의 단계 (4)에서, 화학식 XVIIb의 피라졸로[3,4-c]퀴놀린의 히드록시기는 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트 (triflate))기로의 전환에 의해 활성화된다. 반응은 화학식 XVIIb의 히드록시-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 3급 아민, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드)로 처리함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 주변 온도에서 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에서 수행할 수 있고, 화학식 LXXX의 트리플레이트는 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다. 단계 (4)에서 활성화는 히드록시기를 다른 우수한 이탈기로 전환시킴으로써 또한 달성할 수 있다.

반응식 XIII의 단계 (5)는 공지의 팔라듐-촉매된 커플링 반응, 예를 들어 스즈끼 커플링, 혜크 (Heck) 반응, 스틸레 (Stille) 커플링 및 소노가시라 커플링을 이용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 화학식 LXXX의 트리플레이트-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 화학식 $R_{3a}-B(OH)_2$ 의 보론산, 그의 무수물 또는 화학식 $R_{3a}-B(O-\text{알킬})_2$ 의 보론산 에스테르를 사용하는 스즈끼 커플링을 겪는다 {여기서 R_{3a} 는 $-R_{4b}$, $-X_e-R_4$, $-X_f-Y-R_4$ 또는 $-X_f-R_5$ 이고; X_e 는 알케닐렌이고; X_f 는 아릴렌 또는 혜테로아릴렌으로 개재되거나 종결된 아릴렌, 혜테로아릴렌 및 알케닐렌이고; R_{4b} 는 아릴 또는 혜테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 혜테로아릴기는 상기 R_4 에서 정의된 바와 같이 비치환되거나 치환될 수 있고; R_4 , R_5 및 Y 는 상기 정의한 바와 같다}. 커플링은 화학식 LXXX의 화합물을 팔라듐(II) 아세테이트, 트리페닐포스핀 및 염기, 예를 들어 수성 탄산나트륨의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 n-프로판올 중에서 보론산 또는 그의 에스테르 또는 그의 무수물과 함함으로써 수행된다.

다. 반응은 승온, 예를 들어, 환류 온도에서 수행할 수 있다. 많은 화학식 $R_{3a}-B(OH)_2$ 의 보론산, 그의 무수물 및 화학식 $R_{3a}-B(O-\text{알킬})_2$ 의 보론산 에스테르는 상업적으로 입수가능하고; 다른 것은 공지의 합성 방법을 이용하여 쉽게 제조할 수 있다. 화학식 XVIIc의 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법으로 단리할 수 있다.

별법으로, 헤크 반응은 반응식 XIII의 단계 (5)에서 사용되어 화학식 XVIIc의 화합물을 제공할 수 있다 {여기서 R_{3a} 는 $-X_e-R_{4b}$ 또는 $-X_e-Y-R_4$ 이고, X_e , Y , R_4 및 R_{4b} 는 상기 정의한 바와 같다}. 헤크 반응은 화학식 LXXX의 화합물을 화학식 $H_2C=C(H)-R_{4b}$ 또는 $H_2C=C(H)-Y-R_4$ 의 화합물과 커플링함으로써 수행된다. 이들 비닐-치환 화합물 중 몇몇은 상업적으로 입수가능하고; 다른 것은 공지의 합성 방법으로 제조할 수 있다. 반응은 화학식 LXXX의 화합물 및 비닐-치환 화합물을 팔라듐(II) 아세테이트, 트리페닐포스핀 또는 트리-오르쏘-톨릴포스핀 및 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 아세토니트릴 또는 톨루엔 중에서 함함으로써 편리하게 수행된다. 반응은 승온, 예를 들어 100-120°C에서 불활성 분위기 하에 수행할 수 있다. 화학식 XVIIc의 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

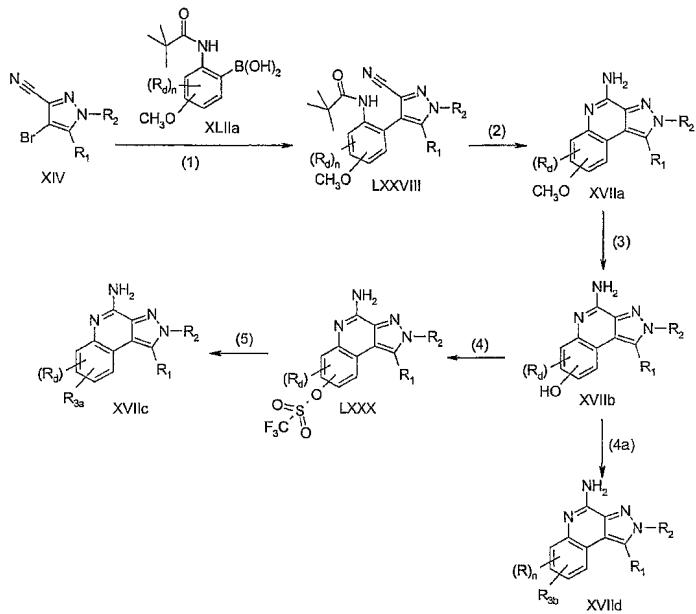
화학식 XVIIc의 화합물 {여기서 R_{3a} 는 $-X_g-R_4$ 이고, X_g 는 알키닐렌이고, R_4 는 상기 정의한 바와 같다}은 또한 팔라듐 촉매된 커플링 반응, 예를 들어, 스틸레 커플링 또는 소노가시라 커플링에 의해 제조할 수 있다. 이들 반응은 화학식 LXXX의 화합물을 화학식 (알킬)₃Sn-C≡C-R₄, (알킬)₃Si-C≡C-R₄ 또는 H-C≡C-R₄의 화합물과 커플링함으로써 수행된다.

팔라듐-매개 커플링 반응에 의해 상기한 바와 같이 제조된 화학식 XVIIc의 화합물 {여기서 R_{3a} 는 $-X_e-R_4$, $-X_e-Y-R_4$, $-X_{f2}-Y-R_4$, $-X_{f2}-R_5$ 또는 $-X_g-R_4$ 이고, X_{f2} 는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌으로 개재되거나 종결된 알케닐렌이고, X_e , X_g , Y , R_4 및 R_5 는 상기 정의한 바와 같다}은 존재하는 알케닐렌 또는 알키닐렌기의 환원을 거쳐 화학식 XVIIc의 화합물 {여기서 R_{3a} 는 $-X_h-R_4$, $-X_h-Y-R_4$, $-X_i-Y-R_4$ 또는 $-X_i-R_5$ 이고, X_h 는 알킬렌이고; X_i 는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌으로 개재되거나 종결된 알킬렌이고; R_4 , R_5 및 Y 는 상기 정의한 바와 같다}을 제공할 수 있다. 환원은 통상의 불균질 수소첨가 촉매, 예를 들어 탄소상 팔라듐을 사용하는 수소첨가에 의해 수행할 수 있다. 반응은 파르 장치 상에서 적합한 용매, 예를 들어 에탄올, 메탄올 또는 이들의 혼합물 중에서 편리하게 수행할 수 있다. 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 XIII의 단계 (4a)에서, 화학식 XVIIb의 히드록시-치환 피라졸로[3,4-c]퀴놀린은 윌리암슨 (Williamson)형 에테르 합성을 이용하여 화학식 XVIId의 화합물 {여기서 R_{3b} 는 $-O-R_4$, $-O-X-R_4$, $-O-X-Y-R_4$ 또는 $-O-X-R_5$ 이고, X , Y , R_4 및 R_5 는 상기 정의한 바와 같다}로 전환된다. 반응은 화학식 XVIIb의 히드록시-치환된 피라졸로[3,4-c]퀴놀린을 염기의 존재 하에 화학식 할라이드-R₄, 할라이드-알킬렌-R₄, 할라이드-알킬렌-Y-R₄, 또는 할라이드-알킬렌-R₅의 아릴, 알킬 또는 아릴알킬레닐 할라이드로 처리함으로써 수행된다. 치환 벤질 브로마이드 및 클로라이드, 치환 또는 비치환 알킬 또는 아릴알킬레닐 브로마이드 및 클로라이드, 브로모-치환 케톤, 에스테르 및 헤테로환, 및 치환 플루오로벤젠을 포함한 이들 화학식의 많은 알킬, 아릴알킬레닐 및 아릴 할라이드가 상업적으로 입수가능하다. 이들 화학식의 다른 할라이드는 통상의 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 반응은 알킬, 아릴알킬레닐, 또는 아릴 할라이드를 화학식 XVIIb의 히드록시-치환 화합물과 용매, 예를 들어 DMF 또는 N,N-디메틸아세트아미드 중에서 적합한 염기, 예를 들어 탄산세슘의 존재하에 함함으로써 편리하게 수행된다. 임의로, 촉매 테트라부틸암모늄 브로마이드를 첨가할 수 있다. 반응은 할라이드 시약의 반응성에 따라 주변 온도 또는 승온, 예를 들어 50°C 또는 85°C에서 수행할 수 있다.

별법으로, 단계 (4a)는 울만 (Ullmann) 에테르 합성을 이용하여 수행할 수 있고, 여기서 화학식 XVIIb의 히드록시-치환 화합물로부터 제조된 알칼리 금속 아릴옥시드는 구리염의 존재 하에 아릴 할라이드와 반응하여, 화학식 XVIId의 화합물 {여기서 R_{3b} 는 $-O-R_{4b}$, $-O-X_j-R_4$ 또는 $-O-X_j-Y-R_4$ 이고, X_j 는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, R_{4b} 는 상기 정의한 바와 같다}을 제공한다. 많은 치환 및 비치환 아릴 할라이드가 상업적으로 입수가능하고; 다른 것은 통상의 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이들 방법 중 하나에 의해 제조된 화학식 XVIId의 생성물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 통상의 방법을 사용하여 단리할 수 있다.

반응식 XIII



본 발명의 화합물은 당업계의 숙련인에게 명백한 반응식 I 내지 XIII에 나타낸 합성 경로의 변형을 이용하여 또한 제조할 수 있다. 예를 들어, 퀴놀린의 제조를 위해 반응식 VII 또는 VIII에 나타낸 합성 경로가 화학식 XV의 화합물 대신 화학식 XVIII의 화합물 또는 그의 위치 이성질체를 사용함으로써 나프티리딘을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 하기 실시예에 기재된 합성 경로를 이용하여 제조할 수 있다.

제약 조성물 및 생물학적 활성

본 발명의 제약 조성물은 상기한 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함한다.

용어 "치료 유효량" 및 "유효량"은 치료 또는 예방 효과, 예를 들어 사이토킨 유도, 면역조절, 항종양 활성 및(또는) 항바이러스 활성을 유도하기에 충분한 화합물 또는 염의 양을 의미한다. 본 발명의 제약 조성물에 사용되는 활성 화합물 또는 염의 정확한 양은 당업계의 숙련인에게 공지된 요인, 예를 들어 화합물 또는 염의 물리화학적 특성, 담체의 특성 및 의도하는 투여법에 따라 변할 수 있지만, 본 발명의 조성물은 투여 대상에게 약 100 나노그램/킬로그램 (ng/kg) 내지 약 50 밀리그램/킬로그램 (mg/kg), 바람직하게는 약 10 마이크로그램/킬로그램 (μ g/kg) 내지 약 5 mg/kg의 화합물 또는 염의 투여량을 제공하기에 충분한 활성 성분을 포함할 것이다. 다양한 투여 형태, 예를 들어 정제, 로젠지제, 캡슐제, 비경구 제제, 시럽, 크림, 연고, 에어로졸 제제, 경피 패치, 경점막 패치 등이 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 염은 치료 방법에서 단일 치료제로서 투여될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물 또는 염은 서로 또는 추가의 면역 반응 조절제, 항바이러스제, 항생제, 항체, 단백질, 웹티드, 올리고뉴클레오티드 등을 포함하는 다른 활성 제와 조합하여 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 염은 하기한 시험에 따라 수행된 실험에서 특정 사이토킨의 생산을 유도 또는 억제하는 것으로 나타났다. 이들 결과는 화합물 또는 염이 다양한 질환의 치료에 유용하도록 많은 상이한 방식으로 면역 반응을 조절할 수 있는 면역 반응 조절제로서 유용함을 나타낸다.

본 발명의 화합물 또는 염의 투여에 의해 생산이 유도될 수 있는 사이토킨은 일반적으로 인터페론- α (IFN- α) 및(또는) 종양 괴사 인자- α (TNF- α)와 특정 인터루킨 (IL)을 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 염에 의해 생합성이 유도될 수 있는 사이토킨은 IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 및 IL-12와 다양한 다른 사이토킨을 포함한다. 다른 효과들 중에서, 이들 및 다른 사이토킨은 바이러스 생산 및 종양 세포 성장을 억제할 수 있어서, 화합물 또는 염을 바이러스성 질환 및 신생물성 질환의 치료에 유용하게 만든다. 따라서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염 또는 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 사이토킨 생합성을 유도하는 방법을 제공한다. 사이토킨 생합성의 유도를 위해 화합물 또는 염 또

는 조성물이 투여되는 동물은 하기한 질환, 예를 들어 바이러스성 질환 또는 신생물성 질환을 가질 수 있고, 화합물 또는 염의 투여는 치료를 제공할 수 있다. 별법으로, 화합물 또는 염은 동물이 질환에 걸리기 전에 동물에게 투여될 수 있어서 화합물 또는 염의 투여는 예방 치료를 제공할 수 있다.

사이토킨의 생성을 유도하는 능력에 추가하여, 본 발명의 화합물 또는 염은 선천적 면역 반응의 다른 측면에 영향을 끼칠 수 있다. 예를 들어, 천연 킬러 세포 활성이 자극될 수 있고, 그 효과는 사이토킨 유도에 의한 것일 수 있다. 화합물 또는 염은 또한 대식세포를 활성화시킬 수 있고, 이는 다시 산화질소의 분비 및 추가의 사이토킨의 생산을 자극한다. 또한, 화합물 또는 염은 B-림프구의 증식 및 분화를 일으킬 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 염은 또한 후천적 면역 반응에 영향을 끼칠 수 있다. 예를 들어, 화합물 또는 염의 투여시 T 헬퍼 타입 1 (T_H1) 사이토킨 IFN- γ 의 생산이 간접적으로 유도될 수 있고, T 헬퍼 타입 2 (T_H2) 사이토킨 IL-4, IL-5 및 IL-13의 생산은 억제될 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 염의 투여에 의해 생산이 억제될 수 있는 다른 사이토킨은 종양 피사 인자- α (TNF- α)를 포함한다. 다른 효과들 중에서, TNF- α 생산의 억제는 동물에서 TNF- α 매개 질환의 예방 또는 치료를 제공할 수 있어서, 화합물 또는 염을 예를 들어 자가면역 질환의 치료에 유용하게 만든다. 따라서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염 또는 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 TNF- α 생합성을 억제하는 방법을 제공한다. TNF- α 생합성의 억제를 위해 화합물 또는 염 또는 조성물이 투여되는 동물은 하기한 질환, 예를 들어 자가면역 질환을 가질 수 있고, 화합물 또는 염의 투여는 치료를 제공할 수 있다. 별법으로, 화합물 또는 염은 동물이 질환에 걸리기 전에 동물에게 투여되어 화합물 또는 염의 투여는 예방 치료를 제공할 수 있다.

질환의 예방 또는 치료를 위해서는, 선천적 또는 후천적 면역에 영향을 끼치기 위해서는, 화합물 또는 염 또는 조성물은 단독으로 또는 예를 들어, 백신 보강제와 같은 하나 이상의 활성 성분과 조합하여 투여될 수 있다. 다른 성분과 함께 투여될 때, 화합물 또는 염 및 다른 성분(들)은 개별적으로; 함께 그러나 독립적으로, 예를 들어 용액에서; 또는 함께 서로 회합된, 예를 들어 (a) 공유 결합되거나 (b) 비공유 회합된, 예를 들어 콜로이드성 혼탁액으로 투여될 수 있다.

본원에서 확인된 IRM이 치료제로서 사용될 수 있는 질환은 비제한적으로,

(a) 바이러스성 질환, 예를 들어 다음 바이러스 감염으로 인한 질환: 아데노바이러스, 헤르페스바이러스 (예를 들어 HSV-I, HSV-II, CMV 또는 VZV), 폭스바이러스 (예를 들어 오르토폭스바이러스, 예를 들어 바리올라 또는 박시니아 또는 전염성 연속종 (molluscum contagiosum)), 피코르나바이러스 (예를 들어 리노바이러스 또는 엔테로바이러스), 오르토믹소바이러스 (예를 들어 인플루엔자바이러스), 파라믹소바이러스 (예를 들어 파라인플루엔자바이러스, 멤피스 바이러스, 홍역바이러스 및 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)), 코로나바이러스 (예를 들어, SARS), 파포바바이러스 (예를 들어 파필로마바이러스, 예를 들어 생식기 사마귀, 보통 사마귀 또는 발바닥 사마귀를 야기하는 바이러스), 헤파드나바이러스 (예를 들어 B형 간염 바이러스), 플라비바이러스 (예를 들어 C형 간염 바이러스 또는 뎅기 (Dengue) 바이러스) 또는 레트로바이러스 (예를 들어 렌티바이러스, 예를 들어 HIV);

(b) 세균성 질환, 예를 들어 다음 세균 감염으로 인한 질환: 예를 들어 속 에스케리치아 (Escherichia), 엔테로박터 (Enterobacter), 살모넬라 (Salmonella), 스타필로코커스 (Staphylococcus), 쉬겔라 (Shigella), 리스테리아 (Listeria), 에어로박터 (Aerobacter), 헬리코박터 (Helicobacter), 클렙시엘라 (Klebsiella), 프로테우스 (Proteus), 슈도모나스 (Pseudomonas), 스트렙토코커스 (Streptococcus), 클라미디아 (Chlamydia), 미코플라스마 (Mycoplasma), 뉴모코커스 (Pneumococcus), 네이세리아 (Neisseria), 클로스트리듐 (Clostridium), 바실러스 (Bacillus), 코리네박테리움 (Corynebacterium), 미코박테리움 (Mycobacterium), 캄필로박터 (Campylobacter), 비브리오 (Vibrio), 세라티아 (Serratia), 프로비덴시아 (Providencia), 크로모박테리움 (Chromobacterium), 브루셀라 (Brucella), 예르시니아 (Yersinia), 해모필러스 (Haemophilus) 또는 보르데텔라 (Bordetella);

(c) 다른 감염성 질환, 예를 들어 클라미디아, 비제한적으로 칸디다증, 아스페르길루스증, 히스토플라스마증, 효모균성 뇌막염을 포함하는 진균 질환, 또는 비제한적으로 말라리아, 주폐포자충 폐렴, 리슈만편모충증, 와포자충증, 톡소포자충증 및 파동편모충 감염을 포함하는 기생충 질환;

(d) 신생물성 질환, 예를 들어 상피내종양, 자궁경부형성이상, 광선각화증, 기초 세포 암종, 편평세포 암종, 신세포 암종, 카포시 육종, 흑색종, 비제한적으로 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, B-세포 림프종 및 모발상세포 백혈병을 포함하는 백혈병 및 다른 암;

(e) T_H2-매개 아토피성 질환, 예를 들어 아토피성 피부염 또는 습진, 호산구증가증, 천식, 알레르기, 알레르기성 비염 및 오멘 증후군;

(f) 특정 자가면역 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 낭창, 본태성 고혈소판증, 다발성 경화증, 원판상루푸스, 원형탈모증; 및

(g) 상처 치유와 관련된 질환, 예를 들어 켈로이드 형성 및 다른 유형의 흉터 형성의 억제 (예를 들어 만성 상처를 포함한 상처 치유의 개선)을 포함한다.

추가로, 본 발명의 IRM 화합물 또는 염은 체액성 및(또는) 세포 매개 면역 반응을 야기하는 임의의 물질, 예를 들어, 생 바이러스, 세균 또는 기생충 면역원; 불활성화 바이러스, 종양 유래, 원충성, 유기체 유래, 진균 또는 세균 면역원, 변성독소, 독소; 자가항원; 다당체; 단백질; 당단백질; 웨티드; 세포성 백신; DNA 백신; 자가 백신; 재조합 단백질 등과 함께 사용하기 위한, 예를 들어, BCG, 콜레라, 페스트, 장티푸스, A형 간염, B형 간염, C형 간염, 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 파라인플루엔자, 폴리오, 광견병, 홍역, 볼거리, 풍진, 황열병, 파상풍, 디프테리아, 해모필루스 인플루엔자 b, 결핵, 수막구균 및 폐렴구균 백신, 아데노바이러스, HIV, 수두, 사이토메갈로바이러스, 뎅기열, 고양이 백혈병, 가금 페스트, HSV-1 및 HSV-2, 돼지 콜레라, 일본 뇌염, 호흡기 세포융합 바이러스, 로타바이러스, 파필로마바이러스, 황열병 및 알츠하이머 질환에서 사용하기 위한 백신 보강제로서 유용할 수 있다.

본 발명의 특정 IRM 화합물 또는 염은 면역 기능이 손상된 개인에게 특히 유용할 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물 또는 염은 예를 들어 이식 환자, 암 환자 및 HIV 환자에서 세포 매개 면역의 억제 후 발생하는 기회 감염 및 종양을 치료하기 위해 사용할 수 있다.

따라서, 하나 이상의 상기 질환 또는 질환의 종류, 예를 들어, 바이러스성 질환 또는 신생물성 질환이 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염을 동물에게 투여함으로써 그 치료를 필요로 하는 (질환에 걸린) 동물에서 치료될 수 있다.

사이토킨 생합성을 유도 또는 억제하기에 효과적인 화합물 또는 염의 양은 하나 이상의 세포 종류, 예를 들어 단핵세포, 대식세포, 가지세포 및 B-세포가 하나 이상의 사이토킨, 예를 들어 IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 및 IL-12의, 상기 사이토킨의 배경 수준에 비해 증가된 (유도된) 또는 감소된 (억제된) 양을 생산하도록 하기에 충분한 양이다. 정확한 양은 당업계의 숙련인에게 공지된 요인에 따라 변할 것이지만, 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 10 μ g/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량인 것으로 예상된다. 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물 또는 염 또는 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 바이러스 감염을 치료하는 방법 및 동물에서 신생물성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 바이러스 감염을 치료하거나 억제하는데 효과적인 양은 비치료 대조 동물에 비해 바이러스 감염의 하나 이상의 소견, 예를 들어 바이러스 병변, 바이러스 로드, 바이러스 생산 속도 및 사망률을 감소시킬 양이다. 상기 치료에 효과적인 정확한 양은 당업계에 공지된 요인에 따라 변할 것이지만, 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 10 μ g/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량인 것으로 예상된다. 신생물 질환을 치료하기에 효과적인 화합물 또는 염의 양은 종양 크기 또는 종양 병소의 수를 감소시키는 양이다. 다시, 정확한 양은 당업계에 공지된 요인에 따라 변할 것이지만, 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 10 μ g/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량인 것으로 예상된다.

본 발명의 목적 및 잇점은 하기 실시예에 의해 더욱 설명되지만, 이들 실시예에 인용된 특정 물질 및 그의 양과 조건 및 상세 내용은 본 발명을 부당하게 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

크로마토그래피 정제는 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (자동화된 모듈러 (modular) 고성능 플래쉬 정제 제품, 미국 베지니아주 살롯테스빌 소재의 바이오테이지, 잉크 (Biotage, Inc)로부터 입수가능함) 또는 Analogix INTELLIFLASH 플래쉬 크로마토그래피 시스템 상의 크로마토그래피 (IFC) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수행하였다. 각 정제를 위해 사용된 용리액은 실시예에 제시된다. 일부 크로마토그래피 분리에서, 용매 혼합물 80:18:2 클로로포름/메탄올/진한 수산화암모늄 (CMA)을 용리액의 극성 성분으로서 사용하였다. 이들 분리에서, CMA를 클로로포름과 지시된 비율로 혼합하였다. 실시예 1 내지 6에 있어서, 크로마토그래피 정제는 FLASH 40+ M 카트리지, FLASH 25+ M 또는 FLASH 65I 실리카 카트리지를 사용하는 HORIZON HPFC 시스템 상에서 수행하였다.

실시예 1-4

파트 A

에틸 6-메틸-2,4-디옥소헵타노에이트, 나트륨염은 문헌 절차 (Claisen, L., Berichte, 1909, 42, 59)로부터 입수 가능하거나, 다음 방법으로 제조할 수 있다. 디에틸 옥살레이트 (1 당량) 및 3-메틸-2-부타논 (1 당량)의 용액을 에탄올 중 나트륨 t-부톡시드 (1 당량)의 용액에 강하게 교반하면서 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 1시간 동안 교반하였고; 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과에 의해 단리하고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 에틸 6-메틸-2,4-디옥소헵타노에이트, 나트륨염을 제공하였다.

파트 B

무수 히드라진 (3.58 g, 112 mmol)을 30분에 걸쳐 아세트산 (160 mL) 중 에틸 6-메틸-2,4-디옥소헵타노에이트, 나트륨염 (24.8 g, 112 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 주변 온도에서 밤새 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 디에틸 에테르와 물의 혼합물에 용해시키고, 고체 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 8로 조정하였다. 수성층을 디에틸 에테르로 2회 추출하고; 합한 유기 분획을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (FLASH 65I 카트리지, 50:50 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여, 21.0 g의 에틸 5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 고체로서 제공하였다.

파트 C

하기 표의 알킬화제 (1.5 당량) 및 에탄올 중 나트륨 에톡시드의 용액 (21%, 1.1 당량)을 에탄올 (1 M) 중 에틸 5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (1 당량)의 용액에 첨가하고, 반응물을 환류에서 질소 분위기 하에 90분 내지 2시간 동안 가열하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의한 분석은 출발 물질의 존재를 나타냈다. 추가의 나트륨 에톡시드 용액 (0.1-0.3 당량)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 추가의 30분 내지 2시간 동안 가열하였다. 실시예 3에 있어서, 반응물을 환류에서 가열하는 대신 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 수성 염화나트륨 및 디에틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성층을 디에틸 에테르로 2회 추출하고, 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (FLASH 65I 카트리지, 80:20 내지 50:50 비율의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여, 알킬화 피라졸을 황색 오일로서 제공하였다.

파트 D

과량의 30% 수산화암모늄을 파트 C의 물질 및 메탄올 (1-2 M)을 함유하는 파르 용기에 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 반응물을 100°C에서 12시간 동안 가열하고, 주변 온도로 3시간에 걸쳐 냉각시킨 다음 0°C로 냉각시켰다. 고체가 형성되었고 여과에 의해 단리하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜 하기 나열된 카르복사미드를 제공하였다.

실시예 1: 5-(2-메틸프로필)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 결정으로서 수득하였다, mp 141-142.5°C.

$C_{11}H_{19}N_3O$ 에 대한 분석

계산치: C, 63.13; H, 9.15; N, 20.08.

측정치: C, 62.93; H, 8.89; N, 20.01.

실시예 2: 1-에틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 결정으로서 수득하였다, mp 125-126°C.

$C_{10}H_{17}N_3O$ 에 대한 분석

계산치: C, 61.51; H, 8.78; N, 21.52.

측정치: C, 61.50; H, 8.86; N, 21.58.

실시예 3: 반응의 완료시, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (FLASH 65I 카트리지, 97:3 내지 95:5 비율의 에틸 아세테이트/메탄올로 용리함)로 정제하고, 후속적으로 t-부틸 메틸 에테르로부터 재결정화시켜 1-메틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복사미드 백색 결정으로서 제공하였다, mp 118.5–119.5°C.

C₉H₁₅N₃O에 대한 분석

계산치: C, 59.65; H, 8.34; N, 23.18.

측정치: C, 59.66; H, 8.66; N, 23.25.

실시예 4: 반응의 완료시, 물을 첨가하여 생성물 1-부틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 침전시키고, 이를 백색 결정으로서 단리하였다, mp 122.5–124°C.

C₁₂H₂₁N₃O에 대한 분석

계산치: C, 64.54; H, 9.48; N, 18.82.

측정치: C, 64.65; H, 9.52; N, 18.77.

파트 E

파트 D의 카르복사미드 (5–10 g, 28–45 mmol) 및 인 옥시클로라이드 (21–38 mL)의 혼합물을 90°C에서 90분 동안 가열하였다. 이어서 용액을 얼음물 (250–500 mL)에 끓고, 진한 수산화암모늄을 첨가하여 혼합물을 pH 7–8로 맞추었다. 혼합물을 디클로로메탄 (4 x)으로 추출하고, 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 오일을 제공하였다.

파트 F

아세트산칼륨 (1.5 당량) 및 브롬 (1.1 당량)을 아세트산 (0.6 M) 중 파트 E의 카르보니트릴의 용액에 첨가하고, 반응물을 15–24시간 동안 교반하였다. 포화 수성 아황산수소나트륨 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 무색이 될 때까지 교반하였다. 아세트산을 감압 하에 제거하고, 2M 수성 탄산나트륨을 잔사에 첨가하였다. 생성되는 용액을 디클로로메탄 (4 x)으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 오일을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (FLASH 65I 카트리지, 98:2 내지 65:35 비율의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 오일을 제공하였다.

실시예 2에서, 4-브로모-1-에틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴이 진공 하에 결정화되고 백색 고체로서 수득하였다, mp 50–51°C.

C₁₀H₁₄N₃Br에 대한 분석

계산치: C, 46.89; H, 5.51; N, 16.40.

측정치: C, 46.95; H, 5.64; N, 16.75.

파트 G

트리페닐포스핀 (24 mg, 0.09 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (7 mg, 0.03 mmol)을 파트 F의 카르보니트릴 (10.0 mmol), 2-아미노페닐보론산 (12.0 mmol, 실시예 2 및 3) 또는 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (12.0 mmol, 실시예 1 및 4), 수성 탄산나트륨 (2 M, 6 mL, 실시예 2 및 3, 또는 2 M, 12 mL, 실시예 1 및 4), 프로판올 (17.5 mL) 및 물 (3.5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 100°C에서 12 내지 33시간 동안 가열하고; 실시예 3 및 4에

서, 추가의 트리페닐포스핀, 팔라듐(II) 아세테이트 및 보론산을 첨가하고 반응을 완료시켰다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후 물 및 클로로포름 사이에 분배하였다. 수성층을 클로로포름 (3 x)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다.

실시예 2의 잔사는 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 100:0 내지 85:15 비율의 디클로로메탄/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하였다. 실시예 3의 잔사는 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 99:1 내지 95:5 비율의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하였다.

파트 H

에탄올 (0.3 M) 중 아세틸 클로라이드 (1.5 당량)의 용액을 15분 동안 교반하고 파트 G 물질에 첨가하고, 반응물을 환류에서 질소 분위기 하에 3.5 내지 14시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 클로로포름 및 2 M 수성 탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성층을 클로로포름으로 2회 추출하고, 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 100:0 내지 75:25 비율의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하고, 후속적으로 아세토니트릴로부터 재결정화하였다. 결정을 6.65 Pa 및 98°C에서 밤새 건조시켜 하기 나열된 생성물을 제공하였다.

실시예 1: 1-(2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 침상물으로서 수득하였다, mp 199–200°C.

$C_{17}H_{22}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 72.31; H, 7.85; N, 19.84.

측정치: C, 72.13; H, 8.03; N, 19.78.

실시예 2: 2-에틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 침상물으로서 수득하였다, mp 208–209°C.

$C_{16}H_{20}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 71.61; H, 7.51; N, 20.88.

측정치: C, 71.38; H, 7.83; N, 20.79.

실시예 3: 2-메틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 연분홍색 결정으로서 수득하였다, mp 213–214°C.

$C_{15}H_{18}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 70.84; H, 7.13; N, 22.03.

측정치: C, 70.59; H, 7.19; N, 22.05.

실시예 4: 2-부틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 침상물으로서 수득하였다, mp 165–166°C.

$C_{18}H_{24}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 72.94; H, 8.16; N, 18.90.

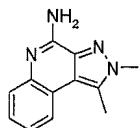
측정치: C, 72.89; H, 7.99; N, 19.08.

실시예 1-4

실시예	파트 C에서의 알킬화제	R
1	1-요오도프로판	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	1-브로모에탄	-CH ₂ CH ₃
3	요오도메탄	-CH ₃
4	1-요오도부탄	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

실시예 5

1,2-디메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드



파트 A

에틸 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트는 문헌 절차 (Huppertz, J.L., Aust. J. Chem., 1983, 36, 135-147)로부터 입수 가능하다. 실시예 1 내지 4의 파트 D에 기재된 일반적인 방법을 이용하여 에틸 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드로 전환시켰다.

파트 B

실시예 1 내지 4의 파트 E에 기재된 방법을 이용하여 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (5.0 g, 36 mmol)를 인옥시클로라이드 (20 mL)로 처리하여 3.9 g의 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 수득하였다. 일부를 헥산으로부터 재결정화하여 다음 데이터를 얻었다.

C₆H₇N₃에 대한 분석

계산치: C, 59.49; H, 5.82; N, 34.69.

측정치: C, 59.31; H, 5.75; N, 34.48.

파트 C

아세트산 (10 mL) 중 브롬 (5.1 g, 32 mmol)의 용액을 아세트산 (50 mL) 중 아세트산칼륨 (3.9 g, 40 mmol) 및 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴의 용액에 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 포화 수성 아황산수소나트륨을 첨가하고, 혼합물을 무색이 될 때까지 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 잔사를 물과 함께 교반하여 고체를 형성하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 에탄올 및 이어서 헥산으로부터 재결정화하여 2.5 g의 4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 무색 침상물로서 제공하였다, mp 92-94°C.

C₆H₆BrN₃에 대한 분석

계산치: C, 36.03; H, 3.02; N, 21.01.

측정치: C, 36.04; H, 2.86; N, 20.99.

파트 D

트리페닐포스핀 (2.4 mg, 0.09 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (7 mg, 0.03 mmol)을 4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (0.600 g, 3.00 mmol), 2-아미노페닐보론산 (0.719 g, 5.25 mmol), 수성 탄산나트륨 (2 M, 1.8 mL), 프로판올 (5.25 mL) 및 물 (1.1 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 가열한 후 주변 온도로 냉각시켰다. 실시예 1-4의 파트 G에 기재된 마무리 공정에 따랐다. 생성되는 오렌지색 오일을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (25+M 카트리지, 50:50 내지 75:25 비율의 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여 371 mg의 4-(2-아미노페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 담황색 고체로서 제공하였다.

파트 E

에탄올 (6.4 mL) 중 아세틸 클로라이드 (0.150 g, 1.9 mmol)의 용액을 15분 동안 교반하였다. 4-(2-아미노페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (0.270 g, 1.27 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 질소 분위기 하에 2시간 동안 가열하였다. 침전물이 형성되었다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 다음 0°C로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 285 mg의 1,2-디메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였다, mp >250°C.

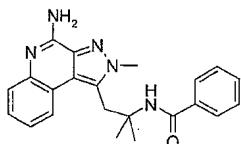
$C_{12}H_{12}N_4 \cdot HCl$ 에 대한 분석

계산치: C, 57.95; H, 5.27; N, 22.53.

측정치: C, 57.78; H, 5.23; N, 22.34.

실시예 6

N-[2-(4-아미노-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드



파트 A

4-메틸-4-벤즈아미도-2-펜타논은 문헌 절차 (Scheuer, P. J. et al., J. Am. Chem. Soc., 1957, 22, 674-676) 또는 다음 방법으로부터 입수 가능하다.

메시틸 옥시드 (19.6 g, 0.200 mol) 및 벤조니트릴 (22.0 g, 0.210 mol)의 혼합물을 0°C로 냉각시키고; 진한 황산 (20 mL)을 10분에 걸쳐 2 mL 증량으로 첨가하였다. 반응물을 35°C로 가열하였고, 반응 온도가 55°C로 신속히 상승하였다. 반응 온도를 50 내지 55°C에서 1시간 동안 유지시켰다. 점성 액체를 얼음물 (800 mL)에 붓고, 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 고체가 형성되었고 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 2M 수성 탄산나트륨 (100 mL)으로 세척하고, 여액이 pH 중성이 될 때까지 다시 물로 세척하고, 질소 하에 밤새 건조시켰다. 이어서 고체를 t-부틸 메틸 에테르 (150 mL)로부터 재결정화시켜 19.0 g의 4-메틸-4-벤즈아미도-2-펜타논을 베이지색 침상물로서 제공하였다.

파트 B

나트륨 t-부톡시드 (5.98 g, 62.2 mmol)을 에탄올 (40 mL) 중 4-메틸-4-벤즈아미도-2-펜타논 (12.4 g, 56.5 mmol) 및 에틸 디에톡시아세테이트 (11.0 g, 62.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 환류에서 질소 분위기 하에 3.5시간 동안 가

열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 포화 수성 염화암모늄 및 t-부틸 메틸 에테르 사이에 분배하였다. 수용액을 t-부틸 메틸 에테르로 2회 추출하고, 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 17.5 g의 N-(6,6-디에톡시-1,1-디메틸-3,5-디옥소헥실)벤즈아미드를 갈색 오일로서 제공하였다.

파트 C

메틸 히드라진 (2.60 g, 56.5 mmol)을 10분에 걸쳐 에탄올 (56 mL) 중 파트 B의 물질의 용액에 첨가하고, 반응물을 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (FLASH 65I 카트리지, 50:50 내지 90:10 비율의 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여 8.74 g의 N-[1-(5-디에톡시메틸-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드를 점성의 황색 오일로서 제공하였다.

파트 D

염산 (40 mL, 1 M)을 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중 N-[1-(5-디에톡시메틸-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드 (8.7 g, 24 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. t-부틸 메틸 에테르 및 2 M 수성 탄산나트륨 (20 mL)을 첨가하였다. 수성층을 t-부틸 메틸 에테르로 2회 추출하고, 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하였다. 헥산을 첨가하고, 흐린 혼합물을 밤새 냉장고에 보관하였다. 결정이 형성되었고 여과에 의해 2 수확물로 단리하여 5.24 g의 N-[1-(5-포르밀-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드를 백색 분말로서 제공하였다, mp 150-151°C.

C₁₆H₁₉N₃O₂에 대한 분석

계산치: C, 67.35; H, 6.71; N, 14.73.

측정치: C, 67.22; H, 6.89; N, 14.73.

파트 E

실시예 1-4의 파트 F에 기재된 방법을 이용하여 N-[1-(5-포르밀-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드 (4.87 g, 17.1 mmol)을 브롬화하였다. 조 생성물을 50:50 헥산/에틸 아세테이트 (140 mL)로부터 재결정화하고, 결정을 헥산으로 세척하고 2시간 동안 질소 하에 건조시켜 4.91 g의 N-[1-(4-브로모-5-포르밀-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드를 백색 결정으로서 제공하였다, mp 150-151°C.

C₁₆H₁₈N₃O₂Br에 대한 분석

계산치: C, 52.76; H, 4.98; N, 11.54.

측정치: C, 52.85; H, 5.33; N, 11.54.

파트 F

실시예 1-4의 파트 G에 기재된 방법을 이용하여 N-[1-(4-브로모-5-포르밀-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드 (3.64 g, 10.0 mmol) 및 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (2.08 g, 12.0 mmol)를 커플링시켰다. 반응물을 4시간 동안 가열하였다. 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 에틸 아세테이트 및 99:1 에틸 아세테이트/메탄올로 순차적으로 용리함)로 정제하여 1.81 g의 N-[1,1-디메틸-2-(2-메틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)에틸]벤즈아미드를 오렌지색 고체로서 제공하였다.

파트 G

3-클로로페록시벤조산 (2.12 g, 77% 순수 혼합물로서 입수가능함) (mCPBA)을 클로로포름 (25 mL) 중 N-[1,1-디메틸-2-(2-메틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)에틸]벤즈아미드 (2.28 g, 6.36 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 45분 동안 주변 온도에서 교반하였다. 염수 및 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하고, 수성층을 분리하고 클로로포름 (6 x)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다.

파트 H

질소 분위기 하에, 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (7.63 mmol)를 무수 디클로로메탄 (30 mL) 중 파트 G 물질의 용액에 첨가하고, 반응물을 90분 동안 주변 온도에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 메탄올 (15 mL)에 용해시키고, 나트륨 메톡시드의 용액 (1.5 mL, 메탄올 중 25%)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성되는 오일을 디클로로메탄 및 수성 염화나트륨 사이에 분배하였다. 수성층을 디클로로메탄 (5 x)으로 추출하고, 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 황색 고체를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 100:0 내지 70:30 비율의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하고 아세토니트릴 (23 mL/g 및 14 mL/g)로부터 2회 재결정화하였다. 결정을 밤새 6.65 Pa 및 98°C에서 건조시켜 687 mg의 N-[2-(4-아미노-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]벤즈아미드를 베이지색 침상물로서 제공하였다, mp 194-196°C.

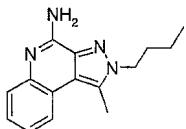
$C_{22}H_{23}N_5O$ 에 대한 분석

계산치: C, 70.76; H, 6.21; N, 18.75.

측정치: C, 70.54; H, 6.09; N, 18.85.

실시예 7

2-부틸-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

부틸히드라진 옥살레이트 (25 g, 140 mmol)을 15분에 걸쳐 에탄올 (140 mL) 중 에틸 2,4-디옥소발레레이트 (22.2 g, 140 mmol) 및 트리에틸아민 (210 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성되는 용액을 밤새 주변 온도에서 교반하고 감압 하에 농축시켰다. 헥산을 첨가하고, 불용성 고체를 여과에 의해 제거하였다. 헥산을 감압 하에 제거하고; 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (65I 카트리지, 80:20 내지 45:55 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 18.1 g의 에틸 1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 담황색 오일로서 제공하였다.

파트 B

메탄올 (25 mL) 중 에틸 1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (18.1 g, 86.1 mmol)의 용액을 실시예 1-4의 파트 D에 기재된 방법의 변형에 따라 수산화암모늄 (25 mL)으로 처리하였다. 반응의 종료시, 메탄올을 감압 하에 제거하고, 남아있는 용액을 냉장고에서 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하였다. 고체 (9 g)을 헥산 (300 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)으로부터 재결정화하고, 여과에 의해 단리하고, 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜 6.95 g의 1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 무색 판상물로서 제공하였다, mp 113.5-114.5°C.

$C_9H_{15}N_3O$ 에 대한 분석

계산치: C, 59.65; H, 8.34; N, 23.18.

측정치: C, 59.79; H, 8.21; N, 23.28.

파트 C

1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (6.9 g, 38 mmol) 및 인 옥시클로라이드 (34.0 mL)의 혼합물을 90°C에서 질소 분위기 하에 2시간 동안 가열한 후 주변 온도로 밤새 냉각시켰다. 반응물을 얼음물 (300 mL)에 붓고; 진한 수산화암 모늄 (115 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름 (3 x)으로 추출하고, 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 6.58 g의 1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 담황색 오일로서 제공하였다.

파트 D

1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (6.58 g, 38 mmol)을 실시예 1-4의 파트 F에 기재된 방법의 변형에 따라 아세트산 (50 mL) 중에서 아세트산칼륨 (57.2 mmol) 및 브롬 (41.9 mmol)으로 처리하였다. 반응은 9.3 g의 4-브로모-1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 무색 오일로서 제공하였고, 이는 정치시 결정화되었다. 결정을 정제하지 않고 사용하였다.

파트 E

실시예 1-4의 파트 G에 기재된 방법의 변형을 사용하여 4-브로모-1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (2.42 g, 10.0 mmol) 및 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (2.43 g, 14.0 mmol)를 커플링시켰다. 팔라듐(II) 아세테이트를 툴루엔 (1.3 mL) 중 5 mg/mL 용액으로서 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 17시간 동안 가열하고 마무리 공정을 하기 전에 다른 실행으로부터의 생성물을 혼합물과 합하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 100:0 내지 80:20 구배의 클로로포름:CMA로 용리함)로 정제하여 3.17 g의 4-(2-아미노페닐)-1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 오렌지색 오일로서 제공하였다. 소량 (0.21 g)의 2-부틸-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 또한 베이지색 분말로서 수득하였다.

파트 F

아세틸 클로라이드 (15 mmol) 및 에탄올 (50 mL)을 합하여 실시예 1-4의 파트 H에 기재된 방법에 따라 4-(2-아미노페닐)-1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (3.17 g)에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 가열하였다. 마무리 공정, 크로마토그래피 정제 및 아세토니트릴 (195 mL/g)로부터 재결정화 이후, 873 mg의 2-부틸-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 침상물로서 수득하였다, mp 220-222°C.

MS(APCI) m/z 255 (M + H)⁺;

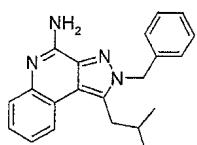
C₁₅H₁₈N₄에 대한 분석

계산치: C, 70.84; H, 7.13; N, 22.03.

측정치: C, 70.64; H, 6.94; N, 22.14.

실시예 8

2-벤질-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

아세트산칼륨 (49.1 g, 0.500 mol)을 교반하면서 아세트산 (280 mL) 중 실시예 1-4의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된 에틸 6-메틸-2,4-디옥소헵타노에이트, 나트륨염 (44.4 g, 0.200 mol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 10°C로 냉각시키고, 벤질히드라진 디히드로클로라이드 (39.0 g, 0.200 mol)를 10분에 걸쳐 일부씩 첨가하면서 반응 온도를 10°C 내지 13.5°C로 유지시켰다. 반응물을 90분 동안 6°C 내지 13.6°C에서 교반하고, 주변 온도로 따뜻하게 하고, 밤새 교반하고, 감압 하에

농축시켰다. 잔사를 2 M 수성 탄산나트륨 (900 mL) 및 t-부틸 메틸 에테르 (600 mL) 사이에 분배하였다. 수성층을 t-부틸 메틸 에테르 (2×300 mL)로 추출하고, 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 56.6 g의 에틸 1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 오일로서 제공하였다. 생성물은 10 mol%의 에틸 2-벤질-5-(2-메틸프로필)-2H-피라졸-3-카르복실레이트를 함유하였다.

파트 B

메탄올 (60 mL) 중 에틸 1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (30 g)의 용액을 실시예 1-4의 파트 D에 기재된 방법의 변형에 따라 수산화암모늄 (60 mL)으로 처리하였다. 반응물을 14시간 동안 가열하였다. 반응의 종료 시, 메탄올을 감압 하에 제거하고, 남아있는 용액을 t-부틸 메틸 에테르 ($3 \times$)로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 톤투엔을 2회 첨가하고 감압 하에 제거하여 잔류하는 물을 제거하였다. 헥산을 잔사에 첨가하고; 결정이 형성되었고 여과에 의해 단리하고, 헥산으로 세척하고, 밤새 공기 건조시켜 6.93 g의 1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 작은 회백색 결정으로서 제공하였다.

파트 C

1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (6.77 g, 26.3 mmol) 및 인 옥시클로라이드 (19 mL)의 혼합물을 90°C에서 질소 분위기 하에 90분 동안 가열한 다음 주변 온도로 냉각시켰다. 반응물을 엘음물 (250 mL)에 붓고; 전한 수산화암모늄 (64 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 t-부틸 메틸 에테르 (3×150 mL)로 추출하고, 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 6.28 g의 1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 연한 오렌지색 오일로서 제공하였다.

파트 D

1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (6.28 g, 26.2 mmol)을 실시예 1-4의 파트 F에 기재된 방법에 따라 아세트산 (52 mL) 중에서 아세트산칼륨 (3.9 g, 39 mmol) 및 브롬 (4.61 g, 28.8 mmol)으로 처리하였다. 크로마토그래피 정제 (95:5 내지 70:30 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함) 후, 7.8 g의 4-브로모-1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 11 mol%의 출발 물질을 함유하는 무색 오일로서 수득하였다.

파트 E

실시예 1-4의 파트 G에 기재된 방법을 사용하여 4-브로모-1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (3.18 g, 10.0 mmol) 및 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (2.60 g, 15.0 mmol)를 팔라듐(II) 아세테이트 (22.5 mg), 트리페닐포스핀 (79 mg) 및 2 M 수성 탄산나트륨 (15 mL)의 존재 하에 커플링시켰다. 생성물 4-(2-아미노페닐)-1-벤질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 정제하지 않고 사용하였다.

파트 F

파트 E의 물질을 실시예 1-4의 파트 H에 기재된 방법에 따라 처리하였다. 마무리 공정 및 크로마토그래피 정제 (97:3 내지 87:13 구배의 클로로포름/CMA로 용리함) 후, 1.81 g의 생성물을 베이지색 고체로서 수득하였다. 일부 (0.63 g)를 아세토니트릴 (28.6 mL/g)로부터 재결정화하고, 여과에 의해 단리하고, 아세토니트릴로 세척하고, 36시간 동안 진공 오븐 내에서 65°C에서 건조시켜 559 mg의 2-벤질-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 큰 베이지색 침상물로서 제공하였다, mp 194-196°C.

MS (APCI) m/z 331 (M + H)⁺;

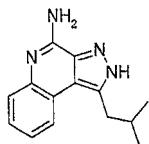
$C_{21}H_{22}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 76.33; H, 6.71; N, 16.96.

측정치: C, 76.03; H, 6.84; N, 16.97.

실시예 9

1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



브롬화수소 (10 mL, 아세트산 중 30 중량%) 및 2-벤질-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.75 g, 2.27 mmol)을 TEFILON-라이닝된 파르 용기 내에서 합하고 150°C에서 24시간 동안 가열한 다음 5시간에 걸쳐 주변 온도로 냉각시켰다. 반응물을 여과하여 고체를 제거하고, 50% 수산화나트륨 및 2M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 여액을 pH 7로 조정하였다. 침전물이 형성되었고 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 고체를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (25+M 카트리지, 80:20 내지 40:60 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제한 후 아세토니트릴 (19 mL/g) 및 소량의 메탄올로부터 재결정화하였다. 결정을 여과에 의해 단리하고, 아세토니트릴로 세척하고, 36시간 동안 진공 오븐 내에서 65°C에서 건조시켜 139 mg의 1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 작은 연한 오렌지색 침상물로서 수득하였다, mp 248-249°C.

MS (APCI) m/z 241 (M + H)⁺;

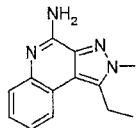
$C_{14}H_{16}N_4 \cdot 0.17CH_3OH \cdot 0.16H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 68.45; H, 6.89; N, 22.53.

측정치: C, 68.43; H, 6.87; N, 22.53.

실시예 10

1-에틸-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

나트륨 t-부톡시드 (66.64 g, 0.693 mol)을 20분에 걸쳐 에탄올 (450 mL)에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 모든 고체가 용해되었을 때, 디에틸 옥살레이트 (101.28 g, 0.693 mol) 및 2-부타논 (50.0 g, 0.693 mol)의 혼합물을 12분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 주변 온도에서 1.5 시간 동안 교반한 후 다음 단계에 사용하였다.

파트 B

파트 A의 용액을 빙초산 (115 mL)으로 처리한 후 0°C로 냉각시켰다. 메틸히드라진 (36.5 mL, 0.693 mmol)을 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응물을 주변 온도로 가온시키고, 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 염기성으로 만들고 t-부틸 메틸 에테르 (3 x 400 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 100 g의 적색 오일을 제공하였다. 오일의 반을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (100:0 내지 0:100 구배의 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 6.53 g의 에틸 5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 황색 오일로서 제공하였다.

파트 C

에틸 5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (5.03 g, 27.6 mmol) 및 수산화암모늄 (28 mL, 30%)의 혼합물을 18시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 냉 헥산으로 세척하여 2.60 g의 5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 170-172°C.

C₇H₁₁N₃O에 대한 분석

계산치: C, 54.89; H, 7.24; N, 27.43.

측정치: C, 54.87; H, 7.56; N, 27.58.

생성물을 다른 실행으로부터의 물질과 혼합하였다.

파트 D

5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (3.8 g, 25 mmol)를 실시예 8의 파트 C에 기재된 방법에 따라 인 옥시클로라이드 (18 mL, 0.19 mol)로 처리하여 2.68 g의 5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 황색 오일로서 제공하였다.

파트 E

5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (2.68g, 19.8 mmol)을 실시예 1-4의 파트 F에 기재된 방법의 변형에 따라 아세트산 (25 mL) 중에서 아세트산칼륨 (2.91 g, 29.7 mmol) 및 브롬 (3.16 g, 19.8 mmol)으로 처리하였다. 추출은 t-부틸 메틸 에테르를 사용하여 수행하고, 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 3.8 g의 백색 고체를 제공하였다. 고체의 일부를 에탄올로부터 재결정화하여 4-브로모-5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 긴 백색 침상물로서 제공하였다, mp 72-74°C.

C₇H₈BrN₃에 대한 분석

계산치: C, 39.28; H, 3.77; N, 19.63.

측정치: C, 39.26; H, 3.55; N, 19.63.

파트 F

실시예 1-4의 파트 G에 기재된 방법의 변형을 사용하여 4-브로모-5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.65 g, 7.7 mmol) 및 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (2.01 g, 11.6 mmol)를 팔라듐(II) 아세테이트 (17.3 mg, 0.077 mmol), 트리페닐포스핀 (60.6 mg, 0.23 mmol) 및 2 M 수성 탄산나트륨 (11.6 mL)의 존재 하에 커플링시켰다. 반응의 종료시, t-부틸 메틸 에테르를 첨가하였다. 수성상을 분리하고 t-부틸 메틸 에테르 (2 x)로 추출하였고; 합한 유기 분획을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 4-(2-아미노페닐)-5-에틸-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 및 1-에틸-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 혼합물을 제공하였다.

파트 G

에탄올 (12 mL)을 0°C로 냉각시키고, 아세틸 클로라이드 (0.91 g, 12 mmol)을 첨가하였다. 용액을 주변 온도로 가온시키고 30분 동안 교반하였다. 에탄올 (5 mL) 중 파트 F의 물질의 혼탁액을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물이 존재하였고, 여과에 의해 단리하고, 다른 실행으로부터의 물질과 합하였다. 클로로포름 (4 mL) 및 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 냉수 및 냉 헥산으로 순차적으로 세척하고, 진공 오븐 내에서 60°C에서 건조시켜 0.85 g의 1-에틸-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp 257-259°C.

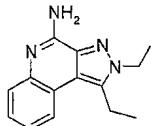
C₁₃H₁₄N₄·0.2 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 67.92; H, 6.31; N, 24.37.

측정치: C, 67.69; H, 6.40; N, 24.76.

실시예 11

1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

빙초산 (350 mL) 중 실시예 10의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된 에틸 2,4-디옥소헥사노에이트 (~0.345 mol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 에틸히드라진 옥살레이트 (41.43 g, 0.276 mol)을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 주변 온도로 가온시키고, 20시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 잔사를 pH 10으로 조정하고, 클로로포름을 첨가하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 수성 여액을 클로로포름 (3 x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 29.4 g의 에틸 1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 오일로서 제공하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 B

에틸 1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (29.4 g, 0.150 mol) 및 수산화암모늄 (150 mL, 30%)의 혼합물을 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 분석하면 반응이 완료되지 않았음을 나타내었다. 이어서 반응물을 14시간 동안 125°C에서 압력 용기에서 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 0°C로 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 냉 헥산으로 세척하여 8.3 g의 1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 129–131°C.

C₈H₁₃N₃O에 대한 분석

계산치: C, 57.47; H, 7.84; N, 25.13.

측정치: C, 57.37; H, 8.04; N, 25.43.

파트 C

1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (8.3 g, 0.050 mol)를 실시예 7의 파트 C에 기재된 방법에 따라 인 옥시클로라이드 (35 mL)로 처리하였다. 반응물을 2.5시간 동안 가열하여 7.6 g의 1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 황색 오일로서 제공하여, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 D

파트 C의 물질을 실시예 1–4의 파트 F에 기재된 방법의 변형에 따라 아세트산 (60 mL) 중에서 아세트산칼륨 (7.30 g, 7.44 mmol) 및 브롬 (7.92 g, 49.6 mmol)으로 처리하였다. 브롬을 첨가하는 동안 반응물을 얼음조에서 냉각시켰다. 첨가 후, 반응물을 주변 온도에서 3일에 걸쳐 교반하였다. 추출은 클로로포름 (3 x 100 mL)을 사용하여 수행하고, 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 9.4 g의 4-브로모-1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 오렌지색 오일로서 제공하고, 이를 오렌지색 고체로 결정화시켰다. 생성물을 정제하지 않고 사용하였다.

파트 E

4-브로모-1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (4.56 g, 20.0 mmol) 및 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (5.20 g, 30.0 mmol)를 실시예 10의 파트 F에 기재된 방법에 따라 팔라듐(II) 아세테이트 (45 mg, 0.20 mmol), 트리페닐 포스핀 (157 mg, 0.599 mmol) 및 2 M 수성 탄산나트륨 (30 mL)의 존재 하에 커플링시켰다. 생성물 4-(2-아미노페닐)-1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 정제하지 않고 사용하였다.

파트 F

파트 E의 물질을 실시예 10의 파트 G에 기재된 방법의 변형에 따라 에탄올 (30 mL) 중 아세틸 클로라이드 (2.36 g, 30.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 환류에서 6시간 동안 가열한 후 81°C에서 밤새 가열하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (클로로포름/CMA의 구배로 용리함)에 이어 아세토니트릴로부터 재결정화하여 정제하였다. 결정을 2초 동안 아세토니트릴 중에서 활성탄의 존재 하에 가열하고, 이를 고온 여과에 의해 제거하고, 재결정화하여 0.440 g의 1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 결정질 고체로서 제공하였다, mp 234–236°C.

$C_{14}H_{16}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 69.97; H, 6.71; N, 23.31.

측정치: C, 69.93; H, 7.03; N, 23.61.

실시예 12

2-에틸-1-(2-메탄술포닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

디에틸 옥살레이트 (19.8 g, 135 mmol) 및 4-메틸티오-2-부타논 (16 g, 135 mmol)을 실시예 10의 파트 A에 기재된 방법에 따라 에탄올 (97 mL) 중 칼륨 t-부톡시드 (13 g, 135 mmol)의 용액에 첨가하였다.

파트 B

아세트산 (38 mL) 및 아세트산칼륨 (20 g, 200 mmol)을 파트 A의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 생성되는 혼탁액을 0°C로 냉각시키고, 에틸히드라진 옥살레이트 (20.3 g, 135 mmol)를 강하게 교반하면서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 0°C에서 및 1시간 동안 주변 온도에서 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 포화 수성 탄산나트륨을 첨가하여 잔사를 pH 9로 조정하고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 100 mL)으로 추출하고, 추출물을 합하여 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 어두운색 오일을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피 (1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여 8.8 g의 에틸 1-에틸-5-(2-메틸술파닐에틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 오일로서 제공하였다.

파트 C

mCPBA (17.9 g, 72.6 mmol, ~70% 순도)을 일부씩 에틸 1-에틸-5-(2-메틸술파닐에틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (8.8 g, 36 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서 반응물을 주변 온도에서 20분 동안 교반하고 클로로포름 (100 mL) 및 포화 수성 탄산나트륨 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나

트룹 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 4.6 g의 에틸 1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 D

실시예 10의 파트 C에 기재된 방법을 사용하여 에틸 1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(4.6 g, 17 mmol)를 수산화암모늄(100 mL)으로 처리하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 3.0 g의 1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 분말로서 제공하고, 이를 다른 실행으로부터의 물질과 혼합하였다.

파트 E

실시예 1-4의 파트 E에 기재된 방법의 변형을 사용하여 1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드(3.46 g, 14.1 mmol)를 인옥시클로라이드(10 mL)로 처리하였다. 반응물을 2.5시간 동안 가열하였다. 수산화암모늄(35 mL, 28%) 첨가 후, 침전물이 형성되었다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 3.1 g의 1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 분말로서 제공하였다.

파트 F

실시예 1-4의 파트 F에 기재된 방법의 변형을 사용하여 아세트산(27 mL) 중 1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴(3.1 g, 14 mmol)의 용액을 아세트산칼륨(2 g, 20 mmol) 및 브롬(2.2 g, 14 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 20분 동안 교반한 후, 수성 아황산수소나트륨(1 mL)을 첨가하였다. 포화 수성 탄산나트륨의 첨가 후, 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하여 2.4 g의 4-브로모-1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 및 1-에틸-5-(2-메탄술포닐에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴의 2:1 혼합물을 제공하여, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 G

트리페닐포스핀(6.1 mg, 0.023 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(1.75 mg, 0.0018 mmol)를 실시예 1-4의 파트 G에 기재된 방법의 변형에 따라 파트 F의 물질, 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드(2.03 g, 11.8 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨(23 mL), 물(3 mL) 및 n-프로판올(14 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 마무리 공정은 디클로로메탄(100 mL) 및 포화 수성 탄산나트륨(50 mL) 사이에 분배하고 디클로로메탄(50 mL)으로 추출함으로써 수행하였다. 마무리 공정 후, 조생성물 혼합물을 에틸 아세테이트와 함께 연마하고, 백색 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(90:10 디클로로메탄/메탄올로 용리함)로 정제한 후 아세토니트릴로부터 재결정화하였다. 결정을 여과에 의해 단리하고, 아세토니트릴로 세척하고, 진공 하에 20시간 동안 60°C에서 건조시켜 0.05 g의 2-에틸-1-(2-메탄술포닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 담황색 침상물로서 제공하였다, mp 220-222°C.

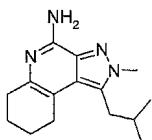
$C_{15}H_{18}N_4O_2S \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 55.80; H, 5.77; N, 17.35.

측정치: C, 55.71; H, 5.60; N, 17.41.

실시예 13

2-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 트리플루오로아세테이트



트리플루오로아세트산 (10 mL) 중 실시예 3에 기재된 바와 같이 제조된 2-메틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.6 g, 2 mmol)의 용액을 백금(IV) 산화물 (0.5 g)로 처리하고 수소 압력 (50 psi, 3.4×10^5 Pa) 하에 24시간 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (20 mL)으로 희석하고, CELITE 필터제의 층을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고 클로로포름 (50 mL)에 용해시켰다. 수산화암모늄을 첨가하여 용액을 pH 12로 조정하고 20분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 고체를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 0.3 g의 2-메틸-1-(2-메틸프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 트리플루오로아세테이트를 백색 분말로서 제공하였다, mp 204–206°C.

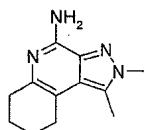
$C_{15}H_{22}N_4 \cdot 0.76 CF_3COOH$ 에 대한 분석

계산치: C, 57.51; H, 6.65; N, 16.24.

측정치: C, 57.11; H, 7.04; N, 16.23.

실시예 14

1,2-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



실시예 13에 기재된 방법의 변형을 사용하여 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 1,2-디메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (1.0 g, 4.7 mmol)을 환원시켰다. 마무리 공정 동안, 여액으로부터의 잔사를 6 M 염산에 혼탁시키고 30분 동안 교반하였다. 50% 수산화나트륨을 첨가하여 혼탁액을 pH 13으로 조정하였다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 공기 건조시키고, 아세토니트릴로부터 재결정화하여 0.74 g의 1,2-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 고체로 제공하였다, mp 258–259°C.

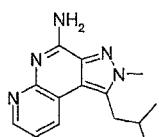
$C_{12}H_{16}N_4 \cdot 0.1 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.09; H, 7.49; N, 25.69.

측정치: C, 65.87; H, 7.52; N, 25.51.

실시예 15

2-메틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c][1,8]나프티리딘-4-아민



파트 A

t-부틸 N-(2-페리딜)카르바메이트는 문헌 절차 (Moraczewski, A. L. et al, J. Org. Chem., 1998, 63, 7258)으로부터 입 수 가능하거나, 다음 방법에 의해 제조할 수 있다. 질소 분위기 하에, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (225 mL, 테트라하이드로푸란 중 1.0 M 용액)을 20분에 걸쳐 무수 테트라하이드로푸란 (THF) (150 mL) 중 2-아미노페리딘 (10.61 g, 108.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 15분 동안 교반한 다음 0°C로 냉각시켰다. THF (50 mL) 중 디-t-부틸 디카르보네이트 (24.60 g, 112.7 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 반응물을 서서히 주변 온도로 가온시키고 밤새 교반하였다. THF를

감압 하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 0.1 M 염산 (250 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고; 0.1 M 염산 (250 mL), 물 (250 mL) 및 염수 (250 mL)로 순차적으로 세척하고; 황산마그네슘 상에서 건조시키고; 여과하고; 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (65I 카트리지, 80:20 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 17.43 g의 t-부틸 N-(2-피리딜)카르바메이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 B

질소 분위기 하에, THF (400 mL) 중 t-부틸 N-(2-피리딜)카르바메이트 (15.71 g, 80.9 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸렌디아민 (TMEDA, 25.3 g, 218 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (81 mL, 헥산 중 2.5 M 용액)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 10분 동안 교반한 후, 첨가 깔때기를 추가의 THF (20 mL)로 세정하였다. 용액을 -6°C로 가온시키고, 2시간 동안 교반하고 다시 -78°C로 냉각시켰다. 트리이소프로필 보레이트 (57.7 g, 307 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성되는 용액을 0°C로 가온시킨 다음 포화 수성 염화암모늄 (500 mL)에 부었다. 황색 고체가 형성되었고, 디에틸 에테르 (300 mL)와 함께 교반하고, 여과에 의해 단리하고, 디에틸 에테르 및 물로 세척하고, 밤새 공기 건조시켜 2-t-부톡시카르보닐아미노-3-피리딜보론산을 황색 고체로서 제공하였다.

파트 C

2-t-부톡시카르보닐아미노-3-피리딜보론산 (7.2 g) 및 염화수소 (에탄올 중 4 M)의 용액을 환류에서 20분 동안 가열하였다. 톨루엔 (50 mL)을 첨가하고, 용매를 중류에 의해 제거하였다. 생성되는 오일을 물에 용해시키고, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 pH 8로 조정하였다. 생성되는 용액을 감압 하에 20 mL의 부피로 농축시켰다.

파트 D

실시예 3에 기재된 바와 같이 제조된 4-브로모-1-메틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (2.42 g, 10.0 mmol), 고체 탄산나트륨 (1.6 g, 15 mmol), 1-프로판올 (25 mL), 팔라듐(II) 아세테이트 (22 mg, 0.1 mmol) 및 트리페닐포스핀 (79 mg, 0.3 mmol)을 파트 C의 용액에 첨가하고, 반응물을 100°C에서 질소 분위기 하에 6.5시간 동안 가열하였다. 추가의 팔라듐(II) 아세테이트 (22 mg, 0.1 mmol) 및 트리페닐포스핀 (79 mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 실시예 1-4의 파트 G에 기재된 마무리 공정에 따랐다. 조 생성물을 반고체로서 수득하고, t-부틸 메틸 에테르와 함께 교반하여 고체를 형성하고, 이를 여과에 의해 단리하였다. 고체를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 99:1 내지 85:1 구배의 아세톤/메탄올로 용리함)로 정제하였다. 생성되는 고체 (450 mg)를 뜨거운 아세토니트릴 (10 mL)과 함께 연마하고, 0°C로 냉각시키고, 여과에 의해 단리하고, 공기 건조시켜 365 mg의 2-메틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c][1,8]나프티리딘-4-아민을 백색 분말로서 제공하였다, mp > 250°C.

MS(APCI) m/z 256 (M + H)⁺;

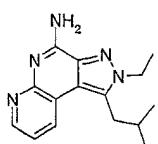
C₁₄H₁₇N₅·0.4 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 64.05; H, 6.83; N, 26.68.

측정치: C, 64.04; H, 7.27; N, 26.70.

실시예 16

2-에틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c][1,8]나프티리딘-4-아민



염산 (15 mL, 1 M)을 1-프로판올 (15 mL) 중 실시예 15의 파트 A 및 B에 기재된 바와 같이 제조된 2-t-부톡시카르보닐아미노-3-피리딜보론산 (3.31 g, 13.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하고 주

변 온도로 냉각시켰다. 고체 탄산나트륨 (2.69 g, 25.4 mmol)을 교반하면서 첨가한 후, 1-프로판올 (4 mL) 중 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 4-브로모-1-에틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.78 g, 6.95 mmol)의 용액을 첨가하였다. 트리페닐포스핀 (109 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고 반응물을 배기시키고 질소로 3회 역충전시키고 5분 동안 교반하였다. 따뜻한 툴루엔 (0.5 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (31 mg, 0.14 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 2회 배기시키고 질소로 역충전시킨 다음 100°C에서 밤새 가열하였다. HPLC로 분석하면 반응이 완료되지 않았음을 나타냈고, 추가의 트리페닐포스핀 (109 mg, 0.42 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (31 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2회 배기시키고 질소로 역충전시키고 환류에서 3일 동안 가열하였다. 1-프로판올을 감압 하에 제거하고, 잔사를 클로로포름 (100 mL)에 용해시켰다. 생성되는 용액을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실시예 15에 기재된 바와 같이 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피로 정제하였다. 생성되는 고체 (200 mg)를 고온 여과 후 아세토니트릴 (20 mL)로부터 재결정화하고, 여과에 의해 단리하고, 차가운 아세토니트릴로 세척하고, 밤새 진공 오븐 내에서 60°C에서 건조시켜 0.17 g의 2-에틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c][1,8]나프티리딘-4-아민을 회백색 침상물로서 제공하였다, mp 273-276°C.

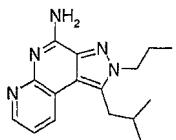
$C_{15}H_{19}N_5$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.89; H, 7.11; N, 26.00.

측정치: C, 66.77; H, 6.94; N, 26.34.

실시예 17

1-(2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c][1,8]나프티리딘-4-아민



실시예 16에 기재된 방법의 변형을 사용하여 1-프로판올 (10 mL) 중 2-t-부톡시카르보닐아미노-3-피리딜보론산 (11.33 mmol)을 염산 (12 mL, 1 M)에 이어 탄산나트륨 (1.99 g, 18.8 mmol), 1-프로판올 (5 mL) 중 4-브로모-5-(2-메틸프로필)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.53 g, 5.66 mmol, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된), 트리페닐포스핀 (44.5 mg, 0.17 mmol) 및 툴루엔 (0.25 mL) 중 팔라듐(II) 아세테이트 (13 mg, 0.057 mmol)로 처리하였다. 밤새 가열한 후 반응이 완료되었다. 마무리 공정 및 정제 후, 0.18 g의 1-(2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c][1,8]나프티리딘-4-아민을 회백색 침상물로서 수득하였다, mp 257-260°C.

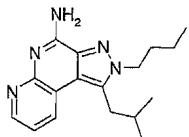
$C_{16}H_{21}N_5$ 에 대한 분석

계산치: C, 67.82; H, 7.47; N, 24.71.

측정치: C, 67.77; H, 7.59; N, 24.52.

실시예 18

2-부틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c][1,8]나프티리딘-4-아민



실시예 16에 기재된 방법의 변형을 사용하여 1-프로판올 (15 mL) 중 2-t-부톡시카르보닐아미노-3-피리딜보론산 (2.98 g, 12.5 mmol)을 염산 (15 mL, 1M)에 이어 탄산나트륨 (2.66 g, 25.1 mmol), 1-프로판올 (4 mL) 중 4-브로모-1-부틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.91 g, 6.72 mmol, 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된), 트리페닐포

스핀 (105 mg, 0.400 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (30 mg, 0.13 mmol)로 처리하였다. 이를 밤에 걸쳐 가열한 후 반응이 완료되었고, 추가의 시약을 첨가하지 않았다. 마무리 공정 및 정제 후, 조 고체를 HORIZON HPPC 시스템 상의 크로마토그래피 (100:0 내지 75:25 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하여 0.48 g의 담황색 고체를 제공하고, 이를 실시 예 16에 기재된 바와 같이 재결정화하고 단리하여 0.29 g의 2-부틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4c][1,8]나프티리딘-4-아민을 회백색 침상물로서 제공하였다, mp 219-222°C.

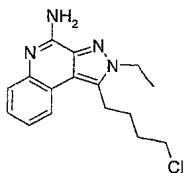
$C_{17}H_{23}N_5$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.86; H, 7.80; N, 23.55.

측정치: C, 68.56; H, 8.05; N, 23.88.

실시예 19

1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

질소 분위기 하에, 나트륨 t-부톡시드 (39.0 g, 0.406 mol) 및 에탄올 (135 mL)의 혼합물을 30분 동안 교반하였고; 대부분의 고체가 용해되었다. 에탄올 (20 mL) 중 디에틸 옥살레이트 (25.6 mL, 0.189 mol) 및 6-클로로-2-헥사논 (25.6 mL, 0.189 mol)의 용액을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 아세트산칼륨 (28.0 g, 283 mmol) 및 아세트산 (95 mL, 2 M)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 에틸히드라진 옥살레이트 (31.0 g, 208 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 주변 온도로 가온시키고, 2시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 물을 첨가하고, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 생성되는 용액을 pH 11로 조정하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하고; 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 에틸 5-(4-클로로부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 황색 오일로서 제공하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 B

아세트산칼륨 (92.6 g, 943 mmol), 요오드화나트륨 (7.0 g, 47 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (943 mL)를 파트 A의 물질에 첨가하고, 반응물을 90°C에서 4시간 동안 질소 분위기 하에 가열하고, 주변 온도로 냉각시켰다. 물을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 합하여 물로 세척하고 (3 x), 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 에틸 5-(4-아세톡시부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 제공하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 C

메탄올 (150 mL) 중 파트 B의 물질의 용액을 실시 예 1-4의 파트 D에 기재된 방법의 변형에 따라 수산화암모늄 (150 mL)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 125°C에서 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 메탄올 및 일부 물을 감압 하에 제거하고, 남아있는 용액을 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 18.0 g의 1-에틸-5-(4-히드록시부틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 어두운색 오일로서 제공하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 D

실시 예 1-4의 파트 E에 기재된 방법의 변형을 사용하여 1-에틸-5-(4-히드록시부틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (18.2 g, 86.1 mmol)를 인 옥시클로라이드 (60 mL)로 처리하였다. 반응물을 3시간 동안 가열한 후 0°C로 냉각시키고 열

음물에 부었다. 2 N 수성 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 12로 조정하고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 합하여 실리카겔 층 (먼저 클로로포름으로, 이어서 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)을 통해 통과시켜 10.8 g의 5-(4-클로로부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 어두운색 오일로서 제공하였다.

파트 E

5-(4-클로로부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (10.8 g, 51.0 mmol)을 아세트산 (102 mL) 중에서 아세트산칼륨 (10.0 g, 102 mmol) 및 브롬 (2.9 mL, 56 mmol)으로 처리하고, 반응물을 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 아세트산을 감압 하에 제거하고, 잔사를 물 및 클로로포름 사이에 분배하였다. 2 N 수성 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 10으로 조정하였다. 수성층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 황색 오일을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (95:5 내지 50:50 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하였다.

파트 F

2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (1.88 g, 10.8 mmol), 인산칼륨 (6.9 g, 32 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물 (186 mg, 0.18 mmol) 및 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (116 mg, 0.217 mmol)를 툴루엔 (45 mL) 중 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (2.1 g, 7.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물 통해 버블링시킨 후, 반응물을 110°C에서 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실리카겔 층 (3:2 클로로포름/메탄올로 용리함)을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고 에탄올 (36 mL)에 용해시켰다. 염화수소 (5.4 mL, 에탄올 중 4 M 용액)을 생성되는 용액에 첨가하고, 반응물을 환류에서 2시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 잔사를 pH 11로 조정하였다. 혼합물을 염수로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 100:0 내지 70:30 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하였다. 생성되는 어두운색 반고체를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 175 mg의 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황갈색 고체로서 제공하였다.

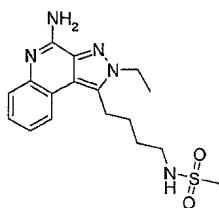
$C_{16}H_{19}ClN_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 63.47; H, 6.32; N, 18.50.

측정치: C, 63.80; H, 6.58; N, 18.38.

실시예 20

N-[4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드



메탄술폰아미드 (1.14 g, 12.0 mmol)를 DMF (5 mL) 중 수소화나트륨 (광물유 중 60% 분산액, 480 mg, 12.0 mmol)의 혼탁액에 첨가하고; 반응물을 5분 동안 교반하였다. DMF (2 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.70 g, 2.4 mmol, 실시예 19에 기재된 바와 같이 제조된) 및 요오드화나트륨 (90 mg, 0.6 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 1시간 동안, 90°C에서 3시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 엘음물 (70 mL)에 부었다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 디에틸 에테르로 세척하였다. 침전물이 수성층 내에 24시간에 걸쳐 형성되었고 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 200 mg의 N-[4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드를 황갈색 결정으로서 제공하였다, mp 192-194°C.

MS(APCI) m/z 362 ($M + H$)⁺;

$C_{17}H_{23}N_5O_2S$ 에 대한 분석

계산치: C, 56.49; H, 6.41; N, 19.37.

측정치: C, 56.40; H, 6.56; N, 19.24.

실시예 21

4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-올



파트 A

아세트산칼륨 (1.69 g, 17.2 mmol), 요오드화나트륨 (255 mg, 1.7 mmol) 및 DMF (17 mL)를 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.0 g, 3.4 mmol, 실시예 19의 파트 A-E에 기재된 바와 같이 제조된)에 첨가하고, 반응물을 100°C에서 2시간 동안 질소 분위기 하에 가열하고, 주변 온도로 냉각시켰다. 물을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 90:10 내지 60:40 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 0.86 g의 4-(4-브로모-5-시아노-2-에틸-2H-피라졸-3-일)부틸 아세테이트를 제공하였다.

파트 B

트리페닐포스핀 (21 mg, 0.082 mmol), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (710 mg, 4.1 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨 (4.1 mL), n-프로판올 (4.8 mL) 및 물 (1 mL)을 4-(4-브로모-5-시아노-2-에틸-2H-피라졸-3-일)부틸 아세테이트 (0.86 mg, 2.7 mmol)에 첨가하고, 플라스크를 배기시키고 질소로 5회 역충전시킨 후 팔라듐(II) 아세테이트 (6.0 g, 0.027 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 배기시키고 질소로 3회 더 역충전시킨 후 밤새 100°C에서 가열하였다. HPLC로 분석하면 반응이 완료되지 않았음을 나타낸다. 추가의 트리페닐포스핀 (10 mg, 0.038 mmol), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (300 mg, 1.73 mmol), 고체 탄산나트륨 (500 mg) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (3.0 g, 0.013 mmol)를 주변 온도에서 첨가하고, 반응물을 환류에서 3시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 반응물을 염수로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 메탄올 (10 mL) 및 나트륨 메톡시드 (2.2 mL, 메탄올 중 47% 용액)를 생성되는 어두운색 오일에 첨가하였다. 반응물을 환류에서 3시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 100:0 내지 75:25 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하여 오일을 제공하였다. 오일을 아세토니트릴로부터 결정화하고 아세토니트릴로부터 재결정화하여 250 mg의 4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-올을 금색 결정으로서 제공하였다, mp 159-160°C.

MS (APCI) m/z 285 ($M + H$)⁺;

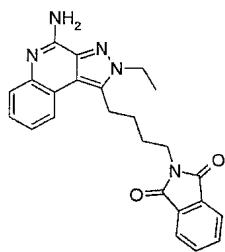
$C_{16}H_{20}N_4O$ 에 대한 분석

계산치: C, 67.58; H, 7.09; N, 19.70.

측정치: C, 67.32; H, 7.41; N, 19.80.

실시예 22

2-[4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]이소인돌-1,3-디온



파트 A

칼륨 프탈이미드 (954 mg, 5.15 mmol), 요오드화나트륨 (130 mg, 0.86 mmol) 및 DMF (5 mL)를 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.0 g, 3.4 mmol, 실시 예 19의 파트 A-E에 기재된 바와 같이 제조된)에 첨가하고, 반응물을 100°C에서 45분 동안 질소 분위기 하에 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 클로로포름에 용해시켰다. 생성되는 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 핵 공명 분광법 (NMR)으로 분석하면 출발 물질이 존재함을 나타낸다. 고체를 칼륨 프탈이미드 (1.27 g, 6.88 mmol), 요오드화나트륨 (130 mg, 0.86 mmol) 및 DMF (5 mL)로 처리하고 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하여 0.97 g의 4-브로모-1-에틸-5-(4-프탈이미도부틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 회색 결정질 고체로서 제공하였다.

파트 B

4-브로모-1-에틸-5-(4-프탈이미도부틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (0.97 g, 2.4 mmol)을 실시 예 19의 파트 F에 기재된 방법에 따라 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (839 mg, 4.84 mmol), 인산칼륨 (2.56 g, 12.1 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물 (124 mg, 0.12 mmol) 및 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (75 mg, 0.14 mmol)로 처리하였다. 반응물을 24시간 동안 가열하였다. 정제 및 재결정화 후, 0.157 g의 2-[4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]이소인돌-1,3-디온을 갈색 결정으로서 수득하였다, mp 216-217°C.

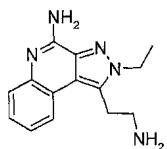
$C_{24}H_{23}N_5O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 69.72; H, 5.61; N, 16.94.

측정치: C, 69.47; H, 5.89; N, 16.94.

실시 예 23

1-(2-아미노에틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드



파트 A

4-프탈이미도-2-부타논을 문헌 절차 [Eriks et al, J. Med. Chem., 1992, 35, 3239-3246]로부터 수득하였다. 나트륨 t-부톡시드 (20.75 g, 0.216 mol)을 질소 분위기 하에 12분에 걸쳐 에탄올 (160 mL)에 첨가하였다. 모든 고체가 용해되었을 때, 디에틸 옥살레이트 (31.55 g, 0.216 mol) 및 4-프탈이미도-2-부타논 (46.9 g, 0.216 mol)의 혼탁액을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 주변 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다. 침전물이 존재하였고, 여과에 의해 단리하여 37.4 g의 에틸 2,4-디옥소-6-프탈이미도헥사노에이트, 나트륨염을 연오렌지색 고체로서 제공하였다.

파트 B

실시예 11의 파트 A에 기재된 방법의 변형에 따랐다. 빙초산 (160 L) 중 에틸 2,4-디옥소-6-프탈이미도헥사노에이트, 나트륨염 (37.64 g, 0.110 mol)의 용액을 10°C로 냉각시킨 후 에틸히드라진 옥살레이트 (16.52 g, 0.110 mol)를 첨가하였다. 첨가하는 동안, 반응 온도를 9 내지 11°C로 유지시켰다. 반응은 2시간 내에 완료되었다. 조 생성물인 주홍색 오일을 디에틸 에테르 (150 mL)로 처리하여 고체를 형성하고, 이를 여과에 의해 단리하여 26.5 g의 에틸 1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 황갈색 고체로서 제공하였다.

파트 C

염산 (20 mL, 1 M) 및 아세트산 (60 mL) 중 에틸 1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (10.0 g, 29.3 mmol)의 용액을 105°C에서 14.5시간 동안 가열하였다. HPLC로 분석하면 출발 물질의 존재를 나타냈고; 반응물을 115°C에서 3시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 반응물을 얼음물 (200 mL)에 부었다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 필터 깔때기에서 1.5시간 동안 건조시켜 7.64 g의 백색 고체를 제공하였다. 톨루엔 (40 mL) 및 티오닐 클로라이드 (20 mL)를 백색 고체에 첨가하고, 혼합물을 115°C에서 40분 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 톤루엔을 첨가하고, 감압 하에 제거하였다. 디클로로메탄 (60 mL)을 잔사에 첨가하고, 생성되는 용액을 0°C로 냉각시켰다. 진한 수산화암모늄 (20 mL)을 첨가하고, 침전물이 형성되었고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성되는 고체를 물로 2회 세척하고 필터 깔때기 상에서 건조시켰다. 고체를 다른 실행으로부터의 물질과 합하고 에탄올 (45 mL/g)로부터 재결정화하여 8.5 g의 1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 제공하였다.

파트 D

톨루엔 (40 mL) 중 1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (8.5 g, 27.2 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (20 mL)의 용액을 환류에서 5시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고, 2 M 탄산나트륨을 첨가하여 염기성으로 만들었다. 수성충을 분리하고 클로로포름 (4 x)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 염수로 세척하였다. 염수를 클로로포름 (4 x)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물 (8.08 g)을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (65I 카트리지, 100:0 내지 80:20 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하여 7.73 g의 1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 E

아세트산칼륨 (3.9 g, 39.5 mmol)을 아세트산 (37.5 mL) 및 디클로로메탄 (75 mL) 중 1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (7.73 g, 26.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 브롬 (5.88 g, 36.8 mmol)을 첨가하고, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 침전물이 존재하였다. 포화 수성 아황산수소나트륨을 첨가하고, 디클로로메탄을 감압 하에 제거하였다. 물 (500 mL)을 교반하면서 첨가하고, 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 필터 깔때기 상에서 건조시켜 4-브로모-1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하였다.

파트 F

히드라진 수화물 (4.26 g, 85.1 mmol)을 에탄올 중 4-브로모-1-에틸-5-(2-프탈이미도에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (6.35 g, 17.0 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 환류에서 1시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고 차가운 에탄올로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 생성되는 백색 고체를 톤루엔으로 2회 처리하고 감압 하에 농축시켰다. 합한 고체를 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (30 mL)에 용해시키고, 디-t-부틸 디카르보네이트 (4.37 g, 20.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 추가의 디-t-부틸 디카르보네이트 (0.50 g, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25분 동안 교반하고 0°C로 냉각시켰다. 물 (350 mL)을 첨가하여 침전물을 형성하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (65I 카트리지, 60:40 내지 40:60 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 5.73 g의 [2-(4-브로모-5-시아노-2-에틸-2H-피라졸-3-일)에틸]t-부틸 카르바메이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 G

2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]페닐보론산(또한 2-(피발로일아미노벤젠)보론산으로도 알려짐)을 문헌 절차 [Rocca, P. et al, Tetrahedron, 1993, 49, 49-64]를 이용하여 제조하였다. 실시예 1-4의 파트 G에 기재된 방법을 사용하여 [2-(4-브로모-5-시아노-2-에틸-2H-피라졸-3-일)에틸]t-부틸 카르바메이트(5.50 g, 16.0 mmol) 및 (2-피발로일아미노벤젠)보론산(5.3 g, 24 mmol)을 팔라듐(II) 아세테이트(72 mg, 0.32 mmol), 트리페닐포스핀(252 mg, 0.96 mmol) 및 2 M 수성 탄산나트륨(12 mL)의 존재 하에 커플링하였다. 반응물을 9시간 동안 가열한 후, 추가의 팔라듐(II) 아세테이트(72 mg, 0.32 mmol), 트리페닐포스핀(252 mg, 0.96 mmol) 및 2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]페닐보론산(1.8 g, 8.1 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가의 15시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피(65I 카트리지, 70:30 내지 35:65 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 소량의 [2-(4-브로모-5-시아노-2-에틸-2H-피라졸-3-일)에틸]t-부틸 카르바메이트 및 [2-(5-시아노-2-에틸-2H-피라졸-3-일)에틸]t-부틸 카르바메이트를 함유하는 4.35 g의 t-부틸 2-(3-시아노-4-{2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]페닐}-1-에틸-1H-피라졸-5-일)에틸카르바메이트를 제공하였다.

파트 H

에탄올(50 mL) 중 파트 G의 물질의 용액을 나트륨 t-부톡시드(2 mmol)로 처리하고 100°C에서 질소 분위기 하에 3.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 에탄올을 감압 하에 제거하고. 잔사를 클로로포름 및 염수 사이에 분배하였다. 수성층을 분리하고 클로로포름(4 x)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피(40+M 카트리지, 95:5 내지 60:40 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하여 소량의 헥산을 함유하는 1.71 g의 2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)에틸 t-부틸 카르바메이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 I

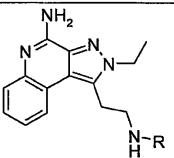
염화수소(5 mL, 에탄올 중 4 M 용액)를 에탄올(10 mL) 중 2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)에틸 t-부틸 카르바메이트(1.71 g)의 혼탁액에 첨가하고, 반응물을 환류에서 1시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고 디에틸 에테르로 세척하여 1.521 g의 1-(2-아미노에틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드를 제공하였다.

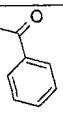
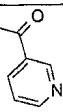
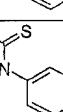
실시 예 23-33

하기 표의 시약(0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름(1 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드(32 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.068 mL, 0.4 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 4시간 동안 주변 온도에서 진탕하고 밤새 정치시켰다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다.

화합물을 Waters FractionLynx 자동화 정제 시스템을 사용하는 예비 고성능 액체 크로마토그래피(prep HPLC)로 정제하였다. prep HPLC 분획을 Micromass LC/TOF-MS를 사용하여 분석하고, 적절한 분획을 합하고 원심분리 증발시켜 목적하는 화합물의 트리플루오로아세테이트염을 제공하였다. 칼럼: Zorbax BonusRP, 21.2 x 50 밀리미터(mm), 5 미크론 입자 크기; 5 내지 95% B의 비선형 구배 용리, 여기서 A는 0.05% 트리플루오로아세트산/물이고 B는 0.05% 트리플루오로아세트산/아세토니트릴이다; 질량-선택적 트리거링(triggering)에 의한 분획 수집. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

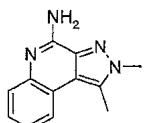
실시 예 23-33

	실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
23	부재			256.1570
24	시클로프로판카르보닐 클로라이드			324.1846

25	벤조일 클로라이드		360.1835
26	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		361.1784
27	이소프로필су포닐 클로라이드		362.1665
28	디메틸су파모일 클로라이드		363.1611
29	벤젠су포닐 클로라이드		396.1493
30	이소프로필 이소시아네이트		341.2103
31	페닐 이소시아네이트		375.1952
32	3-피리딜 이소티오시아네이트		392.1692
33	N,N-디메틸카르바모일 클로라이드		327.1965

실시예 34

1,2-디메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



트리페닐포스핀 (0.10 g, 0.45 mmol), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (3.89 g, 22.0 mmol) 및 4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 5의 파트 A-C에 기재된 바와 같이 제조된, 3.00 g, 15.0 mmol)을 플라스크에 넣었다. 1-프로판올을 첨가한 후 (22 mL), 플라스크를 진공 하에 놓고 질소로 3회 역충전하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (30 mg, 0.15 mmol)을 첨가한 후, 수성 탄산나트륨 (22.5 mL, 2 M) 및 물 (4.4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 질소 분위기 하에 100°C에서 가열하였다. 추가의 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (1.0 g), 팔라듐(II) 아세테이트 (약 10 mg), 수성 탄산나트륨 (10 mL, 2 M) 및 물 (5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 8시간 동안 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을

HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 0-30% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 감압 하에 농축시켜, 고체를 형성시켰다. 헥산을 고체에 첨가하고, 이를 여과에 의해 단리하고 아세토니트릴로부터 결정화시켜 0.637 g의 1,2-디메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 침상물로서 수득하였다, mp > 250°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.80 (s, 3H);

MS(APCI) m/z 213 (M + H)⁺;

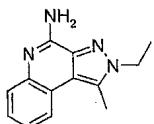
C₁₂H₁₂N₄·0.19 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 66.83; H, 5.79; N, 25.98.

측정치: C, 66.47; H, 5.64; N, 26.02.

실시예 35

2-에틸-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

에틸히드라진 옥살레이트 (23.7 g, 158 mmol)를 에탄올 중 에틸아세토파루베이트 (50.0 g, 316 mmol)의 11°C 용액에 서서히 첨가하여, 내부 온도가 14°C를 초과하지 않도록 하였다. 반응물을 주변 온도로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 2 M 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 9로 조정하였다. 혼합물을 분별 할때기에 옮겼다. 수성상을 메틸 t-부틸 에테르 (3 x 600 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 28.94 g의 에틸 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 오일로서 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

파트 B

파트 A에서 제조된 물질 (28.94 g) 및 진한 수산화암모늄 (275 mL)의 혼합물을 125°C에서 2일 동안 압력 용기 내에서 가열하였다. 침전물이 형성되었고 여과에 의해 단리하였지만, 물질의 혼합물을 함유하는 것으로 밝혀졌다. 여액을 0°C에서 30분 동안 교반하였고, 백색 고체가 형성되었다. 고체를 단리하고, 물로 세척하고 건조시켜 10.22 g의 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 고체로서 수득하였다.

파트 C

1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (10.2 g, 66.7 mmol)를 실시예 8의 파트 C에 기재된 방법에 따라 인 옥시클로라이드 (41 mL)로 처리하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 1-21% 에틸아세테이트/헥산에 이어 클로로포름 중 2-25% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 8.17 g의 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 투명한 무색 결정으로서 수득하였다.

파트 D

1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (2.98 g, 22.0 mmol)을 실시예 1-4의 파트 F에 기재된 일반적인 방법에 따라 빙초산 (43 mL) 중 아세트산칼륨 (4.93 g, 31.0 mmol) 및 브롬 (3.87 g, 24.0 mmol)으로 처리하였다. 마무리 처리 동안 추출에서 디클로로메탄 대신 메틸 t-부틸 에테르를 사용하였다. 유기층을 합하고 감압 하에 농축시켜 4-브로모-1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득하였다.

C₇H₈BrN₃에 대한 분석

계산치: C, 39.28; H, 3.77; N, 19.63.

측정치: C, 39.30; H, 3.60; N, 19.77.

파트 E

4-브로모-1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (3.00 g, 14.0 mmol)을 실시예 34에 기재된 일반적인 절차에 따라 트리페닐포스핀 (0.10 g, 0.42 mmol), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (3.64 g, 21.0 mmol), 1-프로판올 (22 mL), 팔라듐(II) 아세테이트 (30 mg, 0.14 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨 (22.5 mL, 45 mmol) 및 물 (4.4 mL)로 처리하였다. 반응 시간은 약 18시간이고, 추가의 시약을 첨가하지 않았다. 조 생성물 혼합물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 F

아세틸 클로라이드 (1.65 g, 21.0 mmol)를 에탄올 (21 mL)에 첨가하여 생성된 에탄올성 HCl의 용액을 실시예 10의 파트 G에 기재된 방법의 변형에 따라 파트 E의 물질에 첨가하였다. 반응물을 환류에서 가열한 다음 81°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 백색 고체를 여과에 의해 단리하고 2 M 수성 탄산나트륨 내에서 교반하였다. 혼합물을 분별 할때기에 옮기고, 여기서 클로로포름으로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 연갈색 고체를 아세토니트릴로부터 재결정화하고 단리하여 0.564 g의 2-에틸-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 분말로서 수득하였다, mp 217.0-218.0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (td, J= 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (td, J= 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (br s, 2H), 4.43 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.43 (t, J= 7.2 Hz, 3H);

MS(APCI) m/z 227 (M + H)⁺;

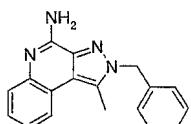
C₁₃H₁₄N₄에 대한 분석

계산치: C, 69.00; H, 6.24; N, 24.76.

측정치: C, 68.69; H, 6.21; N, 24.81.

실시예 36

2-벤질-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

벤질히드라진 디히드로클로라이드 (123.3 g, 0.632 mol)를 빙초산 (1.044 L) 중 에틸 아세토피루베이트 (100.0 g, 0.632 mol) 및 아세트산칼륨 (155.1 g, 1.58 mol)의 12°C 용액에 배치로 첨가하여, 내부 온도가 16°C를 초과하지 않도록 하였다. 냉각조를 제거하고, 반응물을 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하고, pH 9에 도달할 때까지 여기에 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르 (3 x 1 L)로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 102.5 g의 약간 불순한 에틸 1-벤질-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 수득하였다.

파트 B

에틸 1-벤질-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (57.57 g, 0.236 mol), 진한 수산화암모늄 (114 mL) 및 메탄올 (114 mL)의 혼합물을 125°C에서 39시간 동안 압력 용기 내에서 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 용기를 열음조에 넣고, 침전물이 형성될 때까지 반응 용액을 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 28.22 g의 1-벤질-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 수득하였다.

파트 C

1-벤질-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (28.22 g, 0.131 mol)를 실시예 8의 파트 C에 기재된 일반적인 방법에 따라 인옥시클로라이드 (112 mL)로 처리하였다. 혼합물을 3시간 동안 90°C에서 가열하였다. 조생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 1-25% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 3.38 g의 1-벤질-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득하였다.

파트 D

1-벤질-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (3.38 g, 17.1 mmol)을 실시예 1-4의 파트 F에 기재된 방법에 따라 빙초산 (48 mL) 중 아세트산칼륨 (2.35 g, 24.0 mmol) 및 브롬 (3.01 g, 18.9 mmol)으로 처리하였다. 마무리 처리에서 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가한 후, 백색 고체를 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 4.49 g의 1-벤질-4-브로모-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 수득하였다.

$C_{12}H_{10}BrN_3$ 에 대한 분석

계산치: C, 52.20; H, 3.65; N, 15.22.

측정치: C, 51.98; H, 3.45; N, 15.27.

파트 E

1-벤질-4-브로모-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (3.00 g, 10.9 mmol)을 실시예 34에 기재된 일반적인 절차에 따라 트리페닐포스핀 (85 mg, 0.32 mmol), 2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]페닐보론산 (실시예 23의 파트 G에 기재된 바와 같이 제조된, 2.15 g, 16.3 mmol), 1-프로판올 (22 mL), 팔라듐(II) 아세테이트 (24 mg, 0.11 mmol), 수성 탄산나트륨 (6.5 mL, 2 M, 13 mmol) 및 물 (4.4 mL)로 처리하였다. 반응 시간은 약 16시간이었고, 추가의 시약을 첨가하지 않았다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 메틸 t-부틸 에테르 (25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 교반한 후, 층이 분리되었다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 1-30% 에틸 아세테이트를 사용한 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 2.40 g의 N-[2-(1-벤질-3-시아노-5-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드를 오일로서 수득하고, 이는 주변 온도에서 정치시 응고되었다.

파트 F

에탄올 (28 mL) 중 N-[2-(1-벤질-3-시아노-5-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드 (2.40 g, 6.44 mmol) 및 나트륨 t-부톡시드 (0.743 g, 7.73 mmol)의 용액을 환류에서 1일 동안 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하고 물에 이어 물/에탄올 (8:1)로 세척하여 1.33 g의 2-벤질-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 제공하였다, mp > 250°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (dd, J= 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.38–7.28 (m, 4H), 7.21–7.15 (m, 3H), 6.70 (br s, 2H), 5.70 (br s, 2H), 2.77 (s, 3H);

MS(APCI) m/z 289 (M + H)⁺;

C₁₈H₁₆N₄에 대한 분석

계산치: C, 74.98; H, 5.59; N, 19.43.

측정치: C, 74.80; H, 5.65; N, 19.55.

실시 예 37-39

파트 A

디에틸 옥살레이트 및 4,4-디메틸-2-펜타논을 실시 예 1-4의 파트 A에 기재된 절차에 따라 에탄올 중 나트륨 t-부톡시드로 처리하였다. 생성물을 단리하고, 에탄올로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 에틸 4-히드록시-6,6-디메틸-2-옥소헵트-3-에노에이트, 나트륨염을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 B

하기 표의 히드라진 시약 (1 당량)을 빙초산 중 에틸 4-히드록시-6,6-디메틸-2-옥소헵트-3-에노에이트, 나트륨염 (1 당량)의 11°C의 교반된 0.65 M 용액에 서서히 첨가하여, 내부 온도가 14°C를 초과하지 않도록 하였다. 실시 예 38에서, 아세트산 용액은 또한 아세트산칼륨 (1.5 당량)을 함유하였다. 첨가가 완료되었을 때, 열음조를 제거하고 반응물을 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 오일에 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하자 혼합물이 pH 9에 도달하였다. 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 수득하였다.

파트 C

진한 수산화암모늄/메탄올의 1:1 혼합물 (150–200 mL) 중 파트 B의 물질 (37.8–45.4 g, 169–190 mmol)을 125°C에서 24시간 동안 압력 용기 내에서 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 용기를 열음조에 넣었다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 카르복사미드를 수득하였다.

파트 D

카르복사미드 (7.05–13.27 g, 29.7–63.5 mmol) 및 인 옥시클로라이드 (28–52 mL)의 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 열음물 (360–680 mL) 상에 부었다. 추가의 열음을 첨가하였다. 진한 수산화암모늄을 첨가하여 혼합물을 pH 8–9로 조정하였다. 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 오일을 제공하였다.

파트 E

아세트산칼륨 (1.4 당량)에 이어 브롬 (1.1 당량)을 아세트산 중 파트 D의 물질의 0.4M 용액에 첨가하였다. 반응물을 18-72시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 포화 수성 아황산수소나트륨을 첨가하여 잔류하는 브롬을 환원시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 2 M 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 9로 조정하였다. 백색 고체가 형성되었고 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 1-알킬-4-브로모-5-(2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하였다.

실시예 38: 4-브로모-1-에틸-5-(2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득하였다.

$C_{11}H_{16}BrN_3$ 에 대한 분석

계산치: C, 48.90; H, 5.97; N, 15.55.

측정치: C, 48.88; H, 6.26; N, 15.52.

실시예 39: 4-브로모-1-부틸-5-(2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득하였다.

$C_{13}H_{20}BrN_3$ 에 대한 분석

계산치: C, 52.36; H, 6.76; N, 14.09.

측정치: C, 52.06; H, 7.02; N, 13.78.

파트 F

트리페닐포스핀 (0.03 당량), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (1.5-2.0 당량) 및 파트 E의 물질 (1 당량)을 플라스크에 넣었다. 1-프로판올을 첨가한 후 (파트 E의 물질의 농도가 0.55 M이 되도록), 플라스크를 진공 하에 놓고 질소로 3회 역충전하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (0.01 당량)에 이어, 2 M 수성 탄산나트륨 (3 당량) 및 물 (1-프로판올의 양의 1/5)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 질소 분위기 하에 100°C에서 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고 메틸 t-부틸 에테르를 첨가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 교반한 후, 층이 분리되었다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 실시예 37 및 38에서, 오일을 다음 단계에 직접 사용하였다. 실시예 39에서, 조생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 수득하였다.

파트 G

파트 F에서 제조된 오일을 실시예 1-4의 파트 H에 기재된 일반적인 절차를 이용하여 2-알킬-1-(2,2-디메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민으로 전환시켰다.

실시예 37: 2-메틸-1-(2,2-디메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 분말으로 단리하였다, mp 254.0-255.0°C.

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (dd, J= 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J= 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (td, J= 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 1.02 (s, 9H);

MS(APCI) m/z 269 (M + H)⁺;

$C_{16}H_{20}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 71.61; H, 7.51; N, 20.88.

측정치: C, 71.37; H, 7.50; N, 21.04.

실시예 38: 크로마토그래피 정제는 필요하지 않았다. 아세토니트릴로부터 결정화 후, 2-에틸-1-(2,2-디메틸프로필)-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 침상물로서 단리하였다, mp 239.8-240.2°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (dd, J= 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dt, J= 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (dt, J= 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (br s, 2H), 4.43 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 3.26 (br s, 2H), 1.46 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).

C₁₇H₂₂N₄에 대한 분석

계산치: C, 72.31; H, 7.85; N, 19.84.

측정치: C, 71.94; H, 8.01; N, 19.80.

실시예 39: 크로마토그래피 또는 결정화 단계는 필요하지 않았다. 2-부틸-1-(2,2-디메틸프로필)-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 단리하였다, mp 163.0-164.0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (dd, J= 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (td, J= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (td, J= 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 4.39 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H), 1.87 (오중선, J= 7.2 Hz, 2H), 1.28 (육중선, J= 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.89 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

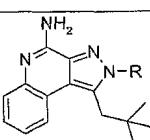
MS (APCI) m/z 311 (M + H)⁺;

C₁₉H₂₆N₄에 대한 분석

계산치: C, 73.51; H, 8.44; N, 18.05.

측정치: C, 73.34; H, 8.21; N, 18.19.

실시예 37-39



실시예	파트 B에서의 히드라진 시약	R
37	메틸히드라진	-CH ₃
38	에틸히드라진 옥살레이트	-CH ₂ CH ₃
39	부틸히드라진 옥살레이트	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

실시예 40-42

파트 A

디에틸 옥살레이트 및 벤질아세톤을 실시예 1-4의 파트 A에 기재된 절차에 따라 에탄올 중 나트륨 t-부톡시드로 처리하였다. 반응 용액을 90분 동안 교반하고 침전물이 형성되었다. 침전물을 단리하여 에틸-4-히드록시-2-옥소-6-페닐헥스-3-에노에이트, 나트륨염을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 B

하기 표의 히드라진 시약(1 당량)을 실시예 37-39의 파트 B에 기재된 절차에 따라 빙초산 중 에틸-4-히드록시-2-옥소-6-페닐헥스-3-에노에이트, 나트륨염(1 당량)의 용액에 첨가하였다. 생성물을 오일로서 단리하였다.

파트 C

파트 B의 물질을 실시예 37-39의 파트 C에 기재된 절차에 따라 진한 수산화암모늄/메탄올(150-200 mL)의 1:1 혼합물로 처리하여 카르복사미드를 수득하였다. 실시예 40은 2일 동안 가열하고, 실시예 41은 18시간 동안 가열하고, 실시예 42는 1일 동안 가열하였다.

파트 D

파트 C의 카르복사미드를 실시예 37-39의 파트 D에 기재된 절차에 따라 인 옥시클로라이드로 처리하여 니트릴을 오일로서 수득하였다.

파트 E

파트 D의 물질을 실시예 37-39의 파트 E에 기재된 절차에 따라 브롬화하였다. 실시예 41 및 42에서 마무리 처리 동안, pH 9에서 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다.

파트 F

파트 E의 물질(3.00 g)을 실시예 37-39에 기재된 일반적인 절차에 따라 트리페닐포스핀(0.03 당량), 2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]페닐보론산(실시예 23의 파트 G에 기재된 바와 같이 제조된, 1.5 당량), 1-프로판올(22 mL), 팔라듐(II) 아세테이트(0.01 당량), 2 M 수성 탄산나트륨(1.2 당량) 및 물(4.4 mL)로 처리하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피(실리카겔, 혼산 중 0-25% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하여 오일을 수득하였다.

파트 G

에탄올 중 파트 F의 물질의 0.2 M 용액에 나트륨 t-부톡시드(1.2 당량)을 첨가하였다. 용액을 환류에서 1일 동안 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하고 소량의 물 및 에탄올로 세척하였다. 고체를 70°C에서 진공 오븐 내에서 밤새 건조시켜 하기 나열된 생성물을 제공하였다.

실시예 40: 2-메틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 담황색 분말로서 단리하였다, mp 210.5-212.5°C.

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (dd, J= 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.37-7.15 (m, 7H), 6.67 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J= 7.5 Hz, 2H);

MS(APCI) m/z 303 (M + H)⁺;

C₁₉H₁₈N₄·0.17 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 74.71; H, 6.05; N, 18.34.

측정치: C, 74.40; H, 5.83; N, 18.31.

실시예 41: 2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 단리하였다, mp 179.0-181.0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (dd, J= 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.37–7.20 (m, 7H), 6.65 (br s, 2H), 4.17 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.53 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.01 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 1.32 (t, J= 7.2 Hz, 3H);

C₂₀H₂₀N₄에 대한 분석

계산치: C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71.

측정치: C, 75.71; H, 6.75; N, 17.82.

실시예 42: 1-(2-페닐에틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 단리하였다, mp 175.0–176.0°C.

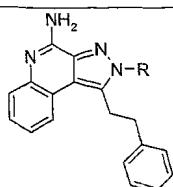
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (dd, J= 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.37–7.20 (m, 7H), 6.65 (br s, 2H), 4.07 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.53 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 1.75 (육중선, J= 7.3 Hz, 2H), 0.85 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

C₂₁H₂₂N₄에 대한 분석

계산치: C, 76.33; H, 6.71; N, 16.96.

측정치: C, 76.10; H, 6.69; N, 16.90.

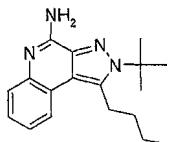
실시예 40–42



실시예	파트 B에서의 히드라진 시약	R
40	메틸 히드라진	-CH ₃
41	에틸 히드라진 옥살레이트	-CH ₂ CH ₃
42	프로필 히드라진 옥살레이트	-CH ₂ CH ₂ CH ₃

실시예 43

1-부틸-2-t-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

디에틸 옥살레이트 및 2-헥사논을 실시예 1–4의 파트 A에 기재된 절차에 따라 에탄올 중 나트륨 t-부톡시드로 처리하였다. 반응 용액을 90분 동안 교반하고, 침전물이 형성되었다. 침전물을 단리하여 1-에톡시-1,2-디옥소옥트-3-엔-4-올레이트, 나트륨염을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 B

1-에톡시-1,2-디옥소옥트-3-엔-4-올레이트, 나트륨염 (332.8 g, 1.50 mol)을 실시예 37-39의 파트 B에 기재된 절차에 따라 t-부틸히드라진 히드로클로라이드 (186.6 g, 1.50 mol)로 처리하여 에틸 5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

파트 C

진한 수산화암모늄/메탄올의 1:1 혼합물 (238 mL) 중 에틸 5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (60 g, 0.24 mol)을 125°C에서 37시간 동안 압력 용기 내에서 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 용기를 열음조에 넣었다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 감압 하에 갈색 오일로 농축시켰다. 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 용액을 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 습윤 갈색 고체를 제공하였다. 헥산을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 18.67 g의 5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 여과에 의해 회백색 고체로서 단리하였다.

파트 D

디클로로메탄 (84 mL) 중 트리플루오로아세트산 무수물 (13.5 mL, 95.4 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 디클로로메탄 (167 mL) 중 5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (18.7 g, 86.7 mmol) 및 트리에틸아민 (36.3 mL, 260 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 후 열음조를 제거하였다. 반응물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 11.00 g의 5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

파트 E

5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (11.00 g, 53.6 mmol)을 실시예 37-39의 파트 E에 기재된 절차에 따라 4-브로모-5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴로 전환시켰다.

파트 F

4-브로모-5-부틸-1-t-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (3.0 g, 10.6 mmol)을 실시예 37-39에 기재된 일반적인 절차에 따라 트리페닐포스핀 (0.085 g, 0.32 mmol), 2-[2,2-디메틸프로파노일]아미노]페닐보론산 (실시예 23의 파트 G에 기재된 바와 같이 제조된, 2.41 g, 15.8 mmol), 1-프로판올 (22 mL), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.024 g, 0.11 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨 (6.5 mL, 13.0 mmol) 및 물 (4.4 mL)로 처리하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하여 1.63 g의 N-[2-(5-부틸-1-t-부틸-3-시아노-1H-피라졸-4-일)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드를 오일로서 수득하였다.

파트 G

에탄올 중 N-[2-(5-부틸-1-t-부틸-3-시아노-1H-피라졸-4-일)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드 (1.63 g, 4.28 mmol)의 용액에 나트륨 t-부톡시드 (0.494 g, 5.14 mmol)를 첨가하였다. 용액을 환류에서 1일 동안 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하고 소량의 물 (24 mL) 및 에탄올 (3 mL)로 세척하여 0.4667 g의 1-부틸-2-t-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 결정으로 수득하였다, mp 222.0-223.0°C.

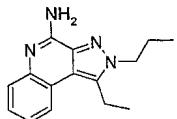
¹H NMR (300 MHz, 46°C에서 DMSO-d₆) δ 7.83 (dd, J= 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (td, J= 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (td, J= 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.52 (br s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.76 (s, 9H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.01 (t, J= 7.1 Hz, 3H);

MS(APCI) m/z 297 (M + H)⁺;

C₁₈H₂₄N₄에 대한 분석

계산치: C, 72.94; H, 8.16; N, 18.90.

측정치: C, 72.67; H, 8.29; N, 19.01.

실시예 44**1-에틸-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민****파트 A**

빙초산 (300 mL) 중 실시예 10의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된 에틸 2,4-디옥소헥사노에이트 (~0.464 mol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 히드라진 (8.91 g, 0.278 mol)을 적가하였다. 반응물을 주변 온도로 가온시키고, 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 잔사를 pH 10으로 조정하였다. 혼합물을 클로로포름 (3 x 250 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 27.0 g의 에틸 5-에틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 제공하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 B

프로필 요오다이드 (0.43 mL, 4.46 mmol) 및 에탄올 중 나트륨 에톡시드의 용액 (21%, 0.95 g, 3.27 mmol)을 주변 온도에서 에탄올 (5 mL) 중 에틸 5-에틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (0.5 g, 2.97 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 추가의 프로필 요오다이드 (0.05 mL) 및 에탄올 중 나트륨 에톡시드 (21%, 0.1 g)를 첨가하였다. 3시간 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 수성 염화나트륨 용액 및 메틸 t-부틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성상을 메틸 t-부틸 에테르로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 불순한 에틸 5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 수득하였다.

파트 C

진한 수산화암모늄/메탄올의 4:1 혼합물 (50 mL) 중 에틸 5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (13.0 g, 62 mmol)를 125°C에서 18시간 동안 압력 용기 내에서 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 용기의 내용물을 플라스크에 부었고, 즉시 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과에 의해 단리하여 5.02 g의 분석상 순수한 5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복사미드를 회백색 결정으로 수득하였다, mp 105–106°C.

MS(APCI) m/z 182.1 (M + H)⁺;

C₉H₁₅N₃O에 대한 분석

계산치: C, 59.64; H, 8.34; N, 23.19.

측정치: C, 59.59; H, 8.54; N, 23.39.

추가의 0.50 g의 생성물을 여액으로부터 제2 수확물에서 수득하였다.

파트 D

5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복사미드 (5.50 g, 30.35 mmol)를 실시 예 37-39의 파트 D에 기재된 절차에 따라 인옥시클로라이드 (20 mL)로 처리하여 4.89 g의 5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 오일로서 수득하였다.

파트 E

5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (4.89 g, 30.0 mmol)을 빙초산 (30 mL)에 용해시키고, 아세트산칼륨 (4.41 g, 44.9 mmol) 및 브롬 (4.79 g, 30.0 mmol)으로 처리하였다. 브롬을 서서히 첨가하는 동안, 발열 반응이 일어났고, 엘음조를 사용하여 반응물을 냉각시켰다. 브롬의 첨가가 완료된 후, 반응물을 주변 온도로 가온시키고 5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 아황산수소나트륨을 첨가하여 잔류하는 브롬을 환원시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 9로 조정하였다. 혼합물을 클로로포름 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 6.12g의 4-브로모-5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 황색 오일로서 수득하였다.

파트 F

4-브로모-5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (4.00 g, 16.5 mmol), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (4.30 g, 24.8 mmol), 트리페닐포스핀 (0.26 g, 0.99 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.074 g, 0.33 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨 (24.8 mL, 49.5 mmol), 1-프로판올 (35 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물을 환류에서 18시간 동안 가열하였다. 추가의 트리페닐포스핀 (0.26 g) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (0.074 g)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 22시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 메틸 t-부틸 에테르 (100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고, 유기층을 단리하고 물 및 염수로 세척하였다. 수성층을 합하고 메틸 t-부틸 에테르 (2 x 40 mL)로 역추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 적색 오일을 제공하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 G

파트 F에서 제조된 오일을 실시 예 1-4의 파트 H에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 1-에틸-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민으로 전환시켰다. 1-에틸-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.34 g)을 회백색 고체로서 단리하였다, mp 219-220°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (dd, J= 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 4.34 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.25 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 1.92 (육중선, J= 7.3 Hz, 2H), 1.29 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 150.5, 143.7, 139.0, 135.5, 125.5, 121.6, 119.6, 116.0, 50.7, 23.6, 18.2, 13.1, 10.9.

MS (APCI) m/z 255.2 (M + H)⁺;

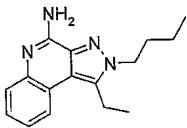
C₁₅H₁₈N₄에 대한 분석

계산치: C, 70.84; H, 7.13; N, 22.03.

측정치: C, 70.49; H, 7.38; N, 22.12.

실시 예 45

2-부틸-1-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

빙초산 (150 mL) 중 실시예 10의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된 에틸 2,4-디옥소헥사노에이트 (약 60% 순도, 45.0 g, 0.232 mol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 부틸히드라진 옥살레이트 (25.0 g, 0.139 mol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 주변 온도로 가온시키고, 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 잔사를 pH 10으로 조정하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하였고, 고체 물질을 함유한 애멸전이 형성되었다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 여액을 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 분리하였다. 수성층을 클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 오일을 제공하고, 이를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하여 13.27 g의 에틸 5-에틸-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 황색 오일로서 수득하였다.

파트 B

진한 수산화암모늄 (50 mL) 중 에틸 5-에틸-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (13.27 g, 59.2 mmol)를 125°C에서 14시간 동안 압력 용기 내에서 가열하였다. 용기를 주변 온도로 냉각시킨 후, 메탄올 (40 mL)을 첨가하고, 용기를 125°C에서 1일 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 용기를 열음조 내에서 냉각시켰고, 생성물은 반응 혼합물로부터 결정화하기 시작했다. 결정의 2개 수확물을 단리하여 5.50 g의 5-에틸-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 회백색 결정으로 제공하였다, mp 60–61°C.

MS(APCI) m/z 196.1 ($M + H$)⁺;

$C_{10}H_{17}N_3O$ 에 대한 분석

계산치: C, 61.51; H, 8.78; N, 21.52.

측정치: C, 61.32; H, 9.04; N, 21.71.

파트 C

5-에틸-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (5.44 g, 27.9 mmol)를 실시예 37–39의 파트 D에 기재된 절차에 따라 인옥시클로라이드 (20 mL)로 처리하여 5.20 g의 오일을 수득하였다. 마무리 처리에서 메틸 t-부틸 에테르 대신 클로로포름을 사용하였다.

파트 D

아세트산칼륨 (4.11 g, 41.9 mmol)에 이어 브롬 (4.46 g, 27.9 mmol)을 아세트산 (35 mL) 중 파트 C의 물질의 냉각 용액에 첨가하였다. 반응물을 48시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 2 M 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 9–10으로 조정하였다. 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르 (250 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 5.87 g의 4-브로모-1-부틸-5-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 황색 오일로서 수득하여 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 E

4-브로모-1-부틸-5-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (2.56 g, 10 mmol), 2-[$(2,2\text{-디메틸프로파노일})\text{아미노}$]페닐보론산 (2.87 g, 15 mmol), 트리페닐포스핀 (0.079 g, 0.30 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨 (15 mL, 30 mmol), 물 (3 mL) 및 1-프로판올 (20 mL)의 혼합물이 존재하는 플라스크를 진공 하에 놓고 질소로 3회 역충전하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (0.023 g, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 다시, 플라스크를 진공 하에 놓고 질소로 역충전하였다. 혼합물을 밤새 질소 분위기

하에 100°C에서 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 메틸 t-부틸 에테르를 첨가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 교반한 후, 층이 분리되었다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 헥산을 갈색 오일에 첨가하여, 황갈색 고체를 형성시키고, 이를 여과에 의해 단리하였다. 여액을 오일로 농축시키고, 이를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여 0.45 g의 N-[2-(5-에틸-1-부틸-3-시아노-1H-파라졸-4-일)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드를 제공하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 F

에탄올(8 mL) 중 N-[2-(5-에틸-1-부틸-3-시아노-1H-파라졸-4-일)페닐]-2,2-디메틸프로판아미드(0.45 g, 1.28 mmol)의 용액을 에탄올 중 나트륨 에톡시드(에탄올 중 21 wt% 용액, 1.03 g, 3.19 mmol)에 첨가하였다. 용액을 환류에서 밤새 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 물과 함께 연마하였다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하고 물로 세척한 후, HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름 중 0~35% CMA를 사용한 구배 용리)로 정제하여 0.14 g의 1-에틸-2-부틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 결정질 고체로서 제공하였다, mp 215~216°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.37~7.27 (m, 1H), 7.24~7.16 (m, 1H), 6.63 (br s, 2H), 4.37 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.25 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 1.93~1.80 (m, 2H), 1.43~1.30 (m, 2H), 1.29 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 150.5, 143.7, 138.8, 135.4, 125.5, 121.6, 119.6, 116.0, 49.0, 32.3, 19.3, 18.3, 13.5, 13.1;

MS (APCI) m/z 269.3 (M+ H)⁺;

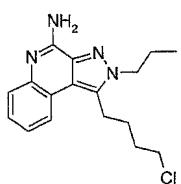
C₁₆H₂₀N₄에 대한 분석

계산치: C, 71.61; H, 7.51; N, 20.88.

측정치: C, 71.5; H, 7.54; N, 20.94.

실시 예 46

1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

에틸 5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-파라졸-3-카르복실레이트를 실시예 19의 파트 A에 기재된 절차의 변형을 이용하여 제조하였다. 프로필히드라진 옥살레이트를 에틸히드라진 옥살레이트 대신 사용하였다. 모든 시약을 첨가한 후, 반응 혼합물을 2시간 대신 밤새 교반하였다. 조절 에틸 5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-파라졸-3-카르복실레이트를 불순한 갈색 오일로서 단리하였다.

MS (APCI) m/z 273.1 (M+ H)⁺.

파트 B

에탄올 (500 mL) 중 파트 A의 물질 (85.05 g, 0.312 mol)의 용액에 6 M 수성 수산화나트륨 (104 mL, 0.624 mol)을 첨가하였다. 용액을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 에탄올을 감압 하에 제거하고, 물 (200 mL)을 첨가하였다. 수용액을 분별 깔때기에 옮기고 디에틸 에테르 (100 mL)로 세척하였다. 수성층을 6 M 수성 염산으로 pH 3으로 산성화하여, 침전물을 형성시켰다. 10분 후, 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 진공 하에 60°C에서 밤새 건조시켜 57.1 g의 갈색 오일을 수득하여 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 C

0°C에서 디클로로메탄 (600 mL) 중 파트 B의 물질 (57.1 g, 0.233 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (20 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (61.0 mL, 0.700 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 0°C에서 교반한 후, 주변 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시킨 후, 디클로로메탄으로부터 2회 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고, 얼음조에서 냉각되는 진한 수산화암모늄 (250 mL)을 함유하는 플라스크에 적가하였다. 반응물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (600 mL, 이어서 2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 갈색 고체를 수득하고, 디에틸 에테르/헥산과 함께 연마하여 정제하였다. 황갈색 고체를 여과에 의해 단리하여 30.98 g의 5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복사미드를 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (br s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.99 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.61–3.54 (m, 2H), 2.69–2.59 (m, 2H), 1.94–1.76 (m, 6H), 0.94 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

파트 D

톨루엔 (250 mL) 중 5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복사미드 (30.95 g, 0.127 mmol)을 인옥시클로라이드 (24.86 mL, 0.267 mol)로 처리하였다. 용액을 환류에서 40분 동안 가열하였다. 반응물을 실시예 37-39의 파트 D에 기재된 바와 같이 마무리 처리하되, 메틸 t-부틸 에테르 대신 클로로포름을 사용하여 5.20 g의 5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (s, 1H), 4.04 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.62–3.53 (m, 2H), 2.70–2.58 (m, 2H), 1.94–1.76 (m, 6H), 0.93 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

파트 E

5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (14.00 g, 62.0 mmol)을 실시예 1-4의 파트 F에 기재된 절차에 따라 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴로 전환시켰다. 마무리 처리 동안 추출 단계에서 디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용하였다. 조생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 10–25% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하여 14.80 g의 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 황색 오일로서 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.59 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 2.79–2.69 (m, 2H), 1.96–1.69 (m, 6H), 0.95 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

파트 F

톨루엔 (170 mL) 중 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (8.25 g, 27.1 mmol) 및 분말화 분자체 (1 g)의 혼합물에 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (9.40 g, 54.2 mmol), 인산칼륨 (28.62 g, 135 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로포름 부가물 (0.701 g, 0.677 mmol) 및 비스(2-디페닐포스피노페닐)에테르 (0.437 g, 0.812 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체를 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 혼합물을 110°C에서 22시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 3:2 클로로포름/메탄올을 사용하여 CELITE 필터제의 플러그 (plug)를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 다음 단계에 사용하였다.

파트 G

아세틸 클로라이드 (6.38 g, 81.3 mmol)을 0°C에서 에탄올 (20 mL)에 첨가하였다. 생성되는 용액을 파트 F의 잔사에 첨가하였다. 용액을 환류에서 밤새 가열하였다. 주변 온도로 냉각시, 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 클로로포름 및 2 M 수성 탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성층을 클로로포름으로 2회 추출하고, 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 0-30% CMA를 사용하는 구배 용리)에 이어 아세토니트릴로부터 재결정화하여 4.31 g의 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 결정으로 수득하였다, mp 172-173°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (dd, J= 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.62 (br s, 2H), 4.35 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 2H), 0.92 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 150.5, 143.7, 137.3, 135.5, 125.60, 125.55, 121.7, 121.5, 119.5, 116.3, 50.7, 44.9, 31.3, 25.7, 23.9, 23.5, 10.9;

MS (APCI) m/z 317.1 (M+ H)⁺;

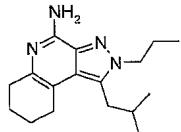
C₁₇H₂₁ClN₄에 대한 분석

계산치: C, 64.45; H, 6.68; N, 17.68.

측정치: C, 64.44; H, 6.88; N, 17.79.

실시예 47

1-(2-메틸프로필)-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



트리플루오로아세트산 (10 mL) 중 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 1-(2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.8 g, 3 mmol)의 용액을 백금(IV) 산화물 (0.5 g)로 처리하고, 수소 압력 (50 psi, 3.4x10⁵ Pa) 하에 24시간 동안 파르 장치 상에서 전탕하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (20 mL) 및 메탄올 (10 mL)로 희석하고, CELITE 필터제의 층을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 6 M 수성 염산 (5 mL)에 혼탁시키고, 30분 동안 교반하고, 50% 수성 수산화나트륨으로 처리하여 혼합물을 pH 13으로 조정하였다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 건조시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 0-35% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하여 0.55 g의 1-(2-메틸프로필)-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 분말로서 수득하였다, mp 167-168°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (br s, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 4H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.89-1.76 (m, 4H), 0.97 (d, J= 6.7 Hz, 6H), 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.3, 141.2, 135.3, 134.9, 123.1, 112.1, 51.9, 34.2, 32.0, 30.7, 25.5, 23.9, 23.3, 23.0, 22.3, 11.2;

MS (APCI) m/z 287.2 (M+ H)⁺;

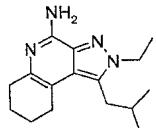
C₁₇H₂₆N₄·0.01 CF₃COOH에 대한 분석

계산치: C, 71.09; H, 9.12; N, 19.48; F, 0.20.

측정치: C, 70.77; H, 9.37; N, 19.27; F, 0.22.

실시예 48

2-에틸-1-(2-메틸프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 2-에틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.700 g, 1.61 mmol)을 실시예 47에 기재된 절차를 사용하여 환원시켰다. 크로마토그래피 정제 후, 생성물을 아세토니트릴로부터 결정화시켜 0.39 g의 2-에틸-1-(2-메틸프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 결정질 고체로서 수득하였다, mp 206-207°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.58 (br s, 1H), 10.88 (br s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.33 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 2.88 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 2.86-2.71 (m, 4H), 1.95 (칠중선, J= 6.9 Hz, 1H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.56 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J= 6.7 Hz, 6H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.2, 137.0, 133.2, 131.6, 122.7, 112.2, 45.9, 33.9, 30.5, 26.5, 24.4, 22.3, 22.0, 21.6, 15.4;

MS (APCI) m/z 273.2 (M+ H)⁺;

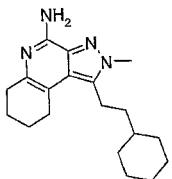
C₁₆H₂₄N₄·1.02 CF₃COOH에 대한 분석

계산치: C, 55.74; H, 6.49; N, 14.41; F, 14.96.

측정치: C, 55.41; H, 6.90; N, 14.38; F, 14.68.

실시예 49

1-(2-시클로헥실에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



실시예 40에 기재된 바와 같이 제조된 2-메틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.79 g, 2.6 mmol)을 실시예 47에 기재된 절차를 사용하여 환원시켰다. 크로마토그래피 정제 후, 생성물을 아세토니트릴로부터 결정화시켜 0.44 g의 1-(2-시클로헥실에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 수득하였다, mp 230-231°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.96 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 1.91-1.61 (m, 9H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.08-0.89 (m, 2H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 141.3, 136.4, 135.2, 122.8, 112.0, 38.2, 37.8, 37.3, 33.1, 31.9, 26.5, 26.2, 25.1, 23.3, 22.9;

MS (APCI) m/z 313.2 (M+ H)⁺;

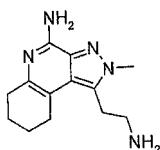
C₁₉H₂₈N₄·0.12 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 72.53; H, 9.05; N, 17.81.

측정치: C, 72.27; H, 9.16; N, 17.41.

실시예 50

1-(2-아미노에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

실시예 11의 파트 A에 기재된 방법의 변형에 따랐다. 빙초산 (0.3 L) 중 에틸 2,4-디옥소-6-프탈이미도헥사노에이트, 나트륨염 (실시예 23의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된, 100 g, 295 mmol)의 혼합물을 9°C로 냉각시킨 후 메틸히드라진 (16.0 mL, 300 mmol)을 첨가하였다. 첨가하는 동안, 반응 온도는 16°C를 초과하지 않았다. 고체를 아세트산 (50 mL)으로 플라스크 벽 내부로부터 혼합물을 내로 세정하고, 혼합물을 주변 온도로 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하였고, 추가의 고체가 침전하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 건조시키고, 에탄올로부터 재결정화하였다. 고체를 단리하고 건조시켜 75.2 g의 에틸 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 수득하였다.

파트 B

1 M 수성 염산 (450 mL) 및 아세트산 (450 mL) 중 에틸 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (75.2 g, 230 mmol)의 용액을 100°C (내부 온도)에서 5.2시간 동안 가열하였다, 주변 온도로 냉각시키고, 약 12시간 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 52.6 g의 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산을 제공하였다.

파트 C

톨루엔 (250 mL) 및 티오닐 클로라이드 (30.4 mL, 418 mmol)를 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (50.0 g, 167 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 얼음 상에 부었다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 47.5 g의 백색 고체를 수득하였다.

파트 D

0°C에서 디클로로메탄 (250 mL) 중 파트 C의 고체 (25.0 g)에 진한 수산화암모늄 (50 mL)을 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 헥산 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하고 물로 세척한 후, 건조시켜 13.07 g의 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 분말로서 제공하였다.

파트 E

0°C에서 디클로로메탄 (200 mL) 중 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (10.5 g, 35.2 mmol) 및 피리딘 (5.69 mL, 70.4 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 무수물 (5.47 mL, 38.7 mmol)을 2분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 0°C에서 약 20분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온시켰다. 2시간 후, 추가의 피리딘 (2.8 mL) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (1.5 mL)을 첨가하였다. 2 M 탄산나트륨 (200 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 약 50 mL의 부피로 농축시켰다. 백색 고체가 존재하였다. 헵탄 (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 약 25 mL의 부피로 농축시킨 후, 헥산을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 백색 고체를 헥산으로 세척하고 건조시켜 소량의 불순물을 함유한 8.50 g의 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하였다.

파트 F

아세트산 (40 mL) 및 디클로로메탄 (120 mL) 중 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (8.50 g, 30.3 mmol) 및 아세트산칼륨 (4.50 g, 45.5 mmol)의 혼합물에 브롬 (6.79 g, 42.5 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물이 무색이 될 때까지 포화 수성 아황산수소나트륨을 첨가한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 슬러리를 형성하였다. 슬러리에 물 (200 mL)을 첨가하고, 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 9.15 g의 4-브로모-5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득하였다.

파트 G

에탄올 (200 mL) 중 히드라진 수화물 (6.40 g, 127 mmol) 및 4-브로모-5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (9.15 g, 25.5 mmol)의 혼합물을 환류에서 80분 동안 가열한 후, 수조에서 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 여과에 의해 단리하고 차가운 에탄올로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 생성되는 백색 고체를 톨루엔으로 2회 처리하고 감압 하에 농축시킨 후 진공 하에 건조시켜 5.74 g의 5-(2-아미노에틸)-4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 회백색 고체로서 제공하였다.

파트 H

디-t-부틸 디카르보네이트 (13.3 g, 60.9 mmol)를 0°C에서 1-메틸-2-페롤리디논 중 5-(2-아미노에틸)-4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (11.62 g, 50.7 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도로 가온시키고 20분 동안 교반하였고, 용액이 형성되었다. 교반된 용액에 물을 첨가하여 고체를 형성시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPPC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 60-75% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 12.0 g의 t-부틸 2-(4-브로모-3-시아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)에틸카르바메이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 I

t-부틸 2-(4-브로모-3-시아노-1-메틸-1H-피라졸-5-일)에틸카르바메이트 (19.1 g, 58.0 mmol), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (15.09 g, 87.03 mmol), 트리페닐포스핀 (1.37 g, 5.22 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (390 mg, 1.74 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨 (87 mL, 174 mmol), 1-프로판올 (100 mL) 및 물 (20 mL)의 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 추가의 1-프로판올 (100 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 클로로포름 (200 mL)을 첨가하였다. 10분 후, 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고, 유기층을 단리하고 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 제공하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름, 클로로포름 중 10% CMA 및 마지막으로 클로로포름 중 40% CMA로 순차적으로 용리함)로 정제하여 오일을 수득하고, 다음 단계에 사용하였다.

파트 J

아세틸 클로라이드 (7.8 g, 100 mmol)를 0°C에서 에탄올 (100 mL)에 첨가하였다. 생성되는 용액을 파트 I의 오일에 첨가하였다. 용액을 환류에서 밤새 가열하였다. 주변 온도로 냉각시, 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하고, 소량의 차가운 에탄올로 세척하고, 진공 하에 75°C에서 4시간 동안 건조시켜 7.34 g의 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 K

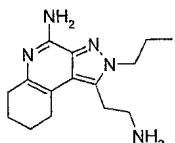
트리플루오로아세트산 (75 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드 (7.20 g, 22.9 mmol)의 용액을 백금(IV) 산화물 (7.0 g)로 처리하고, 수소 압력 (50 psi, 3.4×10^5 Pa) 하에 24시간 동안 파르 장치 상에서 진탕하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (50 mL) 및 메탄올 (25 mL)로 희석하고 CELITE 필터제의 층을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 진한 염산 (5 mL)에 혼탁시키고, 2시간 동안 교반하고, 50% 수성 수산화나트륨으로 처리하여 pH를 13으로 조정하고, 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 클로로포름 (5 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 5.10 g의 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 발포체로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.12–3.20 (br abs., 4H), 4.04 (s, 3H), 3.21–3.10 (m, 2H), 2.91–2.76 (m, 4H), 2.61–2.52 (m, 2H), 1.80–1.67 (m, 4H);

MS (APCI) m/z 246.3 ($M + H^+$).

실시예 51

1-(2-아미노에틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

실시예 11의 파트 A에 기재된 방법의 변형에 따랐다. 빙초산 (0.2 L) 중 에틸 2,4-디옥소-6-프탈이미도헥사노에이트, 나트륨염 (실시예 23의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된, 67.9 g, 200 mmol)의 혼합물을 9°C로 냉각시킨 후, 프로필히드라진 옥살레이트 (32.8 g, 200 mmol)를 첨가하였다. 첨가하는 동안, 반응 온도는 17°C를 초과하지 않았다. 혼합물을 주변 온도로 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (600 mL)을 첨가하였고, 추가의 고체가 침전하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 67.4 g의 황색 고체를 수득하였다. 고체를 1 M 수성 아세트산칼륨 (311 mL)에서 교반하고, 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시키고, 에탄올/헵탄으로부터 재결정화하였다. 최종 고체를 단리하고, 2:1 헵탄/에틸 아세테이트로 세척하고 건조시켜 45.2 g의 에틸 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 수득하였다.

파트 B

1 M 수성 염산 (157 mL) 및 아세트산 (157 mL) 중 에틸 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (45.1 g, 127 mmol)의 교반 용액을 95°C (내부 온도)에서 10시간 동안 가열한 후 10°C로 냉각시켰다. 물 (300 mL)을 첨가하고, 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 고체를 톤투엔 (150 mL)으로 처리하고, 딘-스탁 (Dean-Stark) 트랩을 사용하여 환류에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 얼음조에서 10°C로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 28.85 g의 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실산을 제공하였다.

파트 C

톨루엔 (70 mL) 및 티오닐 클로라이드 (70 mL)를 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (28.8 g, 87.8 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체를 디클로로메탄 (200 mL)에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시킨 후, 진한 수산화암모늄 (125 mL)을 한꺼번에 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 디클로로메탄을 감압 하에 제거하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 28.70 g의 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복사미드를 수득하였다.

파트 D

0°C에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복사미드 (16.3 g, 50.0 mmol) 및 피리딘 (20.9 mL, 150 mmol)의 혼합물에 디클로로메탄 (100 mL) 중의 트리플루오로아세트산 무수물 (9.89 mL, 70.0 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 0°C에서 약 15분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온시켰다. 45분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 (200 mL)을 첨가하고, 디클로로메탄을 감압 하에 제거하였다. 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 건조시켰다. 고체를 1:1 헵탄/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 수득하였다.

파트 E

아세트산 (91 mL) 및 디클로로메탄 (46 mL) 중 5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (14.1 g, 45.7 mmol) 및 아세트산칼륨 (6.73 g, 68.6 mmol)의 용액에 브롬 (3.28 g, 64.0 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 1일 동안 교반하였다. 혼합물이 무색이 될 때까지 포화 수성 아황산수소나트륨을 첨가한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 슬러리를 형성하였다. 슬러리에 물 (450 mL)을 첨가하고, 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 건조시켜 17.24 g의 4-브로모-5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득하였다.

파트 F

에탄올 (570 mL) 중 히드라진 수화물 (11.1 g, 222 mmol) 및 4-브로모-5-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (17.2 g, 44.4 mmol)의 혼합물을 환류에서 90분 동안 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 단리하고 차가운 에탄올로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 회백색 고체를 생성시키고, 이를 디클로로메탄 (133 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물에 디-t-부틸 디카르보네이트 (11.6 g, 53.3 mmol)을 첨가한 후, 이를 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40-60% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 15.8 g의 t-부틸 2-(4-브로모-3-시아노-1-프로필-1H-피라졸-5-일)에틸카르바메이트를 무색 오일로서 제공하였다.

파트 G

t-부틸 2-(4-브로모-3-시아노-1-프로필-1H-피라졸-5-일)에틸카르바메이트 (15.8 g, 44.2 mmol), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (11.5 g, 66.3 mmol), 트리페닐포스핀 (1.04 g, 3.98 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (299 mg, 1.33 mmol), 2 M 수성 탄산나트륨 (67 mL, 133 mmol), 1-프로판올 (77.4 mL) 및 물 (15.5 mL)의 혼합물이 존재하는 플라스크를 밤새 질소 분위기 하에 100°C 오일조에서 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 물 (300 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 제공하고, 이를 폴래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 제1 칼럼: 클로로포름 중 0-10% CMA, 이어서 클로로포름 중 25% CMA로 순차적으로 용리함; 제2 칼럼: 헥산 중 50-60% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 2회 정제하여 7.3 g의 t-부틸 2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)에틸카르바메이트를 황색 수지로서 수득하였다.

파트 H

아세틸 클로라이드 (7.1 mL, 100 mmol)을 0°C에서 에탄올 (100 mL)에 첨가하였다. 생성되는 용액을 파트 G의 t-부틸 2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)에틸카르바메이트에 첨가하였다. 용액을 환류에서 9.5시간

동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시, 침전물이 형성되었고, 이를 2일 후 여과에 의해 단리하고, 소량의 차가운 에탄올로 세척하고 건조시켜 5.78 g의 1-(2-아미노에틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드를 백색 고체로서 수득하였다.

파트 I

1-(2-아미노에틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드 (2.50 g, 7.30 mmol)를 실시 예 47에 기재된 절차를 사용하여 환원시켰다. 반응물을 여과하고 농축시킨 후, 잔사를 디에틸 에테르와 함께 연마하여 고체를 침전시키고, 이를 여과에 의해 단리하고, 디에틸 에테르로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 크로마토그래피 정제 후, 생성물을 아세토니트릴로부터 결정화시켜 0.44 g의 1-(2-아미노에틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 비스-트리플루오로아세트산염을 백색 분말로서 수득하였다, 228-230°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.30-6.50 (br 피크, 5H), 4.42 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H) 1.86-1.68 (m, 4H);
MS (APCI) m/z 274.3 (M+ H)⁺.

실시 예 52-55

1-프로판올 (15 mL) 및 1M 수성 HCl (15 mL) 중 t-부틸 N-(2-피리딜)카르바메이트 (실시 예 15의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된, 1.9 당량)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 고체 탄산나트륨 (1.5 당량)을 교반하면서 첨가하였다. 1-프로판올 (4-5 mL) 중 하기 표에 나타낸 4-브로모-1,5-2치환-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.51-2.07 g, 6.63-7.80 mmol, 1 당량)의 용액에 이어, 트리페닐포스핀 (0.06 당량) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (0.02 당량)를 첨가하였다. 실시 예 55에서, 트리페닐포스핀 및 팔라듐(II) 아세테이트 대신 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.05 당량)을 사용하였다. 플라스크에 환류 응축기 및 질소 도입 라인을 장치한 후, 진공 하에 놓고 질소로 3회 역충전하였다. 담황색 용액을 질소 분위기 하에 100°C에서 18-21시간 동안 가열하였다. 1-프로판올을 감압 하에 증발시켰다. 남아있는 액체를 클로로포름 (100 mL)에 용해시키고, 물 (100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 놓축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 0-30% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 실시 예 55에서, 클로로포름 중 0-25% CMA를 사용하는 구배 용리를 사용하였다. 적절한 분획을 합하고 놓축시켜 연황색 고체를 수득하고, 이를 비등 아세토니트릴로부터 재결정화하였다. 백색 결정을 단리하고, 차가운 아세토니트릴로 세척하고, 밤새 60°C에서 진공 오븐 내에서 건조시켜 생성물을 제공하였다.

실시 예 52: 0.18 g의 1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]-1,8-나프티리딘-4-아민이 회백색 침상물로서 단리되었다, mp 286-288°C.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.46 (dd, J= 4.7, 1.9, 1H), 8.24 (dd, J= 7.8, 1.9, 1H), 7.16 (dd, J= 7.8, 4.7, 1H), 7.05 (s, 2H), 4.42 (q, J= 7.1, 2H), 3.24 (q, J= 7.5, 2H), 1.47 (t, J= 7.1, 3H), 1.24 (t, J= 7.5, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO) δ 154.6, 153.0, 146.9, 139.8, 135.2, 129.8, 117.0, 115.8, 114.2, 44.5, 18.2, 15.9, 13.1;

C₁₃H₁₅N₅에 대한 분석

계산치: C, 64.71; H, 6.27; N, 29.02.

측정치: C, 64.49; H, 6.31; N, 29.19.

실시 예 53: 90 mg의 1-에틸-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]-1,8-나프티리딘-4-아민이 회백색 침상물로서 단리되었다, mp 303-305°C.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.46 (dd, J= 4.7, 1.9, 1H), 8.24 (dd, J= 7.8, 1.9, 1H), 7.16 (dd, J= 7.8, 4.7, 1H), 7.06 (s, 2H), 4.34 (q, J= 6.9, 2H), 3.24 (q, J= 7.5, 2H), 1.90 (육중선, J= 7.1, 2H), 1.26 (t, J= 7.8, 3H), 0.91 (t, J= 7.5, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO) δ 153.0, 149.5, 146.9, 140.3, 135.2, 129.8, 117.0, 115.7, 114.2, 50.9, 23.6, 18.2, 13.1, 10.9;

C₁₄H₁₇N₅에 대한 분석

계산치: C, 65.86; H, 6.71; N, 27.43.

측정치: C, 65.80; H, 6.67; N, 27.50.

실시예 54: 0.156 g의 2-메틸-1-(2,2-디메틸프로필)-2H-페라졸로[3,4-c]-1,8-나프티리딘-4-아민이 회백색 침상물로서 단리되었다, mp 323-326°C.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.49 (dd, J= 7.9, 1.9, 1H), 8.44 (dd, J= 4.6, 1.6, 1H), 7.12 (dd, J= 7.8, 4.7, 1H), 7.08 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 0.99 (s, 9H);

¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO) δ 154.8, 153.0, 147.0, 137.5, 135.0, 130.5, 117.5, 116.4, 114.4, 38.4, 37.0, 35.3, 29.4;

C₁₅H₁₉N₅에 대한 분석

계산치: C, 66.89; H, 7.11; N, 26.00.

측정치: C, 66.95; H, 6.95; N, 26.08.

실시예 55: 0.24 g의 2-벤질-1-(2-메틸프로필)-2H-페라졸로[3,4-c]-1,8-나프티리딘-4-아민이 회백색 침상물로서 단리되었다, mp 232-235°C.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.46 (dd, J= 4.4, 1.6, 1H), 8.28 (dd, J= 7.8, 1.9, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 5H), 5.70 (s, 2H), 3.12 (d, J= 8.5, 2H), 1.95 (칠중선, J= 6.9, 1H), 0.92 (d, J= 6.6, 6H);

¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO) δ 154.8, 153.1, 147.1, 138.9, 136.9, 135.6, 130.2, 128.6, 127.6, 126.7, 116.9, 114.1, 53.3, 33.2, 28.6, 21.8;

C₂₀H₂₁N₅에 대한 분석

계산치: C, 72.48; H, 6.39; N, 21.13.

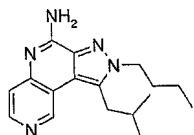
측정치: C, 72.24; H, 6.56; N, 21.18.

실시예 52-55

실시예	출발 물질	R ₁	R ₂
52	4-브로모-1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (실시예11에 제조됨)	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
53	4-브로모-5-에틸-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴(실시예44에 제조됨)	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
54	4-브로모-1-메틸-5-(2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (실시예37에 제조됨)	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	-CH ₃
55	4-브로모-1-펜질-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴(실시예8에 제조됨)	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ C ₆ H ₅

실시예 56

2-부틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]-1,6-나프티리딘-4-아민



파트 A

헥산 중 n-부틸 리튬의 2.5 M 용액 (100 mL, 250 mmol)을 20분에 걸쳐 -78°C에서 THF (500 mL) 중 t-부틸 피리딘-4-일카르바메이트 (19.4 g, 100 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (31.4 g, 270 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. t-부틸 피리딘-4-일카르바메이트는 문현 절차 (Spivey, A.C. et al. J. Org. Chem. 1999, 64, 9430-9443)로부터 입수 가능하다. 백색 고체가 나타났고, 혼합물을 10분 동안 -78°C에서 교반한 후, -4°C로 서서히 가온시킨 후 -78°C로 다시 냉각시켰다. 트리메틸 보레이트 (39.5 g, 380 mmol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 0°C로 가온시킨 후, 포화 수성 염화암모늄 (500 mL)에 부었다. 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 주변 온도에서 밤새 정치시킨 후, 혼합물을 디에틸 에테르 및 염수 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하였다. 백색 고체가 유기층에 형성되었고, 여과에 의해 단리하였다. 고체를 디에틸 에테르, 물 및 디에틸 에테르로 순차적으로 세척한 후, 건조시켜 17.1 g의 4-[(t-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-3-일보론산을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 B

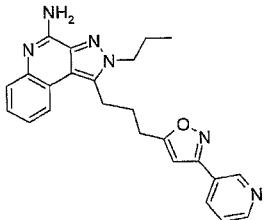
2-부틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]-1,6-나프티리딘-4-아민을 실시예 52-54에 기재된 반응 조건에 따라 4-[(t-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-3-일보론산 (2.48 g, 10.4 mmol) 및 4-브로모-1-부틸-5-(2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 4의 파트 A-F에 기재된 바와 같이 제조된, 1.56 g, 5.49 mmol)로부터 합성하였다. 반응물을 23시간 동안 가열한 후 추가의 팔라듐(II) 아세테이트 (50 mg) 및 트리페닐포스핀 (170 mg)을 첨가하였다. 첨가 후, 플라스크를 진공 하에 놓고 질소로 2회 역충전하였다. 용액을 100°C에서 추가의 29시간 동안 가열하였다. 반응물을 마무리 처리하고, 실시예 54에 기재된 바와 같이 정제하지만, 아세토니트릴로부터 재결정화하지 않고 25 mg의 2-부틸-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]-1,6-나프티리딘-4-아민을 회백색 고체로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.31 (d, J= 5.4, 1H), 7.30 (d, J= 5.4, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.37 (t, J= 7.2, 2H), 3.17 (d, J= 7.5, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 2H), 0.99 (d, J= 6.6, 6H), 0.92 (t, J= 7.6, 3H);

HRMS 측정된 질량 (M+ H)⁺ 298.2023.

실시예 57

2-프로필-1-[3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필]-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 46에 기재된 바와 같이 제조된, 5.00 g, 15.8 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.04 g, 0.316 mmol), 디-t-부틸디카르보네이트 (13.8 g, 63.12 mmol) 및 트리에틸아민 (5.50 mL, 39.5 mmol)의 혼합물을 90°C에서 20분 동안 가열하였고, 용액이 형성되었다. 온도를 60°C로 낮추고, 용액을 1시간 동안 가열하였다. 용액을 주변 온도로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 오일을 디클로로메탄 및 1 M 수성 수산화칼륨 사이에 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 진공 하에 건조시켰다. 오일을 약 1:1 디에틸 에테르/헥산 용액과 함께 연마하여 고체를 형성시키고, 이를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 5.68 g의 디(t-부틸) 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 황갈색 고체로서 제공하였다.

파트 B

아세트산칼륨 (0.83 g, 8.432 mmol) 및 요오드화나트륨 (16 g, 1.05 mmol)을 DMF (15 mL) 중 디(t-부틸) 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (2.18 g, 4.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 질소 분위기 하에 4.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 생성되는 오일을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 단리하고, 물 (2 x 25 mL) 및 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 진공 하에 건조시켜 1.76 g의 4-{4-[비스(t-부톡시카르보닐)아미노]-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일}부틸 아세테이트를 제공하였다.

파트 C

탄산칼륨 (6 mg, 0.041 mmol)을 메탄올 (5 mL) 중 4-{4-[비스(t-부톡시카르보닐)아미노]-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일}부틸 아세테이트 (0.8823 g, 1.632 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 1.3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 생성되는 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 100% 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 0.1466 g의 디(t-부틸) 1-(4-히드록시부틸)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 약 87% 순도로 수득하였다.

파트 D

-78°C에서 디클로로메탄 (5 mL)에 디메틸슬록시드 (0.12 mL, 1.6 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (0.11 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 수분 후, 디클로로메탄 (5 mL) 중 디(t-부틸) 1-(4-히드록시부틸)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (0.5449 g, 1.093 mmol) 및 트리에틸아민 (0.46 mL, 3.3 mmol)의 용액을 -78°C 용액에 적가하였다. 15분 후, 냉각조를 제거하고, 용액을 주변 온도로 가온시키고, 그 동안 추가의 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하였다. 용액을 분별 깔때기에 옮기고 수성 탄산칼륨, 물, 및 염수로 세척하였다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 오일을 진공 하에 건조시켜 소량의 디메틸슬록시드를 함유하는 0.5845 g의 디(t-부틸) 1-(4-옥소부틸)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 수득하였으나, 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

파트 E

디에틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트 (0.28 g, 1.3 mmol)를 문현 [Bestmann, H. J. et al., Synlett, 1996, 6, 521-522]의 방법으로 제조하고, 주변 온도에서 메탄올 (5 mL) 중 디(t-부틸) 1-(4-옥소부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (0.543 g, 1.09 mmol) 및 탄산칼륨 (0.31 g, 2.2 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 4시간 후, 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 0.2498 g의 백색 고체를 수득하였고, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 F

N-클로로숙신이미드 (0.15 g, 1.0 mmol)를 THF (5 mL) 중 3-피리딘 알독심(0.13 g, 1.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 주변 온도에서 1일 동안 교반하였다. 파트 E의 물질 (0.2498 g, 0.5071 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (0.16 mL, 1.1 mmol)을 첨가하고, 용액을 60°C에서 20시간 동안 가열하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% 에틸 아세테이트, 디클로로메탄 중 40% 에틸 아세테이트 및 마지막으로 100% 에틸 아세테이트로 순차 용리)로 정제하여 0.1105 g의 물질을 수득하여, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 G

1:1 에탄올/진한 염산의 용액 중 파트 F의 물질 (0.1105 g)의 용액을 60°C에서 질소 분위기 하에 2시간 동안 가열하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 생성되는 오일을 물에 용해시키고, 1방울의 50% 수성 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 14로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 진공 하에 건조시킨 후, 헥산과 함께 연마하여 고체를 수득하고, 여과에 의해 단리하였다. 고체를 진공 하에 70°C에서 건조시켜 0.0376 g의 2-프로필-1-[3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 수득하였다, mp 192.0-193.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (dm, J= 1.5 Hz, 1H), 8.68 (dm, J= 3.2 Hz, 1H), 8.11 (dm, J= 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.29 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 3.47 (t, J= 7.9 Hz, 2H), 3.03 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.26 (t, J= 7.9 Hz, 2H), 1.98 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 0.99 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 412 (M + H)⁺;

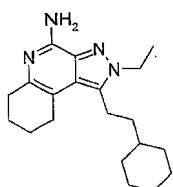
C₂₄H₂₄N₆O·0.2C₂H₆O에 대한 분석

계산치: C, 69.50; H, 6.02; N, 19.93.

측정치: C, 69.15; H, 5.75; N, 20.09.

실시예 58

1-(2-시클로헥실에틸)-2-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



트리플루오로아세트산 (8 mL) 중 2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 41에 기재된 바와 같이 제조된, 575 mg, 1.81 mmol) 및 백금(IV) 산화물 (290 mg)의 혼합물을 수소 압력 (50 psi, 3.4x10⁵ Pa) 하에

22.5시간 동안 파르 장치 상에서 진탕하였다. 반응 혼합물을 폴리(테트라플루오로에틸렌) 멤브레인을 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 0~30% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하고, 적절한 분획을 농축시켜 고체를 수득하여, 이를 뜨거운 아세토니트릴 내에 슬러리화하였다. 혼합물을 교반하면서 주변 온도로 냉각시킨 후, 318 mg의 1-(2-시클로헥실에틸)-2-에틸-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 단리하였다, mp 177.0~179.0°C.

MS (APCI) m/z 327 ($M + H$)⁺;

$C_{20}H_{30}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 73.58; H, 9.26; N, 17.16.

측정치: C, 73.48; H, 9.01; N, 17.16.

실시예 59

1-(2-시클로헥실에틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



트리플루오로아세트산 (8 mL) 중 1-(2-페닐에틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 42에 기재된 바와 같이 제조된, 400 mg, 1.21 mmol) 및 백금(IV) 산화물 (200 mg)의 혼합물을 수소 압력 (50 psi, 3.4×10^5 Pa) 하에 파르 장치 상에서 18시간 동안 진탕하고, 실시예 58에 기재된 방법을 이용하여 마무리 처리하여 217 mg의 1-(2-시클로헥실에틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 수득하였다, mp 173~174.5°C.

MS (APCI) m/z 341 ($M + H$)⁺;

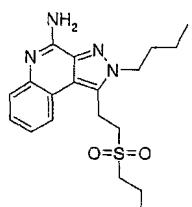
$C_{21}H_{32}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 74.07; H, 9.47; N, 16.45.

측정치: C, 73.77; H, 9.73; N, 16.49.

실시예 60

2-부틸-1-[2-(프로필су포닐)에틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

고체 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액, 2.90 g, 72.3 mmol)을 테트라히드로푸란(262 mL) 중 1-프로판티올(6.00 g, 78.8 mmol)의 교반 용액에 5분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 15분 후, 점조한 백색 혼탁액이 형성되었다. 혼탁액에 1-클로로-3-부타논(7.00 g, 65.7 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 가온시키고 흐린 용액을 형성시켰다. 30분 후, 흐린 용액을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 층이 분리되었고, 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 연갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 9.0 g의 4-(프로필티오)부탄-2-온을 투명한 액체로서 수득하였다.

파트 B

4-(프로필티오)부탄-2-온(9.00 g, 61.5 mmol) 및 디에틸 옥살레이트(9.00 g, 61.5 mmol)의 순수(neat) 혼합물을 주변 온도에서 에탄올(44 mL) 중 나트륨 t-부톡시드(5.90 g, 61.5 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 아세트산(35 mL)에 이어 아세트산칼륨(7.24 g, 73.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 냉수조에서 냉각시켰다. 부틸히드라진(11.0 g, 61.5 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 주변 온도로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 오일을 수득하였다. pH 10에 도달할 때까지 오일에 포화 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 오렌지색 오일을 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 10.6 g의 에틸 1-부틸-5-[2-(프로필티오)에틸]-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 오일로서 제공하였다.

파트 C

클로로포름(35.5 mL) 중 1-부틸-5-[2-(프로필티오)에틸]-1H-피라졸-3-카르복실레이트(10.6 g, 35.5 mmol)의 교반 용액에 mCPBA(20.4 g, 71.0 mmol)를 일부씩 15분에 걸쳐 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 클로로포름 및 포화 수성 탄산나트륨(100 mL) 사이에 분배하였다. 층이 분리되었고, 유기층을 포화 수성 탄산나트륨(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 5.65 g의 에틸 1-부틸-5-[2-(프로필솔포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 수득하였다.

파트 D

에탄올(76 mL) 중 에틸 1-부틸-5-[2-(프로필솔포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르복실레이트(5.00 g, 15.1 mmol)의 용액에 주변 온도에서 6 M 수성 수산화나트륨(5.0 mL, 30 mmol)을 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반한 후, 휘발물을 감압 하에 제거하고, 생성되는 오일을 물(100 mL)에 용해시켰다. 수용액을 디클로로메탄(50 mL)으로 세척한 후, pH를 1 M 염산으로 pH 4로 조정하였다. 침전물이 형성되었고, 혼합물을 1시간 동안 교반하고. 고체를 여과에 의해 단리하고 물로 세척하고, 건조시켜 4.6 g의 1-부틸-5-[2-(프로필솔포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르복실산을 백색 분말로서 제공하였다.

파트 E

디클로로메탄(66 mL) 중 1-부틸-5-[2-(프로필솔포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르복실산(4.00 g, 13.22 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(3.5 mL, 39.7 mmol) 및 1방울의 DMF를 첨가하였다. 용액이 격렬하게 베블링하였고 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄(66 mL)에 용해시키고, 생성되는 용액을 얼음조에서 냉각시킨 후, 진한 수산화암모늄(66 mL)을 적가하였다. 침가가 완료된 후, 얼음조를 제거하고, 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하여 슬러리를 수득하고, 이를 클로로포름(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고 감압 하에 농축시켜 4.0 g의 1-부틸-5-[2-(프로필솔포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 고체로서 수득하였다.

파트 F

톨루엔(66 mL) 중 1-부틸-5-[2-(프로필솔포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르복사미드(4.00 g, 13.27 mmol)를 인옥시클로라이드(2.50 mL, 26.5 mol)로 처리하였다. 용액을 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 생성되는 오일을 물(50 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하였다. 혼합물

을 디클로로메탄 (2×50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 3.8 g의 1-부틸-5-[2-(프로필슬포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 갈색 오일로서 제공하였다.

파트 G

브롬 (0.8 mL, 14.7 mmol)을 아세트산 (27 mL) 중 아세트산칼륨 (2.00 g, 20.1 mmol) 및 1-부틸-5-[2-(프로필슬포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (3.80 g, 13.4 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 주변 온도에서 교반한 후, 감압 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 혼합물이 pH 9 가 될 때까지 고체에 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (2×50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 2.85 g의 4-브로모-1-부틸-5-[2-(프로필슬포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 수득하였다.

파트 H

톨루엔 (41 mL) 중 4-브로모-1-부틸-5-[2-(프로필슬포닐)에틸]-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (2.35 g, 6.49 mmol) 및 분말화 분자체 (1 g)의 혼합물을 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (2.25 g, 12.97 mmol), 인산칼륨 (6.90 g, 32.5 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.148 g, 0.162 mmol) 및 비스(2-디페닐포스피노페닐)에테르 (0.105 g, 0.195 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체를 혼합물을 통해 5 분 동안 버블링시켰다. 혼합물을 110°C 에서 20 시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 CELITE 필터제의 플러그를 통해 여과하고, 이를 투명해질 때까지 디클로로메탄 및 메탄올의 용액으로 세정하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고 다음 단계에 사용하였다.

파트 I

파트 H의 물질을 에탄올 (24 mL)에 용해시키고, 에탄올 중 염화수소의 용액 (2.7 M, 7.0 mL, 19 mmol)을 첨가하였다. 용액을 환류에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시, 용액을 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 오일을 물에 용해시키고, pH를 포화 수성 탄산나트륨을 사용하여 pH 10 으로 조정하였다. 용액을 디클로로메탄 (3×50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리)로 정제하여 회백색 발포체 (1.50 g)를 수득하고, 이를 에탄올 (20 mL)로부터 결정화하였다. 결정을 여과에 의해 단리하고, 에탄올로 세척하고, 진공 하에 65°C 에서 10 시간 동안 건조시켜 2-부틸-1-[2-(프로필슬포닐)에틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황갈색 결정질 판상물로서 수득하였다, mp $169\text{--}171^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.21 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.69 (bs, 2 H), 4.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), $3.70\text{--}3.66$ (m, 2 H), $3.51\text{--}3.46$ (m, 2 H), $3.23\text{--}3.18$ (m, 2 H), 1.90 (오중선, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.74 (육중선, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.37 (육중선, $J=7.5$ Hz, 2 H), 0.99 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H);

MS (ESI) m/z 375 ($M + \text{H}$) $^+$;

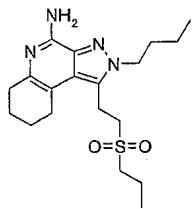
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 분석

계산치: C, 60.94 ; H, 7.00 ; N, 14.96 .

측정치: C, 60.85 ; H, 6.92 ; N, 14.90 .

실시 예 61

2-부틸-1-[2-(프로필슬포닐)에틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



트리플루오로아세트산 (6 mL) 중 2-부틸-1-[2-(프로필су포닐)에틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시 예 60에 기재된 바와 같이 제조된, 0.50 g, 1.3 mmol)의 용액을 백금(IV) 산화물 (0.5 g)로 처리하고, 수소 압력 (50 psi, 3.4×10^5 Pa) 하에 20시간 동안 파르 장치 상에서 진탕시켰다. 반응 혼합물을 CELITE 필터제의 층을 통해 여과하고, 세정 액이 투명해질 때까지 CELITE 필터제를 디클로로메탄 (100 mL)으로 세정하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 오일을 물 (20 mL)에 혼탁시키고 50% 수성 수산화나트륨으로 처리하여 혼합물을 pH 14로 조정하여, 침전물을 형성시켰다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 단리하고 물로 세척하였다. 백색 분말을 아세토니트릴 (5 mL)로부터 재 결정화하였다. 결정을 여과에 의해 단리하고, 아세토니트릴로 세척하고, 65°C에서 진공 하에 건조시켜 0.40 g의 2-부틸-1-[2-(프로필су포닐)에틸]-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 결정으로서 수득하였다, mp 173-175°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.02 (bs, 2H), 4.28 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.85 (bs, 2H), 2.56 (bs, 2H), 1.85 (오중선, J= 7.5 Hz, 2H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.33 (육중선, J= 7.5 Hz, 2H), 1.00 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J= 7.5 Hz, 3H);

MS (ESI) m/z 379 (M + H)⁺;

C₁₉H₃₀N₄O₂S에 대한 분석

계산치: C, 60.29; H, 7.99 : N, 14.80.

측정치: C, 59.98; H, 8.34; N, 15.11.

실시 예 62

1-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올



파트 A

메시틸 옥시드 (30.0 mL, 262 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (35.6 mL, 262 mmol)의 용액을 실시 예 60의 파트 B에 기재된 절차에 따라 주변 온도에서 에탄올 (187 mL) 중 나트륨 t-부톡시드 (54.1 g, 563 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, 실시 예 60의 파트 B에 기재된 절차에 따라 아세트산 (131 mL), 아세트산칼륨 (38.6 g, 393 mmol) 및 에틸히드라진 옥살레이트 (43.2 g, 288.2 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 회발물을 감압 하에 제거하고, 잔사를 물 및 클로로포름으로 희석하였다. pH 11에 도달할 때까지 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하고. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 흑색 오일을 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 B

파트 A의 물질, 진한 수산화암모늄 (500 mL) 및 메탄올 (200 mL)의 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 백색 고체를 혼합물로부터 여과에 의해 단리하였다. 여액으로부터 추가의 고체를 단리하여 총 13.9 g의 1-에틸-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 수득하였다.

파트 C

1-에틸-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (5.0 g, 25.9 mmol) 및 인옥시클로라이드 (18.5 mL)의 혼합물을 90°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 용기를 얼음조에서 냉각시키고, 반응 혼합물을 얼음 (100 mL) 상에 부었다. 켄칭된 반응 혼합물을 2 M 수성 탄산나트륨으로 염기성으로 만들고 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 1-에틸-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하여, 모두 다음 단계에 사용하였다.

파트 D

디클로로메탄 (115 mL) 중 파트 C의 물질 및 mCPBA (11.7 g, 34.0 mmol)의 용액을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 생성되는 혼합물을 물로 희석하고, 2 M 수성 탄산나트륨으로 pH를 염기성으로 만들었다. 용액을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 수득하여, 모두 다음 단계에 사용하였다.

파트 E

브롬 (1.7 mL, 33.0 mmol)을 0°C에서 클로로포름 중 파트 D의 물질의 용액에 첨가하였다. 적색 용액을 주변 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 수성 중아황산나트륨을 첨가하고 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, 2 M 수성 탄산나트륨으로 pH를 pH 11로 조정하였다. 흐린 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 클로로포름 (3 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 4.4 g의 흐린 오일을 수득하고, 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 F

주변 온도에서 툴루엔 (62 mL) 중 파트 E의 물질의 혼합물에 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN, 512 mg, 3.12 mmol) 및 트리부틸틴 히드라이드 (4.0 mL, 15.0 mmol)를 첨가하였다. 단시간 동안 버블이 관찰되었다. 담황색 용액을 90°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용액을 주변 온도로 냉각시키고, HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 처리하여 1.1 g의 4-브로모-1-에틸-5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 무색 오일로서 수득하였다.

파트 G

툴루엔 (23 mL) 중 4-브로모-1-에틸-5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.0 g, 3.7 mmol) 및 분말화 분자체 (1 g)의 혼합물에 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (1.28 g, 7.4 mmol), 인산칼륨 (3.92 g, 18.5 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물 (96 mg, 0.093 mmol) 및 비스(2-디페닐포스파노페닐)에테르 (60 mg, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체를 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 혼합물을 110°C에서 1일 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 실리카겔의 플러그를 통해 여과하고, 이를 3:2 클로로포름/메탄올의 용액으로 세정하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔사를 얻고 다음 단계에 사용하였다.

파트 H

파트 G의 물질을 에탄올 (20 mL)에 용해시키고, 에탄올 중 염화수소의 용액 (4 M, 2.8 mL, 11 mmol)을 첨가하였다. 용액을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시, 용액을 감압 하에 농축시켰다. pH가 염기성이 될 때까지 생성되는 오일에 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가한 후, 염수를 첨가하고, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 0-30% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제한 후 아세토니트릴로부터 재결정화하여 0.2 g의 1-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올을 연한 황갈색 결정으로 수득하였다, mp 223-225°C.

MS(APCI) m/z 285 ($M + H$)⁺;

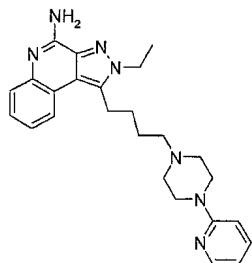
$C_{16}H_{20}N_4O$ 에 대한 분석

계산치: C, 67.58; H, 7.09; N, 19.70.

측정치: C, 67.38; H, 7.39; N, 19.94.

실시예 63

2-에틸-1-[4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



DMF (6 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 19에 기재된 바와 같이 제조된, 1.0 g, 3.3 mmol), 1-(2-피리딜)피페라진 (0.752 mL, 4.95 mmol), 탄산칼륨 (1.8 g, 13.2 mmol) 및 요오드화나트륨 (123 mg, 0.825 mmol)의 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열한 후, 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시켰고, 백색 고체가 형성되었다. 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 1.4 g의 2-에틸-1-[4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 일수화물을 백색 고체로서 수득하였다, mp 183–184°C.

MS (APCI) m/z 430 ($M + H$)⁺;

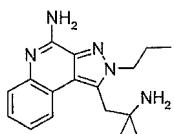
$C_{25}H_{31}N_7 \cdot H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 67.09; H, 7.43; N, 21.91.

측정치: C, 66.86; H, 7.66; N, 22.11.

실시예 64

1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

에탄올 (46 mL) 중 나트륨 t-부톡시드 (6.25 g, 65.0 mmol)의 교반 용액에 t-부틸 1,1-디메틸-3-옥소부틸카르바메이트 (문헌 [B. Peschke et al., fur. J. Med. Chem., 1999, 34, 363–380]에 기재된 바와 같이 제조된, 14.0 g, 65.0 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (9.50 g, 65.0 mmol)의 순수 혼합물을 한꺼번에 첨가한 후, 에탄올 세정액 (20 mL)을 첨가하였다. 침전물이 즉시 형성되었다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 아세트산 (66.4 mL)을 첨가하였다. 생성되는 용액을 10°C로 냉각시키고, 프로필히드라진 옥살레이트 (10.7 g, 65.0 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 45분 동안 교반하였고, 내

부 온도는 19°C에 도달하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고 물을 첨가하였다. 이산화탄소 발생이 중지될 때까지 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하면서 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 t-부틸 메틸 에테르로 3회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 17.9 g의 황색 고체를 수득하고, 이를 헥산 (130 mL)으로부터 재결정화하였다. 결정을 여과에 의해 단리하고, 차가운 헥산으로 세척하고 건조시켜 11.68 g의 에틸 5-{2-[t-부톡시카르보닐]아미노}-2-메틸프로필}-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다, mp 109-111°C.

MS (APCI) m/z 354 (M + H)⁺;

$C_{18}H_{31}N_3O_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 61.17; H, 8.84; N, 11.89.

측정치: C, 61.18; H, 9.17; N, 11.97.

파트 B

메탄올 (39.9 mL), 수산화리튬 (5.06 g, 121 mmol) 및 물 (13.3 mL)을 500 mL 둉근 바닥 플라스크에서 에틸 5-{2-[t-부톡시카르보닐]아미노}-2-메틸프로필}-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (10.65 g, 30.1 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 5.5시간 동안 격렬하게 교반하였다. 아세트산 (8.0 mL) 및 물 (200 mL)를 첨가하였다. 백색 고체가 형성되었고, 추가의 아세트산 (61 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 고체의 제2 수획물을 여액으로부터 단리하였다. 수확물을 합하여 8.77 g의 5-{2-[t-부톡시카르보닐]아미노}-2-메틸프로필}-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실산을 백색 고체로서 수득하였다, mp 151-152°C.

MS (APCI) m/z 326 (M + H)⁺;

$C_{16}H_{27}N_3O_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 59.06; H, 8.36; N, 12.91.

측정치: C, 58.93; H, 8.59; N, 12.94.

파트 C

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (5.68 g, 29.6 mmol)를 주변 온도에서 DMF (44 mL) 중 5-{2-[t-부톡시카르보닐]아미노}-2-메틸프로필}-1-프로필-1H-피라졸-3-카르복실산 (8.77 g, 27.0 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (4.00 g, 29.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액이 형성될 때까지 혼합물을 5.5시간 동안 교반한 후, 얼음조에서 냉각시켰다. 진한 수산화암모늄 (5.5 mL)을 첨가하고, 흐린 용액을 10분 동안 교반한 후, 주변 온도로 가온시키고 밤새 교반하였다. 물 (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름 (4 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 감압 하에 크릴렌으로부터 2회 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 8.21 g의 t-부틸 2-[3-(아미노카르보닐)-1-프로필-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트를 백색 고체로서 수득하였다.

파트 D

디클로로메탄 (51 mL) 중 트리플루오로아세트산 무수물 (3.93 mL, 27.8 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (51 mL) 중 t-부틸 2-[3-(아미노카르보닐)-1-프로필-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트 (8.21 g, 25.3 mmol) 및 트리에틸아민 (10.6 mL, 75.9 mmol)의 0°C 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 냉각조를 제거하고, 용액을 90분 동안 교반하였다. 용액을 분별 깔때기에 옮기고 2 M 수성 탄산나트륨 (200 mL)으로 세척하였다. 수성층을 클로로포름으로 2회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 회백색 고체를 얻고, 이를 헥산 중 10% 에틸 아세테이트로부터 재결정화하고, 여과에 의해 단리하고, 건조시켜 6.77 g의 t-부틸 2-(3-시아노-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-1,1-디메틸에틸카르바메이트를 백색 결정으로 수득하였다, mp 115-116°C.

MS (ESI) m/z 307 (M + H)⁺;

C₁₆H₂₆N₄O₂에 대한 분석

계산치: C, 62.72; H, 8.55; N, 18.28.

측정치: C, 62.61; H, 8.46; N, 18.52.

파트 E

t-부틸 2-(3-시아노-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-1,1-디메틸에틸카르바메이트 (5.15 g, 16.8 mmol)을 실시예 1-4의 파트 F에 기재된 방법의 변형 버전을 사용하여 브롬화시켰다. 반응에서, 1.1 당량 대신 1.4 당량의 브롬을 사용하고, 마무리 처리에서 디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용하고, 크로마토그래피 정제를 수행하지 않았다. 생성물 t-부틸 2-(4-브로모-3-시아노-1-프로필-1H-피라졸-5-일)-1,1-디메틸에틸카르바메이트 (6.97 g)를 약간의 클로로포름을 함유할 수 있는 투명한 무색 오일로서 단리하였다.

파트 F

파트 E의 물질 (약 16.8 mmol)을 1-프로판올에 용해시키고 감압 하에 2회 농축시킨 후, 약 29 mL의 1-프로판올로 희석하였다. 생성되는 용액에 2 M 수성 탄산나트륨 (25.2 mL, 50.4 mmol), 이어서 물 (5.88 mL), 트리페닐포스핀 (397 mg, 1.51 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (113 mg, 0.504 mmol) 및 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (4.37 g, 25.2 mmol)를 첨가하였다. 플라스크에 질소 도입구가 있는 환류 응축기를 장치하고, 진공 하에 놓고 질소로 4회 역충전하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 100°C에서 8시간 동안 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (388 mg), 2 M 수성 탄산나트륨 (25.2 mL) 및 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (4.37 g)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 11시간 동안 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시킨 후, 클로로포름으로 4회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트에 이어, 클로로포름 중 20% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 다시 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 35-40% 에틸 아세테이트를 사용하는 구배 용리)로 정제하여 2.65 g의 연갈색 오일을 수득하였다.

파트 G

에탄올 중 1 M HCl (50 mL) 중 파트 F의 물질의 용액을 환류에서 3시간 동안 가열한 후, 주변 온도에서 밤새 정치시킨 후 감압 하에 농축시켜 고체를 수득하여 에탄올 (약 5 mL) 중에 혼탁시켰다. 혼탁액을 얼음조에서 냉각시키고, 디에틸 에테르 (75 mL)를 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 2.3 g의 백색 고체를 수득하였다. 고체를 물에 용해시키고 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 5회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하고, HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 20-30% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 수 mL의 부피로 농축시켰다. 헥산을 사용하여 고체를 침전시키고 여과에 의해 단리하고 건조시켰다. 백색 분말을 아세토니트릴로 부터 재결정화하여 1.17 g의 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 과립상 결정으로 수득하였다, mp 193-195°C.

MS (APCI) m/z 298 (M + H)⁺;

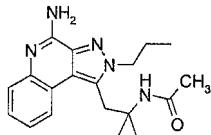
C₁₇H₂₃N₅에 대한 분석

계산치: C, 68.66; H, 7.80; N, 23.55.

측정치: C, 68.59; H, 7.50; N, 23.30.

실시예 65

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]아세트아미드



아세틸 클로라이드 ($221 \mu\text{L}$, 3.14 mmol)을 디클로로메탄 (25.2 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 840 mg , 2.82 mmol) 및 트리에틸아민 ($591 \mu\text{L}$, 4.24 mmol)의 0°C 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 20.5 시간 동안 주변 온도에서 교반한 후, 감압 하에 농축시켜 발포체를 수득하고, 이를 메탄올에 용해시켰다. 용액에 진한 염산 (2 mL)을 첨가하였다. 용액을 주변 온도에서 90 분 동안 교반한 후, 환류에서 40 분 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 용액을 감압 하에 농축시키고, pH가 염기성이 될 때까지 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 용액을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시킨 후, 트리에틸아민 (786 mL) 및 아세틸 클로라이드 (300 mL)를 첨가하였다. 반응물을 전과 같이 마무리 처리한 후, 메탄올 (20 mL) 및 진한 염산 (2 mL)을 첨가하였다. 용액을 환류에서 30 분 동안 가열하고, 주변 온도에서 밤새 정치시킨 후, 환류에서 다시 30 분 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 용액을 감압 하에 농축시키고, pH가 $\text{pH } 10-11$ 로 조정될 때까지 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 용액을 클로로포름으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 제1 칼럼에 대해 클로로포름 중 $20-30\%$ CMA를 사용하는 구배 용리; 제2 칼럼에 대해 클로로포름 중 $4-10\%$ 메탄올을 사용하는 구배 용리)로 2 회 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 무색 발포체를 수득하고, 이를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화하였다. 백색 고체를 단리하고, 진공 하에 승온에서 건조시켜 698 mg 의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]아세트아미드를 백색 고체로서 수득하였다, mp $182-183^\circ\text{C}$.

MS (APCI) m/z $340 (\text{M} + \text{H})^+$;

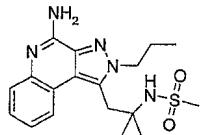
$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.35 ; H, 7.47 ; N, 20.36 .

측정치: C, 66.29 ; H, 7.68 ; N, 20.09 .

실시예 66

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]메탄술폰아미드



메탄술포닐 클로라이드 ($232 \mu\text{L}$, 3.00 mmol)를 디클로로메탄 (26.7 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 892 mg , 3.00 mmol) 및 트리에틸아민 ($627 \mu\text{L}$, 4.5 mmol)의 0°C 교반 용액에 첨가하였다. 0°C 에서 3 시간 후, 용액을 2 일 동안 주변 온도에서 교반하였다. 용액에 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 4 회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 10% CMA로 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 백색 발포체를 제공하고, 이를 아세토니트릴로부터 결정화시키고, 여과에 의해 단리하고, 건조시켜 600 mg 의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]메탄술폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다, mp $130-139^\circ\text{C}$.

MS (APCI) m/z 376 ($M + H$)⁺;

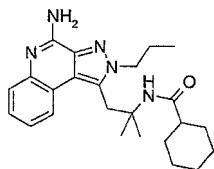
$C_{18}H_{25}N_5O_2S \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 56.89; H, 6.76; N, 18.43.

측정치: C, 56.85; H, 7.09; N, 18.40.

실시예 67

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]시클로헥산카르복사미드



시클로헥산카르보닐 클로로라이드 (401 μL , 3.00 mmol)을 디클로로메탄 (26.7 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 892 mg, 3.00 mmol) 및 트리에틸아민 (627 μL , 4.5 mmol)의 0°C 교반 용액에 첨가하였다. 0°C에서 3시간 후, 용액을 2일 동안 주변 온도에서 교반하였다. 추가의 트리에틸아민 (697 μL) 및 시클로헥산카르보닐 클로로라이드 (602 μL)를 첨가하였다. 30분 후, 용액에 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 4회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 메탄올 (20 mL) 및 진한 염산 (2 mL)을 첨가하였다. 용액을 환류에서 4시간 동안 가열한 후, 주변 온도에서 밤새 정지시킨 후, 다음 2일 동안 단시간 동안 환류에서 다시 가열하였다. 모두, 용액을 환류에서 총 7시간 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 10-11로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 물을 첨가하고, 고체를 혼합물로부터 여과에 의해 단리하였다. 고체를 물로 세척하였다. 고체에 클로로포름을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고 IFC로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 백색 고체로 농축시켜, 이를 50% 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하였다. 결정을 여과에 의해 단리하고 건조시켜 896 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]시클로헥산카르복사미드를 백색 고체로서 수득하였다, mp 190-191°C.

MS (APCI) m/z 408 ($M + H$)⁺;

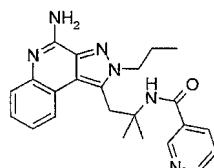
$C_{24}H_{33}N_5O$ 에 대한 분석

계산치: C, 70.73; H, 8.16; N, 17.18.

측정치: C, 70.58; H, 8.30; N, 16.91.

실시예 68

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]니코틴아미드



니코티노일 클로로라이드 히드로클로로라이드 (1.62 g, 9.08 mmol)를 디클로로메탄 (32.4 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 1.08 g, 3.63 mmol) 및 트리

에틸아민 (2.8 mL, 20 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올 (20 mL)에 용해시켰다. 진한 염산 (4 mL)을 첨가하고, 용액을 환류에서 30분 동안 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. pH가 염기성이 될 때까지 용액에 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가한 후, 물을 첨가하였다. 혼합물을 클로로포름으로 4회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하고, 이를 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 CMA로 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 황색 밸포체를 제조하고, 이를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 418 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]니코틴아미드를 연황색 고체로서 수득하였다, mp 203-205°C.

MS (APCI) m/z 403 (M + H)⁺;

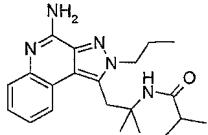
C₂₃H₂₆N₆O·1.5 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 64.31; H, 6.80; N, 19.57.

측정치: C, 64.06; H, 6.56; N, 19.64.

실시예 69

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]-2-메틸프로판아미드



2-메틸프로파노일 클로라이드 (786 μL, 7.50 mmol)을 디클로로메탄 (26.7 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 892 mg, 3.00 mmol) 및 트리에틸아민 (1.32 mL, 9.5 mmol)의 0°C 교반 용액에 첨가하였다. 0°C에서 10분 후, 용액을 2시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 용액을 농축시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 메탄올 (20 mL) 및 진한 염산 (4 mL)에 용해시켰다. 용액을 환류에서 3.5시간 동안 가열한 후, 주변 온도에서 밤새 정지시켰다. pH가 염기성이 될 때까지 용액에 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 혼합물을 클로로포름으로 4회 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 회백색 고체를 수득하고, 이를 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 CMA로 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 김압 하에 농축시켜 백색 밸포체를 수득하고, 이를 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로부터 결정화하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 815 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]-2-메틸프로판아미드를 백색 고체로서 수득하였다, mp 177-178.5°C.

MS (APCI) m/z 368 (M + H)⁺;

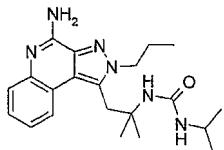
C₂₁H₂₉N₅O에 대한 분석

계산치: C, 68.64; H, 7.95; N, 19.06.

측정치: C, 68.49; H, 8.23; N, 18.97.

실시예 70

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)s-1,1-디메틸에틸]-N'-이소프로필우레아



이소프로필 이소시아네이트 (255 mg, 3.00 mmol)을 디클로로메탄 (26.7 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시 예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 892 mg, 3.00 mmol)의 0°C 교반 용액에 첨가하였다. 0°C에서 4시간 후, 용액을 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 용액을 농축시켜 무색 수지를 수득하고, 이를 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 CMA로 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 헥산 중 에틸 아세테이트로부터 재결정화하였다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 에틸 아세테이트/헥산으로 세척하고, 건조시켜 130 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]-N'-이소프로필우레아를 백색 고체로서 수득하였다, mp 190-191°C.

MS (APCI) m/z 383 (M + H)⁺;

$C_{21}H_{30}N_6O \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 65.17; H, 7.94; N, 21.72.

측정치: C, 65.15; H, 8.03; N, 21.76.

실시 예 71-85

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 DMF (1 mL) 중 1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시 예 9에 기재된 바와 같이 제조된, 23 mg, 0.10 mmol) 및 탄산칼륨 (약 40 mg, 0.29 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 교반 막대를 각 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 밤새 주변 온도에서 교반하였다. 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다.

화합물을 Waters FractionLynx 자동화 정제 시스템을 사용하는 예비 고성능 액체 크로마토그래피 (prep HPLC)에 의해 정제하였다. prep HPLC 분획을 Waters LC/TOF-MS를 사용하여 분석하고, 적절한 분획을 원심분리 증발시켜 목적하는 화합물의 트리플루오로아세테이트염을 제공하였다. 5-95% B의 비선형 구배 용리를 사용하는 역상 예비 액체 크로마토그래피를 수행하였다 {여기서 A는 0.05% 트리플루오로아세트산/물이고 B는 0.05% 트리플루오로아세트산/아세토니트릴이다}. 분획을 질량-선택적 트리거링에 의해 수집하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시 예 71-85

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
71	부재	-H	241.1455
72	벤질 브로마이드		331.1935
73	1-브로모프로판		283.1894
74	1-브로모펜탄		311.2221
75	5-브로모발레로니트릴		322.2037
76	2-요오도부탄		297.2060
77	4-메틸벤질 브로마이드		345.2080
78	4-시아노벤질 브로마이드		356.1867
79	1-요오도-3-메틸부탄		311.2220

80	3-메톡시벤질 브로마이드		361.2035
81	베타-브로모페네롤		361.2040
82	4-클로로벤질 브로마이드		365.1545
83	메틸 4- (브로모메틸)벤조에이트		389.1986
84	4- (트리플루오로메틸)벤질 브로마이드		399.1820
85	3,4-디클로로벤질 브로마이드		399.1148

실시예 86-197

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 DMF (1 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드 (실시예 50의 파트 A-J에 기재된 바와 같이 제조된, 31 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.069 mL, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 4시간 동안 주변 온도에서 진탕

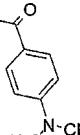
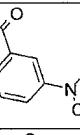
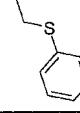
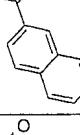
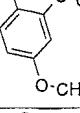
하였다. 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시 예 86-197

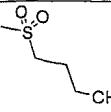
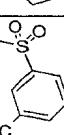
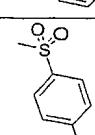
실시 예	시약	R	측정된
			질량 (M+H)
86	부재	-H	242.1400
87	아세틸 클로라이드		284.1511
88	메틸 클로로포르메이트		300.1460
89	시클로프로판카르보닐 클로라이드		310.1672
90	부트릴 클로라이드		312.1812
91	에틸 클로로포르메이트		314.1607
92	메톡시아세틸 클로라이드		314.1599
93	시클로부탄카르보닐 클로라이드		324.1807
94	피발로일 클로라이드		326.1982
95	2-푸로일 클로라이드		336.1455

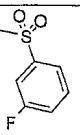
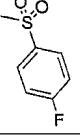
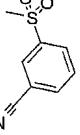
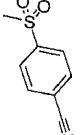
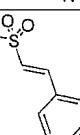
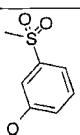
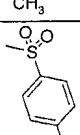
96	3-푸로일 클로라이드		336.1483
97	벤조일 클로라이드		346.1654
98	시클로펜틸아세틸 클로라이드		352.2130
99	시클로헥산카르보닐 클로라이드		352.2140
100	<i>m</i> -톨루오일 클로라이드		360.1840
101	<i>p</i> -톨루오일 클로라이드		360.1839
102	페닐아세틸 클로라이드		360.1836
103	<i>o</i> -톨루오일 클로라이드		360.1823
104	4-시아노벤조일 클로라이드		371.1636
105	3-시아노벤조일 클로라이드		371.1608

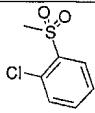
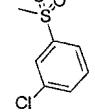
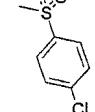
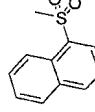
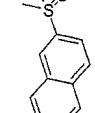
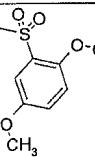
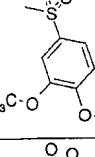
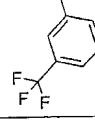
106	신나모일 클로라이드		372.1824
107	히드로신나모일 클로라이드		374.1956
108	3-페록시벤조일 클로라이드		376.1795
109	p-아니소일 클로라이드		376.1804
110	2-클로로벤조일 클로라이드		380.1255
111	3-클로로벤조일 클로라이드		380.1294
112	4-클로로벤조일 클로라이드		380.1310
113	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		347.1617
114	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		347.1597

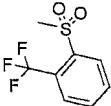
115	피콜리노일 클로라이드 하드로클로라이드		347.1585
116	트랜스-2-페닐-1- 시클로프로판카르보닐 클로라이드		386.1975
117	4- 디메틸아미노벤조일 클로라이드		389.2125
118	3- 디메틸아미노벤조일 클로라이드		389.2104
119	(페닐티오)아세틸 클로라이드		392.1530
120	2- 나프토일 클로라이드		396.1837
121	2,4-디메톡시벤조일 클로라이드		406.1906
122	3- (트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드		414.1536

123	3,4-디클로로벤조일 클로라이드		414.0906
124	2,4-디클로로벤조일 클로라이드		414.0908
125	2,6-디클로로벤조일 클로라이드		414.0900
126	3,5-디클로로벤조일 클로라이드		414.0910
127	4-비페닐카르보닐 클로라이드		422.2006
128	메탄술포닐 클로라이드		320.1184
129	에탄술포닐 클로라이드		334.1332
130	1-프로판술포닐 클로라이드		348.1492
131	이소프로필술포닐 클로라이드		348.1521
132	디메틸술파모일 클로라이드		349.1465

133	1-부탄술포닐 클로라이드		362.1653
134	트리플루오로메탄술포닐 클로라이드		374.0889
135	벤젠술포닐 클로라이드		382.1341
136	2,2,2-트리플루오로에탄술포닐 클로라이드		388.1060
137	2-티오펜술포닐 클로라이드		388.0883
138	3-메틸벤젠술포닐 클로라이드		396.1499
139	알파-톨루엔술포닐 클로라이드		396.1493
140	<i>o</i> -톨루엔술포닐 클로라이드		396.1525
141	<i>p</i> -톨루엔술포닐 클로라이드		396.1475
142	2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드		400.1256

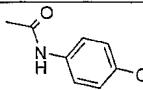
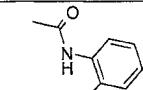
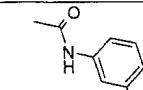
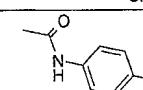
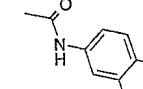
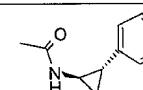
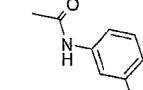
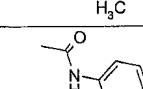
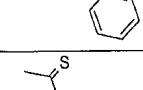
143	3-플루오로벤zen슬포닐 클로라이드		400.1277
144	4-플루오로벤zen슬포닐 클로라이드		400.1235
145	3-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		407.1299
146	4-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		407.1327
147	베타-스티렌슬포닐 클로라이드		408.1498
148	3-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		412.1471
149	4-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		412.1478

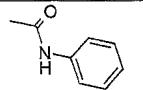
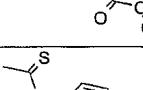
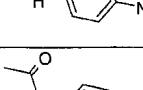
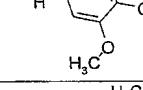
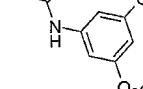
150	2-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		416.0967
151	3-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		416.0960
152	4-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		416.0978
153	1-나프탈렌슬포닐 클로라이드		432.1494
154	2-나프탈렌슬포닐 클로라이드		432.1490
155	2,5- 디메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		442.1533
156	3,4- 디메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		442.1549
157	3- (트리플루오로메틸)벤zen슬포닐 클로라이드		450.1183

158	2- (트리플루오로메틸)벤zen술포닐 클로라이드		450.1194
159	4- (트리플루오로메틸)벤zen술포닐 클로라이드		450.1187
160	2,3- 디클로로벤젠술포닐 클로라이드		450.0583
161	2,4- 디클로로벤젠술포닐 클로라이드		450.0587
162	2,5- 디클로로벤젠술포닐 클로라이드		450.0571
163	2,6- 디클로로벤zen술포닐 클로라이드		450.0598
164	3,4- 디클로로벤zen술포닐 클로라이드		450.0583
165	10- 캄포르술포닐 클로라이드		456.2094

166	4-(트리플루오로메톡시)벤zen술포닐 클로라이드		466.1161
167	메틸 이소시아네이트		299.1630
168	에틸 이소시아네이트		313.1789
169	이소프로필 이소시아네이트		327.1940
170	펜틸 이소시아네이트		355.2246
171	페닐 이소시아네이트		361.1775
172	시클로헥실 이소시아네이트		367.2263
173	벤질 이소시아네이트		375.1959
174	m-톨릴 이소시아네이트		375.1939

175	<i>o</i> -톨릴 이소시아네이트		375.1937
176	<i>p</i> -톨릴 이소시아네이트		375.1939
177	3-파리딜 이소티오시아네이트		378.1530
178	4-시아노페닐 이소시아네이트		386.1752
179	벤조일 이소시아네이트		389.1724
180	(R)-(+)-알파-메틸벤질 이소시아네이트		389.2057
181	2-페닐 에틸이소시아네이트		389.2061
182	2-메톡시페닐 이소시아네이트		391.1881
183	3-메톡시페닐 이소시아네이트		391.1856

184	4-메톡시페닐 이소시아네이트		391.1888
185	2-클로로페닐 이소시아네이트		395.1394
186	3-클로로페닐 이소시아네이트		395.1395
187	4-클로로페닐 이소시아네이트		395.1357
188	3,4-디플루오로페닐 이소시아네이트		397.1572
189	트랜스-2-페닐시클로프로필 이소시아네이트		401.2105
190	3-아세틸페닐 이소시아네이트		403.1882
191	1-나프탈 이소시아네이트		411.1963
192	2-모르폴리노에틸 이소티오시아네이트		414.2108

193	3-카르보메톡시페닐 이소시아네이트		419.1846
194	4-(디메틸아미노) 이소티오시아네이트		420.1989
195	3,4-디메톡시페닐 이소시아네이트		421.1974
196	3,5-디메톡시페닐 이소시아네이트		421.1998
197	4-메틸-1-피페라진카르보닐 클로라이드		368.2194

실시 예 198-270

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 50에 기재된 바와 같이 제조된, 25 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.035 mL, 0.20 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 4시간 동안 주변 온도에서 진탕한 후, 밤새 진탕하였다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예 198-270

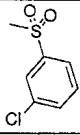
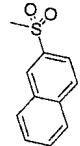
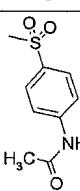
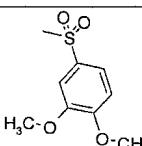
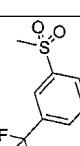
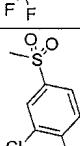
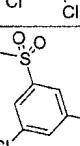
실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
198	부재		246.1712
199	아세틸 클로라이드		288.1845
200	프로피오닐 클로라이드		302.1989
201	시클로프로판카르보닐 클로라이드		314.1982
202	부티릴 클로라이드		316.2153
203	메톡시아세틸 클로라이드		318.1920
204	메틸 클로로티올포르메이트		320.1528
205	시클로펜틸아세틸 클로라이드		356.2448
206	<i>m</i> -톨루오일 클로라이드		364.2139
207	<i>p</i> -톨루오일 클로라이드		364.2139

208	페닐아세틸 클로라이드		364.2135
209	3-플루오로벤조일 클로라이드		368.1854
210	4-플루오로벤조일 클로라이드		368.1859
211	3-시아노벤조일 클로라이드		375.1942
212	히드로신나모일 클로라이드		378.2286
213	2-메톡시벤조일 클로라이드		380.2076
214	3-메톡시벤조일 클로라이드		380.2078
215	p-아니소일 클로라이드		380.2050
216	2-클로로벤조일 클로라이드		384.1574

217	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		351.1942
218	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		351.1934
219	피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드		351.1912
220	트랜스-2-페닐/1- 시클로프로판카르보닐 클로라이드		390.2289
221	3,4- 디메톡시벤조일 클로라이드		410.2179
222	3-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드		418.1834
223	2,4-디클로로벤조일 클로라이드		418.1243
224	메탄술포닐 클로라이드		324.1476
225	에탄술포닐 클로라이드		338.1645
226	1-프로판술포닐 클로라이드		352.1780

227	디메틸술파모일 클로라이드		353.1751
228	1-부탄술포닐 클로라이드		366.1972
229	트리플루오로메탄술포닐 클로라이드		378.1198
230	1-메틸이미다졸-4-술포닐 클로라이드		390.1730
231	2,2,2-트리플루오로메탄술포닐 클로라이드		392.1344
232	3-메틸펜진술포닐 클로라이드		400.1787
233	알파-톨루엔술포닐 클로라이드		400.1801
234	2-플루오로펜진술포닐 클로라이드		404.1536
235	3-플루오로펜진술포닐 클로라이드		404.1560

236	4-플루오로벤zen슬포닐 클로라이드		404.1543
237	3-시아노벤젠슬포닐 클로라이드		411.1613
238	4-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		411.1631
239	베타-스티렌슬포닐 클로라이드		412.1797
240	3-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		416.1752
241	4-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		416.1774
242	2-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		420.1244

243	3-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		420.1227
244	2-나프탈렌슬포닐 클로라이드		436.1782
245	N-아세틸슬파닐릴 클로라이드		443.1829
246	3,4-디메톡시벤젠슬포닐 클로라이드		446.1832
247	3-(트리플루오로메틸) 벤젠슬포닐 클로라이드		454.1510
248	3,4-디클로로벤젠슬포닐 클로라이드		454.0905
249	3,5-디클로로벤젠슬포닐 클로라이드		454.0891
250	메틸 이소시아네이트		303.1942

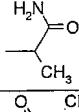
251	에틸 이소시아네이트		317.2078
252	이소프로필 이소시아네이트		331.2234
253	시클로프로필 이소티오시아네이트		345.1847
254	시클로프로필메틸 이소티오시아네이트		359.2050
255	페닐 이소시아네이트		365.2102
256	벤질 이소시아네이트		379.2238
257	<i>m</i> -톨릴 이소시아네이트		379.2245
258	<i>p</i> -톨릴 이소시아네이트		379.2234
259	페닐 이소티오시아네이트		381.1844
260	3-피리딜 이소티오시아네이트		382.1807

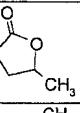
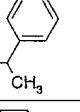
261	3-페닐 이소시아네이트		395.2202
262	4-페닐 이소시아네이트		395.2234
263	3-클로로페닐 이소시아네이트		399.1696
264	1-나프틸 이소시아네이트		415.2243
265	2-모르폴리닐 에틸 이소티오시아네이트		418.2388
266	N,N-디메틸카르바모일 클로라이드		317.2071
267	1-피페리딘카르보닐 클로라이드		357.2418
268	4-모르폴리닐 카르보닐 클로라이드		359.2209
269	4-메틸-1-피페라진카르보닐 클로라이드		372.2527
270	N-메틸-N-페닐카르바모일 클로라이드		379.2267

실시 예 271-306

하기 표의 시약 (0.14 mmol, 1.1 당량)을 DMF (1 mL) 중 1-(2-메틸프로필)-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시 예 9에 기재된 바와 같이 제조된, 32 mg, 0.13 mmol) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 교반 막대를 각 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 밤새 (약 18시간) 주변 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시 예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시 예 271-306

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
271	2-브로모에틸 메틸 에테르		299.1857
272	요오도메탄		255.1599
273	시클로부틸메틸 브로마이드		309.2067
274	2-브로모프로판아미드		312.1841
275	메틸 브로모아세테이트		313.1661
276	요오도에탄		269.1758

277	2-요오도에탄올		285.1724
278	2-브로모-4-히드록시빌레르산 감마-락톤		339.1794
279	1-요오도부탄		297.2073
280	(1-브로모에틸)벤젠		345.2084
281	알파-브로모-m-크실렌		345.2065
282	알파-브로모-0-크실렌		345.2049
283	요오도아세트산		299.1503
284	시클로헥실에틸 브로마이드		351.2532
285	알파-브로모-m-톨루니트릴		356.1871
286	2-클로로벤질 브로마이드		365.1530
287	3-클로로벤질 브로마이드		365.1534
288	2,3-디플루오로벤질 브로마이드		367.1741
289	2,4-디플루오로벤질 브로마이드		367.1734

290	2,6-디플루오로벤질 브로마이드		367.1718
291	3,4-디플루오로벤질 브로마이드		367.1704
292	4-나트로벤질 브로마이드		376.1784
293	2-(브로모메틸)나프탈렌		381.2071
294	1-요오도-3,3,3-트리플루오로프로판		337.1628
295	4-(tert-부틸)벤질 브로마이드		387.2564
296	메틸 3-(브로모메틸)벤조에이트		389.1986
297	2-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드		399.1796
298	3-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드		399.1790
299	2,6-디클로로벤질 브로마이드		399.1157

300	4-브로모메틸비페닐		407.2252
301	브로모디페닐메탄		407.2248
302	3-(트리플루오로메톡시)벤질 브로마이드		415.1747
303	4-(트리플루오로메톡시)벤질 브로마이드		415.1759
304	1-아다만틸 브로모메틸 케톤		417.2643
305	4- (브로모메틸)벤조페논		435.2195
306	2-(브로모아세틸)파리딘 히드로브로마이드		332.1870

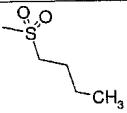
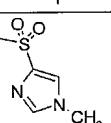
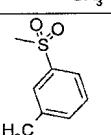
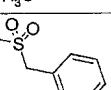
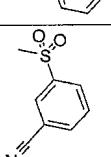
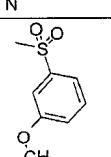
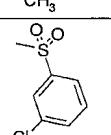
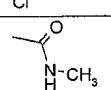
실시예 307-348

클로로포름 (1 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드 (실시예 23에 기재된 바와 같이 제조된, 33 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.070 mL, 0.40 mmol)의 용액을 실시예 23-33에 기재된 절차를 사용하여 하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)으로 처리하였다. 시험관을 마개를 덮고 냄새 주변 온도에서 진탕한 후, 마무리 처리하고 실시예 23-33에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예 307-348

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
307	아세틸 클로라이드		298.1668
308	프로피오닐 클로라이드		312.1841
309	메틸 클로로포르메이트		314.1601
310	부티릴 클로라이드		326.1995
311	시클로부탄카르보닐 클로라이드		338.1966
312	시클로펜틸아세틸 클로라이드		366.2291
313	<i>m</i> -톨루오일 클로라이드		374.2002
314	3-시아노펜조일 클로라이드		385.1764

315	히드로신나모일 클로라이드		388.2147
316	3-메톡시벤조일 클로라이드		390.1935
317	3-클로로벤조일 클로라이드		394.1436
318	4-클로로벤조일 클로라이드		394.1441
319	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		361.1778
320	피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드		361.1762
321	3-디메틸아미노벤조일 클로라이드		403.2254
322	메탄슬포닐 클로라이드		334.1329
323	에탄슬포닐 클로라이드		348.1497
324	1-프로판슬포닐 클로라이드		362.1642

325	1-부탄술포닐 클로라이드		376.1806
326	트리플루오로메탄술포닐 클로라이드		388.1048
327	1-메틸이미다졸-4-술포닐 클로라이드		400.1549
328	3-메틸벤젠술포닐 클로라이드		410.1651
329	알파-톨루엔술포닐 클로라이드		410.1644
330	3-시아노벤젠술포닐 클로라이드		421.1447
331	3-메톡시벤젠술포닐 클로라이드		426.1591
332	3-클로로벤젠술포닐 클로라이드		430.1097
333	메틸 이소시아네이트		313.1771

334	에틸 이소시아네이트		327.1921
335	메틸 이소티오시아네이트		329.1542
336	시클로프로필 이소티오시아네이트		355.1706
337	펜틸 이소시아네이트		369.2397
338	시클로프로필 메틸 이소티오시아네이트		369.1848
339	이소티오시아네이트		381.2404
340	펜질 이소시아네이트		389.2104
341	m-톨릴 이소시아네이트		389.2086
342	페닐 이소티오시아네이트		391.1704
343	시클로헥실 이소티오시아네이트		397.2166

345	3-페록시페닐 이소시아네이트		405.2052
346	트랜스-2-페닐시클로프로필 이소시아네이트		415.2250
347	4-모르폴리닐 카르보닐 클로라이드		369.2028
348	N-메틸-N-페닐카르보일 클로라이드		389.2051

실시 예 349-453

파트 A

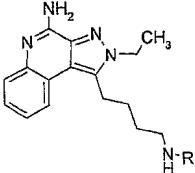
2-[4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]이소인돌-1,3-디온 (실시 예 22에 기재된 바와 같이 제조된, 7.10 g, 17.2 mmol), 히드라진 수화물 (4.20 mL, 85.9 mmol) 및 에탄올 (213 mL)을 합하고 환류에서 30분 동안 가열하였다. 용액을 주변 온도로 냉각시킨 후, 0°C로 냉각시켰다. 용액으로부터 백색 고체가 침전하였고, 여과에 의해 단

리하고 에탄올로 세척하였다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카, 클로로포름 중 10%-75% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 4.25 g의 1-(4-아미노부틸)-2-에틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 수득하였다.

파트 B

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-에틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (28 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.15 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 시험관을 밤새 실온에서 진탕한 후, 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하였다. 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시 예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

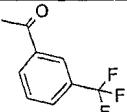
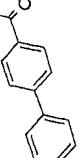
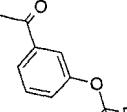
실시 예 349-453

			
실시 예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
349	부재	-H	284.1877
350	아세틸 클로라이드		326.1978
351	프로피오닐 클로라이드		340.2140
352	메틸 클로로포르메이트		342.1937
353	시클로프로판카르보닐 클로라이드		352.2149
354	부티릴 클로라이드		354.2276
355	메톡시아세틸 클로라이드		356.2112
356	시클로부탄카르보닐 클로라이드		366.2305
357	피발로일 클로라이드		368.2444

358	3-프로일 클로라이드		378.1927
359	헥사노일 클로라이드		382.2627
360	벤조일 클로라이드		388.2150
361	시클로헥산카르보닐 클로라이드		394.2607
362	<i>m</i> -톨루오일 클로라이드		402.2298
363	<i>p</i> -톨루오일 클로라이드		402.2291
364	페닐아세틸 클로라이드		402.2286
365	4-시아노벤조일 클로라이드		413.2110
366	3-시아노벤조일 클로라이드		413.2065

367	신나모일 클로라이드		414.2303
368	히드로신나모일 클로라이드		416.2462
369	2-메톡시벤조일 클로라이드		418.2260
370	3-메톡시벤조일 클로라이드		418.2227
371	벤질 클로로포르메이트		418.2251
372	p-아니소일 클로라이드		418.2253
373	2-클로로벤조일 클로라이드		422.1730
374	3-클로로벤조일 클로라이드		422.1746

375	4-클로로벤조일 클로라이드		422.1752
376	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		389.2069
377	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		389.2081
378	피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드		389.2097
379	트랜스-2-페닐-1- 시클로프로판카르보닐 클로라이드		428.2440
380	3-디메틸아미노벤조일 클로라이드		431.2560
381	2-나프토일 클로라이드		438.2295
382	3,4-디메톡시벤조일 클로라이드		448.2343

383	3-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드		456.2019
384	4-비페닐카르보닐 클로라이드		464.2492
385	3-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드		472.1953
386	메탄솔포닐 클로라이드		362.1651
387	에탄솔포닐 클로라이드		376.1832
388	1-프로판솔포닐 클로라이드		390.1955
389	이소프로필솔포닐 클로라이드		390.1954
390	디메틸솔파모일 클로라이드		391.1898
391	1-부탄솔포닐 클로라이드		404.2154
392	트리플루오로메탄솔포닐 클로라이드		416.1362

393	벤젠슬포닐 클로라이드		424.1826
394	1-메틸이미다졸-4-슬포닐 클로라이드		428.1883
395	2,2,2-트리플루오로에탄슬포닐 클로라이드		430.1515
396	3-메틸벤젠슬포닐 클로라이드		438.1981
397	알파-톨루엔슬포닐 클로라이드		438.1944
398	p-톨루엔슬포닐 클로라이드		438.2003
399	3-플루오로벤젠슬포닐 클로라이드		442.1712
400	4-플루오로벤젠슬포닐 클로라이드		442.1740
401	3-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		449.1736

402	4-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		449.1800
403	베타-스티렌슬포닐 클로라이드		450.1969
404	3-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		454.1942
405	4-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		454.1910
406	2-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		458.1417
407	3-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		458.1423
408	4-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		458.1418

409	2-나프탈렌술포닐 클로라이드		474.1969
410	3,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드		492.1036
411	10-캄포르술포닐 클로라이드		498.2510
412	3-(트리플루오로메톡시) 벤젠술포닐 클로라이드		508.1635
413	메틸 이소시아네이트		341.2076
414	에틸 이소시아네이트		355.2278
415	메틸이소티오시아네이트		357.1883
416	이소프로필 이소시아네이트		369.2388
417	에틸 이소티오시아네이트		371.2035
418	시클로프로필 이소티오시아네이트		383.2018

419	이소프로필 이소티오시아네이트		385.2171
420	펜틸 이소시아네이트		397.2738
421	시클로프로필 이소시아네이트		397.2174
422	이소부틸 이소시아네이트		399.2336
423	페닐 이소시아네이트		403.2256
424	시클로헥실 이소시아네이트		409.2725
425	벤질 이소시아네이트		417.2388
426	m-톨릴 이소시아네이트		417.2409
427	o-톨릴 이소시아네이트		417.2403
428	p-톨릴 이소시아네이트		417.2428

429	페닐 이소티오시아네이트		419.2035
430	3-피리딜 이소티오시아네이트		420.1951
431	벤조일 이소티오시아네이트		431.2180
432	2-페닐에틸 이소티오시아네이트		431.2529
433	2-메톡시페닐 이소티오시아네이트		433.2350
434	3-메톡시페닐 이소티오시아네이트		433.2338
435	3-메톡시페닐 이소티오시아네이트		433.2359
436	2-(티엔-2-일)에틸 이소티오시아네이트		437.2132
437	2-클로로페닐 이소티오시아네이트		437.1870

438	3-클로로페닐 이소티오시아네이트		437.187O
439	4-클로로페닐 이소티오시아네이트		437.189G
440	3,4-디플루오로페닐 이소티오시아네이트		439.2064-
441	트랜스-2-페닐시클로프로필 이소티오시아네이트		443.2563
442	3-시아노페닐 이소티오시아네이트		444.1997
443	3-아세틸페닐 이소티오시아네이트		445.2336
444	모르폴리노에틸 이소티오시아네이트		456.2535
445	3-카르보메톡시페닐 이소티오시아네이트		461.2263
446	4-(디 메틸아미노)페닐 이소티오시아네이트		462.2433

447	N,N-디메틸카르바모일 클로라이드		355.2226
448	디메틸티오카르바모일 클로라이드		371.2020
449	1-피페리딘카르보닐 클로라이드		395.2556
450	2-옥소-1-이미다졸리딘카르보닐 클로라이드		396.2154
451	4-메틸-1-페라진카르보닐 클로라이드		410.2647
452	N-메틸-N-페닐카르바모일 클로라이드		417.2386
453	N-메틸-N-페널티오카르바모일 클로라이드		433.2192

실시예 454-488

파트 A

에틸 5-(4-클로로부틸)-1-메틸-1H-페라졸-3-카르복실레이트를 실시예 19의 파트 A에 기재된 절차에 따라 에틸히드라진 옥살레이트 대신 메틸 히드라진 (19.0 mL, 357 mmol)을 사용하여 6-클로로-2-헥사논 (50.0 g, 357 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (48.4 mL, 357 mmol)로부터 제조하였다. 에틸 5-(4-클로로부틸)-1-메틸-1H-페라졸-3-카르복실레이트를 어두운색 오일로서 단리하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 B

파트 A의 물질을 실시예 19의 파트 B에 사용된 절차에 따라 에틸 5-[4-(아세틸옥시)부틸]-1-메틸-1H-페라졸-3-카르복실레이트로 전환시켰다. 조 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 C

메탄올 (175 mL) 중 파트 B의 물질의 용액을 실시예 1-4의 파트 D에 기재된 방법의 변형에 따라 수산화암모늄 (250 mL)으로 처리하였다. 반응물을 밤새 125°C에서 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 메탄올 및 물을 감압 하에 제거하였다. 아세토니트릴을 첨가하고, 혼합물을 실리카겔의 플러그 (클로로포름 중 20% 메탄올로 용리함)를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 5-(4-히드록시부틸)-1-메틸-1H-페라졸-3-카르복사미드를 수득하여, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 D

실시예 1-4의 파트 E에 기재된 방법의 변형을 사용하여 5-(4-히드록시부틸)-1-메틸-1H-페라졸-3-카르복사미드 (42.9 g, 218 mmol)를 인 옥시클로라이드 (130 mL)로 처리하였다. 반응물을 2시간 동안 90°C에서 가열한 후 0°C로 냉각시키고 얼음물에 부었다. 2 N 수성 탄산나트륨 및 50% 수성 수산화나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 12로 조정하였다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 합하고 실리카겔 층 (먼저 클로로포름으로, 이어서 에틸 아세테이트로 용리함)을 통해 통과시켜 23.0 g의 5-(4-클로로부틸)-1-메틸-1H-페라졸-3-카르보니트릴을 어두운색 오일로서 제공하고, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 E

실시예 19의 파트 E에 기재된 방법의 변형을 사용하여 파트 D의 물질 (23.0 g)을 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴로 전환시켰다. 반응물을 1일 동안 교반한 후, 중아황산나트륨의 수용액을 첨가하여 과량의 브롬을 켄칭시켰다. 반응물을 실시예 19의 파트 E에 기재된 바와 같이 마무리 처리하되, 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 실리카겔의 플러그 (1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)를 통해 통과시켰다. 여액을 농축시키고, 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 10-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 7.3 g의 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 투명한 오일로서 수득하였다.

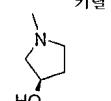
파트 F

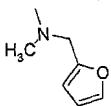
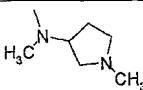
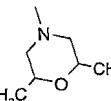
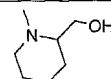
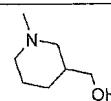
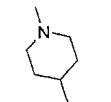
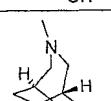
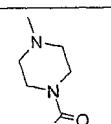
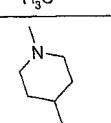
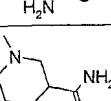
2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (9.20 g, 53.0 mmol), 인산칼륨 (28.0 g, 133 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) 클로로포름 부가물 (685 mg, 0.662 mmol) 및 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (428 mg, 0.795 mmol)를 툴루엔 (165 mL) 중 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (7.30 g, 26.5 mmol) 및 분말화 분자체 (1 g)의 혼합물에 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물을 통해 베블링시킨 후, 반응물을 110°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실리카겔 (3:2 클로로포름/메탄올로 용리함)의 충을 통해 여과하였다. 여액을 갑암 하에 농축시키고, 에탄올 (130 mL)에 용해시켰다. 염화수소 (20 mL, 에탄올 중 4 M 용액)을 용액에 첨가하고, 반응물을 환류에서 2시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 반응물을 실시예 19의 파트 F에 기재된 바와 같이 마무리 처리하였다. HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피로 정제한 후, 고체를 아세토니트릴 중에서 교반하고 여과하여 1.0 g의 1-(4-클로로부틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공하고, 다음 단계에 사용하였다. 여액을 농축시켜 4.0 g의 생성물을 추가로 제공하였다.

파트 G

DMF (1 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (29 mg, 0.10 mmol) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 하기 표의 시약 (0.15 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 100°C에서 약 22시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예 454-488

			
실시 예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
454	부재		289.1205
455	피페리딘		338.2332
456	(R)-3-히드록시피페리딘		340.2130
457	모르폴린		340.2120
458	티아졸리딘		342.1721
459	1-메틸피페라진		353.2425
460	4-히드록시피페리딘		354.2310
461	3-히드록시피페리딘		354.2268
462	티오모르폴린		356.1884

463	N-메틸푸르푸릴아민		364.2134
464	N,N'-디메틸-3-아미노피롤리딘		367.2619
465	2,6-디메틸모르폴린		368.2448
466	2-피페리딘메탄올		368.2426
467	3-(하드록시메틸)피페리딘		368.2443
468	4-(하드록시메틸)피페리딘		368.2437
469	3-아자비시클로[3.2.2]노난		378.2622
470	1-아세틸피페라진		381.2406
471	이소니페코트아미드		381.2375
472	니페코트아미드		381.2426

473	1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘		381.2733
474	나페코트산		382.2213
475	N-(2-히드록시메틸)피페라진		383.2571
476	1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린		386.2333
477	2-(2-메틸아미노에틸)피리딘		389.2438
478	N-(2-피페리딜메틸)디메틸아민		395.2915
479	4-(1-피롤리디닐)-피페리딘		407.2894
480	1-(2-에톡시에틸)피페라진		411.2862

481	1-페닐 피페라진		415.2572
482	1-(2-피리딜)피페라진		416.2568
483	4-벤질 피페리딘		428.2816
484	1-(2-푸로일)피페라진		433.2371
485	2-피페리딘-1-일 메틸-피페리딘		435.3229
486	N,N-디에틸니페코트아미드		437.3021
487	N-이소프로필-1-피페라진아세트아미드		438.3000
488	1-신나밀 피페라진		455.2915

실시예 489-518

파트 A

칼륨 프탈이미드 (4.90 mg, 26.4 mmol), 요오드화나트륨 (495 mg, 3.30 mmol) 및 DMF (22 mL)를 1-(4-클로로부틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (4.00 g, 13.2 mmol, 실시예 454-489의 파트 A-F에 기재된 바와 같이 제조된)에 첨가하고, 반응물을 90°C에서 2시간 동안 질소 분위기 하에 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 물 (100 mL)을 첨가하였고, 침전물이 형성되었고 여과에 의해 단리하여 3.7 g의 2-[4-(4-아미노-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 수득하여, 다음 단계에 사용하였다.

파트 B

에탄올 (111 mL) 중 파트 A의 물질 (3.7 g, 8.9 mmol) 및 히드라진 수화물 (2.15 mL, 44.5 mmol)의 용액을 환류에서 30분 동안 가열한 후, 0°C로 냉각시켰고, 백색 고체가 형성되었다. 고체를 단리하고 에탄올로 세척하였다. 고체를 다른 실험으로부터의 일부 물질과 합하고, HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 5-50% CMA를

사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 농축시키고, 아세토니트릴과 함께 연마하여 고체를 수득하고, 이를 여과에 의해 단리하여 880 mg의 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황갈색 분말로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (dd, J= 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (td, J= 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (td, J= 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.23 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.49 (m, 2H);

MS (APCI) m/z 270 (M + H)⁺.

파트 C

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (27 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.033 mL, 0.20 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 밤새 실온에서 진탕한 후, 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하였다. 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시 예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시 예 489-518

실시 예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
489	부재	H	270.1720
490	아세틸 클로라이드		312.1822
491	프로피오닐 클로라이드		326.1971
492	시클로프로판카르보닐 클로라이드		338.1985
493	부티릴 클로라이드		340.2134
494	시클로부탄카르보닐 클로라이드		352.2128

495	3-클로로벤조일 클로라이드		408.1593
496	4-클로로벤조일 클로라이드		408.1610
497	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		375.1924
498	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		375.1945
499	메탄슬포닐 클로라이드		348.1503
500	에탄슬포닐 클로라이드		362.1656
501	1-프로판슬포닐 클로라이드		376.1838
502	1-부탄슬포닐 클로라이드		390.1973
503	트리플루오로메탄슬포닐 클로라이드		402.1238
504	벤젠슬포닐 클로라이드		410.1693

505	3-플루오로벤zen슬포닐 클로라이드		428.1566
506	3-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		435.1588
507	3-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		444.1227
508	메틸 이소시아네이트		327.1951
509	에틸 이소시아네이트		341.2088
510	이소프로필 이소시아네이트		355.2279
511	펜틸 이소시아네이트		383.2570
512	페닐 이소시아네이트		389.2083
513	시클로헥실 이소시아네이트		395.2576

514	벤질 이소시아네이트		403.2261
515	2-페닐에틸 이소시아네이트		417.2420
516	N,N-디메틸카르바모일 클로라이드		341.2114
517	4-모르폴리닐카르보닐 클로라이드		383.2235
518	4-메틸-1- 피페라진카르보닐 클로라이드		396.2516

실시예 519-572

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 비스-트리플루오로아세트산염 (50 mg, 0.10 mmol, 실시예 51에 기재된 바와 같

이 제조된) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.070 mL, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 밤새 실온에서 진탕한 후, 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하였다. 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예 519-572

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
519	부재	H	274.2038
520	아세틸 클로라이드		316.2154
521	프로피오닐 클로라이드		330.2310
522	시클로프로판카르보닐 클로라이드		342.2291
523	부티릴 클로라이드		344.2472
524	벤조일 클로라이드		378.2303
525	시클로펜틸아세틸 클로라이드		384.2774
526	시클로헥산카르보닐 클로라이드		384.2748
527	페닐아세틸 클로라이드		392.2445
528	3-플루오로벤조일 클로라이드		396.2219

529	4-플루오로벤조일 클로라이드		396.2224
530	4-시아노벤조일 클로라이드		403.2255
531	3-시아노벤조일 클로라이드		403.2243
532	3-메톡시벤조일 클로라이드		408.2416
533	3-클로로벤조일 클로라이드		412.1931
534	4-클로로벤조일 클로라이드		412.1929
535	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		379.2278
536	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		379.2258
537	피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드		379.2265

538	메탄슬포닐 클로라이드		352.1819
539	에탄슬포닐 클로라이드		366.1990
540	1-프로판슬포닐 클로라이드		380.2133
541	이소프로필 슬포닐 클로라이드		380.2134
542	디메틸슬파모일 클로라이드		381.2080
543	1-부탄슬파모일 클로라이드		394.2316
544	트리플루오로메탄슬포닐 클로라이드		406.1540
545	벤젠슬포닐 클로라이드		414.1985
546	1-메틸이미다졸-4-슬포닐 클로라이드		418.2029
547	3-메틸벤젠슬포닐 클로라이드		428.2123

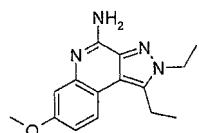
548	3-플루오로벤zen솔포닐 클로라이드		432.1890
549	4-시아노벤젠솔포닐 클로라이드		439.1953
550	3- 메톡시벤젠솔포닐 클로라이드		444.2095
551	3-클로로벤젠솔포닐 클로라이드		448.1604
552	4-클로로벤젠솔포닐 클로라이드		448.1575
553	메틸 이소시아네이트		331.2267
554	에틸 이소시아네이트		345.2419
555	이소프로필 이소시아네이트		359.2592
556	펜틸 이소시아네이트		387.2903

557	페닐 이소시아네이트		393.2431
558	시클로헥실 이소시아네이트		399.2892
559	벤질 이소시아네이트		407.2554
560	<i>m</i> -톨릴 이소시아네이트		407.2596
561	3-파리딜 이소티오시아네이트		410.2142
562	2-페닐에틸 이소시아네이트		421.2730
563	2-메톡시페닐 이소시아네이트		423.2517
564	3-메톡시페닐 이소시아네이트		423.2527
565	4-메톡시페닐 이소시아네이트		423.2525

566	2-클로로페닐 이소시아네이트		427.2018
567	3-클로로페닐 이소시아네이트		427.2028
568	3,4-디플루오로페닐 이소시아네이트		429.2248
569	N,N-디메틸카르바모일 클로라이드		345.2408
570	4-모르폴리닐카르보닐 클로라이드		387.2500
571	4-메틸-1- 피페라진카르보닐 클로라이드		400.2845
572	N-메틸-N- 페닐카르바모일 클로라이드		407.2571

실시예 573

1,2-디에틸-7-메톡시-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

-78°C에서 테트라하יד로푸란 (20 mL) 중 N-(2-브로모-5-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로판아미드 (2.82 g, 9.85 mmol)의 교반 용액에 헥산 중 n-부틸리튬의 용액 (2.5 M, 8.30 mL, 20.7 mmol)을 서서히 첨가하였다. 용액을 30분 동안 -40°C 조에서 교반한 후, 다시 -78°C로 냉각시켰다. 트리이소프로필 보레이트 (6.82 mL, 29.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 -40°C에서 교반한 후, 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄을 첨가하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하고, 헥산과 함께 연마하였다. 헥산을 따라내고, 잔사를 메탄올/물 중에서 교반하여 백색 고체를 침전시키고, 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 건조시켜 1.36 g의 2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-4-메톡시페닐보론산을 수득하였다, m.p. 256-257°C. 상기 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 B

1-프로판올 (25 mL) 중 4-브로모-1,5-디에틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 11의 파트 E에 기재된 바와 같이 제조됨, 1.12 g, 4.91 mmol) 및 2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-4-메톡시페닐보론산 (1.36 g, 5.40 mmol)의 혼합물이 존재하는 50 mL 둥근 바닥 플라스크를 배기시키고 질소로 역충전시켰다. 플라스크에 트리페닐포스핀 (38.6 mg, 0.147 mmol), 2M 수성 탄산나트륨 (7.4 mL), 물 (5 mL) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (11 mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 황색 혼탁액을 100°C에서 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하고, 1-프로판올을 감압 하에 제거하였다. 물층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 2 M 수성 탄산나트륨 (50 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 조

생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트를 사용한 구배 용리)로 정제하여 0.54 g의 N-[2-(3-시아노-1,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-5-메톡시페닐]-2,2-디메틸프로판아미드를 무색 액체로서 제공하였다.

MS (ESI) m/z 355.28 ($M+H$)⁺

파트 C

에탄올 중 나트륨 에톡시드의 용액 (21 중량%, 2.29 mL, 13.9 mmol)을 에탄올 (10 mL) 중 N-[2-(3-시아노-1,5-디에틸-1H-피라졸-4-일)-5-메톡시페닐]-2,2-디메틸프로판아미드 (0.5 g, 1.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 환류에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 갑압 하에 농축시켰다. 생성되는 잔사를 물과 함께 연마하여 고체를 제공하고, 이를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 건조시켰다. 상기 물질을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 0-20% CMA를 사용하는 구배 용리) 상의 크로마토그래피로 정제한 후 아세토니트릴로부터 결정화시켜 0.23 g의 1,2-디에틸-7-메톡시-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 베이지색 침상물로서 수득하였다, mp 210-211°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.8 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.0 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J= 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.40 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.21 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 1.46 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J= 7.5 Hz, 3H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 151.4, 145.6, 137.9, 135.3, 122.8, 116.8, 113.6, 110.6, 108.7, 55.3, 44.7, 18.6, 16.4, 13.6;

MS(ESI) m/z 271.2 ($M+H$)⁺;

C₁₅H₁₈N₄O에 대한 분석

계산치: C, 66.65; H, 6.71; N, 20.73.

측정치: C, 66.27; H, 6.59; N, 20.72.

실시예 574

2-에틸-7-메톡시-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

실시예 573의 파트 B에 기재된 방법에 대한 변형을 사용하여, 4-브로모-1-에틸-5-(2-페닐에틸)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (실시예 41의 파트 E에 기재된 바와 같이 제조된, 10.3 g, 33.9 mmol)을 2-[(2,2-디메틸프로파노일)아미노]-4-메톡시페닐보론산 (실시예 573의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된, 15.3 g, 60.9 mmol)과 커플링시켰다. 반응물을 마무리 처리하고, 실시예 573의 파트 B에 기재된 바와 같이 정제하여 1.7 g의 N-{2-[3-시아노-1-에틸-5-(2-페닐에틸)-1H-피라졸-4-일]-5-메톡시페닐}-2,2-디메틸프로판아미드를 무색 액체로서 수득하였다.

MS (ESI) m/z 431.17 ($M+H$)⁺.

파트 B

실시예 573의 파트 C에 기재된 방법의 변형을 사용하여 파트 A의 물질을 2-에틸-7-메톡시-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민으로 전환시켰다. 조생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름 중 0~30% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제한 후 아세토니트릴로부터 결정화시켜 0.57 g의 2-에틸-7-메톡시-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 회백색 고체로서 수득하였다, mp 162~163°C.

MS (ESI) m/z 347.32 ($M + H$)⁺;

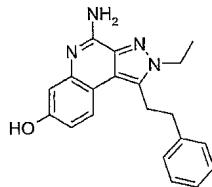
$C_{21}H_{22}N_4O$ 에 대한 분석

계산치: C, 72.81; H, 6.40; N, 16.17.

측정치: C, 72.60; H, 6.53; N, 16.32.

실시예 575

4-아미노-2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-올 히드로클로라이드



2-에틸-7-메톡시-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (0.37 g, 1.07 mmol)을 비등 피리디늄 클로라이드 (3.70 g, 32.0 mmol)에 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 얼음물과 함께 연마하고, 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켜 0.38 g의 4-아미노-2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-올 히드로클로라이드를 연회색 고체로서 수득하였다, mp > 300°C.

MS (ESI) m/z 333.31 ($M + H$)⁺;

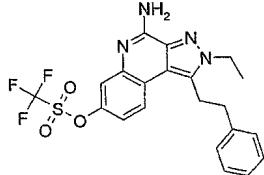
$C_{20}H_{20}N_4O \cdot 1.1 HCl \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 63.72; H, 5.78; N, 14.86; Cl, 10.34.

측정치: C, 63.75; H, 5.96; N, 15.10; Cl, 10.61.

실시예 576

4-아미노-2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트



N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰아미드 (0.187 g, 0.447 mmol)를 DMF (5 mL) 중 4-아미노-2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-올 히드로클로라이드 (0.15 g, 0.41 mmol) 및 트리에틸아민 (0.280 mL, 2.03

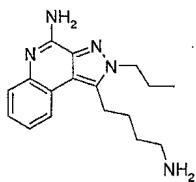
mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 6시간 후, 물 (25 mL)을 첨가하였고, 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 건조시켜 0.175 g의 4-아미노-2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-일 트리플루오로메탄솔포네이트를 백색 분말로서 수득하였다, mp 178-179°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.09 (s, 2H), 4.18 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

MS (APCI) m/z 465.13 (M+ H)⁺.

실시예 577

1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

DMF (30 mL) 중 칼륨 프탈아미드 (6.61 g, 35.7 mmol), 요오드화나트륨 (0.669 g, 4.46 mmol) 및 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 46에 기재된 바와 같이 제조된, 5.65 g, 17.8 mmol)의 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 냉각시킨 후, 엘음물 (300 mL)로 희석하고 10분 동안 교반하였다. 고체가 형성되었고, 이를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 7.14 g의 2-[4-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 황갈색 고체로서 수득하였다, mp 204-206°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.70 (m, 5H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.37 (br s, 2H), 4.30 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.77 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 6H), 0.98 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

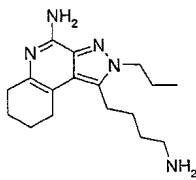
파트 B

에탄올 (400 mL) 중 2-[4-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (7.21 g, 16.9 mmol) 및 헤드라진 수화물 (4.22 g, 84.3 mmol)의 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 생성되는 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 3.52 g의 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황색 고체로서 수득하였다, mp 137-139°C.

MS (APCI) m/z 298.2 (M+ H)⁺.

실시예 578

1-(4-아미노부틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



트리플루오로아세트산 (20 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (2.40 g, 8.06 mmol)의 용액을 백금(IV) 산화물로 처리하였다. 혼합물을 파르 장치 상에서 50 psi (3.5×10^5 Pa)에서 1일 동안 수소화한 후, 클로로포름 (50 mL) 및 메탄올 (25 mL)로 희석하였다. 혼합물을 CELITE 필터제를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류하는 트리플루오로아세트산 중 6.0 g의 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 비스-트리플루오로아세트산염을 황색 액체로서 수득하였다.

MS (APCI) m/z 302.3 ($M + H$)⁺.

실시예 579-581

파트 A

물 중 6 M HCl (40 mL) 중 1-부틸-2-t-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 43에 기재된 바와 같이 제조된, 1.43 g, 4.60 mmol)의 용액을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하여 1-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드를 수득하고, 과도하게 건조시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. 별법으로, 생성물을 진공 오븐 내에서 95°C에서 건조시킬 수 있다.

$C_{14}H_{16}N_4 \cdot 0.8HCl$ 에 대한 분석

계산치: C, 56.31; H, 5.67; N, 18.76.

측정치: C, 56.64; H, 5.10; N, 18.68.

파트 B

메탄올 중 1-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드 (1 당량, 0.06 M), 나트륨 t-부톡시드 (3 당량) 및 하기 표의 알킬 요오다이드 (3 당량)의 용액을 환류에서 1-4일 동안 가열하였다. 필요한 경우 추가의 알킬 요오다이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 조생성물을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 실시예 579에서, 생성물을 또한 메탄올/물로부터 침전시켜 정제하였다. 실시예 580 및 581에서, 생성물을 또한 역상 크로마토그래피 (0.5% 포름산을 함유하는 물 중 아세토니트릴을 사용하는 구배 용리)로 정제하였다. 모든 실시예에서, 최종 생성물을 90°C에서 진공 하에 건조시켰다.

실시예 579: 1,2-디부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 수득하였다, mp 143.0–145.0°C.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (dd, J= 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (td, J= 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (td, J= 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 4.36 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.23 (t, J= 8.1 Hz, 2H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.69–1.63 (m, 2H), 1.48 (육중선, J= 7.5 Hz, 2H), 1.36 (육중선, J= 7.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 0.93 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 297 ($M + H$)⁺;

$C_{18}H_{24}N_4$ 에 대한 분석

계산치: C, 72.94; H, 8.16; N, 18.90.

측정치: C, 72.70; H, 8.08; N, 19.05.

실시예 580: 1-부틸-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 포름산염을 백색 분말로서 수득하였다, mp 164–166°C.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 0.8H), 7.90–7.89 (m, 1H), 7.50–7.49 (m, 1H), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.23–7.21 (m, 1H), 6.83 (br s, 2H), 4.34 (t, J= 7 Hz, 2H), 3.23 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.95 (육중선, J= 7.3 Hz, 2H), 1.67 (오중선, J= 7.9 Hz, 2H), 1.46 (육중선, J= 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 0.92 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

¹³C NMR (175 MHz, DMSO) δ 163.34, 150.49, 143.04, 137.98, 135.33, 125.69, 125.12, 121.74, 121.65, 119.48, 116.25, 50.76, 30.62, 24.57, 23.53, 21.83, 13.66, 10.89;

MS (APCI) m/z 283 (M + H)⁺;

C₁₇H₂₂N₄·1.0 CH₂O₂·0.2 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 65.12; H, 7.41; N, 16.87.

측정치: C, 64.73; H, 7.53; N, 16.92.

실시예 581: 1-부틸-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 포름산염을 백색 분말로서 수득하였다, mp 202–203°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 0.8H), 7.92 (dd, J= 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (td, J= 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (td, J= 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.83 (br s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.23 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.67 (오중선, J= 7.9 Hz, 2H), 1.46 (육중선, J= 7.5 Hz, 2H), 0.94 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 163.29, 150.38, 142.94, 138.15, 134.96, 125.70, 125.05, 121.73, 121.54, 119.39, 116.46, 37.23, 30.10, 24.67, 21.76, 13.62;

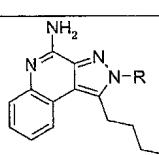
MS (APCI) m/z 255 (M + H)⁺;

C₁₅H₁₈N₄·0.8 CH₂O₂·0.02 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 65.10; H, 6.79; N, 19.22.

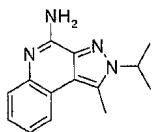
측정치: C, 64.75; H, 6.74; N, 19.22.

실시예 579–581

		
실시예	파트 B에서의 알킬화제	R
579	1-요오도부탄	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
580	1-요오도프로판	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
581	요오도메탄	-CH ₃

실시예 582

2-이소프로필-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

아세트산 중 무수 브롬화수소 (10 mL) 중 2-벤질-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 36에 기재된 바와 같이 제조된, 0.8821 g, 3.06 mmol)의 용액이 존재하는 폴리(테트라플루오로에틸렌)-라이닝된 스틸 압력 용기를 140°C 오븐 내에서 17시간 동안 가열하였다. 용기를 실온으로 냉각시켰다. 고체가 형성되었고, 여과에 의해 단리하고 물로 세척하여 1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 수득하고, 다음 단계에 사용하였다.

파트 B

실시예 579-581의 파트 B에 기재된 일반적인 방법을 사용하여 알킬 요오다이드로서 2-요오도프로판을 사용하여 파트 A의 물질을 2-이소프로필-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민으로 전환시켰다. 실시예 579에 기재된 정제 방법을 사용하여 0.0398 g의 2-이소프로필-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 제공하였다, mp 221.0-222.0°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (dd, J= 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (td, J= 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (td, J= 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.52 (br s, 2H), 4.94 (칠중선, J= 6.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.53 (d, J= 6.6 Hz, 6H);

MS (APCI) m/z 241 (M + H)⁺;

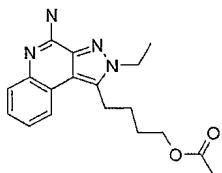
C₁₄H₁₆N₄·0.15 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 69.21; H, 6.76; N, 23.06.

측정치: C, 68.81; H, 6.60; N, 22.85.

실시예 583

4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸 아세테이트



1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (3.8 g, 12.5 mmol, 실시예 19에 기재된 바와 같이 제조된)을 아세트산칼륨 (3.68 g, 37.5 mmol), 요오드화나트륨 (470 mg, 3.12 mmol) 및 DMF (21 mL)와 합하였다. 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, 20분 동안 교반한 후, 여과하여 흑색 고체를 제거하였다. 여액을 1주 동안 정지시키고, 이때 결정이 형성되었다. 결정을 여과에 의해 단리하고, HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (25+ M 카트리지, 100:0 내지 70:30 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제한 후 아세토니트릴로부터 재결정화하여 55 mg의 4-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸 아세테이트를 황갈색 결정질 고체로서 제공하였다, mp 128-129°C.

MS (APCI) m/z 327 (M + H)⁺;

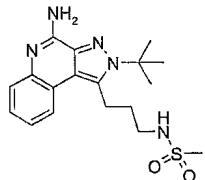
$C_{18}H_{22}N_4O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.24; H, 6.79; N, 17.17.

측정치: C, 66.01; H, 6.89; N, 17.24.

실시예 584

N-[3-(4-아미노-2-t-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드



파트 A

질소 분위기 하에, 나트륨 t-부톡시드 (88.45 g, 0.920 mol) 및 에탄올 (625 mL)의 혼합물을 5분 동안 교반한 후 0°C로 냉각시켰다. 최소량의 에탄올 중 디에틸 옥살레이트 (119 mL, 0.877 mol) 및 6-클로로-2-펜타논 (100 mL, 0.877 mol)의 용액을 첨가하였고, 침전물이 즉시 형성되었다. 반응물을 5분 동안 교반한 후, 아세트산 (438 mL, 2 M)을 첨가하고 용액을 수득하였다. 아세트산칼륨 (129.0 g, 1.314 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3분 동안 교반하였고, 이때 응고되었다. t-부틸히드라진 옥살레이트 히드로클로라이드 (120.1 g, 0.964 mol)를 첨가하였다. 반응물을 교반하면서 밤새 주변 온도로 가온시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 및 물에 희석시키고, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 11로 조정하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고; 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 에틸 1-t-부틸-5-(3-클로로프로필)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 제공하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다.

파트 B

파트 A의 물질을 6 M 수산화나트륨 (292 mL) 및 에탄올 (219 mL)과 합하고, 주변 온도에서 4시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물에 용해시켰다. 용액을 디에틸 에테르 (2 x 100 mL)로 추출한 후, 3 N 염산으로 pH 4로 산성화시켰다. 침전물이 형성되었고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후 여과하였다. 단리된 고체를 물로 세척한 후 48시간 동안 공기 건조시켜 65.9 g의 1-t-부틸-5-(3-클로로프로필)-1H-피라졸-3-카르복실산을 황갈색 고체로서 제공하였다.

파트 C

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (8.63 g, 45.0 mmol)를 DMF (70 mL) 중 파트 B의 물질(10 g, 40.9 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (6.08 g, 45.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 후 0°C로 냉각시켰다. 수산화암모늄 (8.1 mL, 15 M, 123 mmol)을 첨가하고, 용액을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석한 후 디에틸 에테르 (4 x 150 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 1-t-부틸-5-(3-클로로프로필)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 갈색 오일로서 제공하였다.

파트 D

파트 C의 물질, 트리에틸아민 (17.1 mL, 123 mmol) 및 디클로로메탄 (136 mL)을 합한 후 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물 (6.3 mL, 45 mmol)을 1분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후 포화 염화암모늄 용액 (30 mL)으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켜 1-t-부틸-5-(3-클로로프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하였다.

파트 E

브롬 (2.5 mL, 49 mmol)을 단일 부분으로 파트 D의 물질, 아세트산칼륨 (8.0 g, 82 mmol) 및 아세트산 (82 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 중아황산나트륨으로 켄칭시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 및 물로 희석하고, 혼합물을 수성 탄산나트륨으로 pH 11로 조정하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켜 흑색 오일을 제공하였다. 오일을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 7:3 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 7.5 g의 어두운 황색 오일을 제공하였다. NMR로 분석하면 오일이 4-브로모-1-t-부틸-5-(3-클로로프로필)-1H-파라졸-3-카르보니트릴 및 출발 물질을 약 9:1 비로 함유한 것을 나타내었다.

파트 F

2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (8.5 g, 49.2 mmol), 인산칼륨 (15.6 g, 73.8 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물 (563 mg, 0.615 mmol) 및 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (397 mg, 0.738 mmol)를 분말화 분자체 (1 g)를 함유하는 툴루엔 (153 mL) 중 파트 E의 물질의 용액에 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물 통해 버블링시킨 후, 반응물을 110°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후, 실리카겔 층 (3:2 클로로포름/메탄올로 용리함)을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 에탄올 (120 mL)에 용해시켰다. 생성되는 용액에 염화수소 (20 mL, 에탄올 중 4 M 용액)를 첨가하고, 반응물을 환류에서 2시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 잔사를 pH 10으로 조정하였다. 혼합물을 염수로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (65+ M 카트리지, 100:0 내지 70:30 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하였다. 가장 깨끗한 분획을 합하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 250 mg의 회백색 결정을 제공하였다. 남아있는 분획 및 재결정화로부터의 모액을 합하고 농축시켜 2 g의 2-t-부틸-1-(3-클로로프로필)-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황색 고체로서 제공하였다.

파트 G

메탄술폰아미드 (3.0 g, 31.5 mmol)를 DMF (10 mL) 중 수소화나트륨 (광물유 중 60% 분산액, 1.2 g, 31.5 mmol)의 냉각 (0°C) 혼탁액에 첨가하고; 반응물을 주변 온도에서 5분 동안 교반하였다. 파트 F의 황색 고체, DMF (4 mL) 및 요오드화나트륨 (235 mg, 1.57 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 3시간 동안 가열하고, 주변 온도로 냉각시킨 후, 얼음물 (100 mL)에 부었다. 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였고, 이때 침전물이 형성되었다. 고체를 여과에 의해 단리한 후 디클로로메탄 및 클로로포름의 혼합물에 용해시켰다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 100:0 내지 70:30 구배의 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하였다. 생성되는 고체를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 80 mg의 N-[3-(4-아미노-2-t-부틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)프로필]메탄술폰아미드를 회색 결정으로 제공하였다, mp 223-224°C.

MS (APCI) m/z 376 (M + H)⁺;

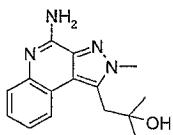
C₁₈H₂₅N₅O₂S에 대한 분석

계산치: C, 57.58; H, 6.71; N, 18.65

측정치: C, 57.71; H, 7.00; N, 18.81.

실시예 585

1-(4-아미노-2-메틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올



파트 A

질소 분위기 하에, 나트륨 t-부톡시드 (54.1 g, 0.564 mol) 및 에탄올 (187 mL)을 0°C에서 합하였다. 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 에탄올 (40 mL) 중 메시틸 옥시드 (30 mL, 0.26 mol) 및 디에틸 옥살레이트 (35.6 mL, 0.26 mol)의 혼합물을 1분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 주변 온도에서 교반한 후 0°C로 냉각시켰다. 아세트산 (131 mL) 및 메틸 히드라진 (15.3 mL, 0.288 mol)을 첨가하였다. 반응물을 교반하면서 밤새 주변 온도로 가온시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 클로로포름 (500 mL) 및 물 (1 L)로 희석하고, 50% 수산화나트륨을 첨가하여 혼합물을 pH 11로 조정하였다. 수성층을 클로로포름 (3 x 250 mL)으로 추출하고; 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 에틸 1-메틸-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 흑색 오일로서 제공하고, 정제하지 않고 사용하였다.

파트 B

파트 B의 물질을 6 M 수산화나트륨 (87 mL) 및 에탄올 (655 mL)과 합하고, 주변 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물에 용해시키고, 3 N 염산을 첨가하여 용액을 pH 4로 산성화시켰다. 침전물이 형성되었고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후 여과하였다. 단리된 고체를 물로 세척한 후 24시간 동안 공기 건조시켜 39 g의 1-메틸-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-1H-피라졸-3-카르복실산을 황갈색 고체로서 제공하였다.

파트 C

파트 B의 물질을 디클로로메탄 (870 mL) 및 1방울의 DMF와 합하였다. 옥살릴 클로라이드 (45.8 mL, 525 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반한 후 0°C로 냉각시켰다. 냉각 (0°C) 수산화암모늄 (250 mL, 15 M)을 단일 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 합하여 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켜 31.9 g의 1-메틸-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드를 갈색 오일로서 제공하였다.

파트 D

파트 C의 물질을 틀루엔 (250 mL)과 합하고 용액을 얻을 때까지 교반하였다. 인 옥시클로라이드 (28.5 mL, 302 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 틀루엔층을 얼음물에 붓고; 2 N 수성 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물을 염기성으로 만든 후 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켜 1-메틸-5-(2-메틸프로프-1-에닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 어두운색 오일로서 제공하였다.

파트 E

mCPBA (50%, 57 g)를 디클로로메탄 (750 mL) 중 파트 D의 물질의 용액에 단일 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 여과하여 클로로벤조산을 제거하였다. 필터 케이크를 소량의 디클로로메탄으로 세정하였다. 여액을 수성 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수성층을 디클로로메탄 (1 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켜 5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하였다.

파트 F

브롬 (16.14 mL, 315 mmol)을 0°C에서 아세트산 (300 mL) 중 파트 E의 물질의 용액에 첨가하였다. 적색 용액을 주변 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 적색이 사라질 때까지 포화 수성 중아황산나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 아세트산을 제거하였다. 잔사를 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, 2 M 수성 탄산나트륨으로 pH를 pH 11로 조정하였다. 탁한 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 클로로포름 (3 x 75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 흐린 오일로 농축시켰다. 오일을 아세토니트릴 (300 mL) 및 수성 브롬화수소 (48%, 35 mL)와 합하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물이 염기성이 될 때까지 수성 포화 중탄산나트륨을 첨가하였다. 생성되는 용액을 물로 희석한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 감압 하에 농축시켜 어두운 황색 오일을 제공하였다. 오일을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (9:1 내지 1:1 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 10.5 g의 조질 4-브로모-5-(1-브로모-2-히드록시-2-메틸프로필)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 제공하였다.

파트 G

아조비스이소부티로니트릴 (600 mg, 3.6 mmol) 및 트리부틸틴 히드라이드 (7.3 mL, 27.3 mmol)를 파트 E의 물질 일부 (6.4 g, 18 mmol) 및 톨루엔 (91 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 베블링이 중지된 후, 담황색 용액을 90°C에서 1시간 동안 가열하였다. TLC로 분석하면 출발 물질이 여전히 존재함을 나타내었다. 추가의 당량의 트리부틸틴 히드라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 가열하고; 이를 반복하였다. 반응 혼합물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (65+ M 카트리지, 모든 헥산 내지 1:1 구배의 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 2.7 g의 4-브로모-5-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1-메틸-1H-파라졸-3-카르보니트릴을 무색 오일로서 제공하였다.

파트 H

2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (3.6 g, 20.8 mmol), 인산칼륨 (11.0 g, 52.0 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) 클로로포름 부가물 (238 mg, 0.26 mmol) 및 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (167 mg, 0.312 mmol)를 분말화 분자체 (1 g)을 함유하는 톨루엔 (65 mL) 중 파트 G 물질의 용액에 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물을 통해 베블링시킨 후, 반응물을 110°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후, 실리카겔 층 (3:2 클로로포름/메탄올로 용리함)을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 에탄올 (52 mL)에 용해시켰다. 생성되는 용액에 염화수소 (4.8 mL, 에탄올 중 4 M 용액)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 2시간 동안 가열하고 주변 온도로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 2 M 수성 탄산나트륨을 첨가하여 잔사를 pH 10으로 조정하였다. 혼합물을 염수 및 클로로포름으로 희석하였다. 두 층 모두에 용해하지 않는 백색 고체를 여과에 의해 단리한 후 에탄올로부터 재결정화하여 300 mg의 1-(4-아미노-2-메틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올을 회색 결정으로 제공하였다, mp 256-257°C.

MS (APCI) m/z 271 (M + H)⁺;

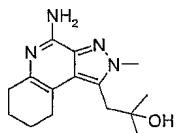
$C_{15}H_{18}N_4O$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.65; H, 6.71; N, 20.73.

측정치: C, 66.51; H, 6.89; N, 20.79.

실시예 586

1-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올



실시예 585의 파트 H의 모액을 농축시켜 1 g의 1-(4-아미노-2-메틸-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올을 제공하였다. 상기 물질을 산화백금 (750 mg) 및 트리플루오로아세트산 (25 mL)과 합하고, 수소 압력 하에 파르 장치 상에서 2일 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 CELITE 필터제의 층을 통해 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄으로 세정하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고, 50% 수산화나트륨으로 pH를 pH 12로 조정하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 클로로포름 중 0 내지 30% CMA 구배로 용리함)로 정제하였다. 생성되는 고체를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 160 mg의 1-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올을 황갈색 결정으로 제공하였다, mp 228-234°C.

MS (APCI) m/z 275 (M + H)⁺;

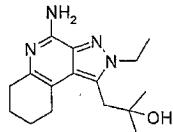
$C_{15}H_{22}N_4O$ 에 대한 분석

계산치: C, 65.67; H, 8.08; N, 20.42.

측정치: C, 65.53; H, 8.19; N, 20.47.

실시예 587

1-(4-아미노-2-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올



실시예 586의 방법을 사용하여, 1-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (100 mg, 실시예 62에 기재된 바와 같이 제조된)을 환원시키고 정제하여 25 mg의 1-(4-아미노-2-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-2-메틸프로판-2-올을 백색 분말로서 제공하였다, mp 202-204°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5.96 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.46 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.39 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 149.11, 141.0, 135.20, 132.16, 123.77, 110.30, 70.70, 45.56, 37.93, 32.09, 30.18, 25.10, 23.46, 23.15, 15.91;

MS (APCI) m/z 289 (M + H)⁺;

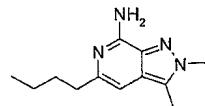
C₁₆H₂₄N₄O에 대한 분석

계산치: C, 66.64; H, 8.39; N, 19.43.

측정치: C, 66.46; H, 8.58; N, 19.23.

실시예 588

5-부틸-2,3-디메틸-2H-피라졸로[3,4-c]파리딘-7-아민



파트 A

메틸히드라진 (6.2 mL, 117 mmol)을 아세트산 (210 mL) 중 메틸 피루비 아세테이트 (15.0 mL, 107 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물로 희석하고, 수성 포화 탄산나트륨을 첨가하여 염기성으로 (pH 11) 만든 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 14.6 g의 에틸 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 어두운색 오일로서 제공하였다.

파트 B

파트 A의 물질 (3.0 g, 17.8 mmol)을 스테인레스 스틸 반응기에서 메탄을 중 7 N 암모니아 (30 mL)와 합하였다. 반응물을 밀봉하고 150°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2.5 g의 조질 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 암갈색 고체로서 제공하였다.

파트 C

파트 B의 물질, 트리에틸아민 (7.5 mL, 54 mmol) 및 디클로로메탄 (60 mL)을 합한 후 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물 (3.8 mL, 27 mmol)을 1분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후 포화 염화암모늄 용액 (30 mL)으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 0 내지 50% 구배의 헥산 중 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 D

디클로로메탄 (12 mL) 중 일염화요오드 (3.9 g, 24.6 mmol)의 용액을 파트 C의 물질 (1.5 g, 12.3 mmol), 디클로로메탄 (20 mL) 및 새로 연마된 탄산칼륨 (3.2 g, 23 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 1시간 후, 모든 색상이 사라질 때까지 반응 혼합물을 중아황산나트륨으로 켄칭시키고, 물로 희석한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 0 내지 50% 구배의 헥산 중 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 2.5 g의 4-요오도-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 E

질소 분위기 하에, 파트 D의 물질 (200 mg, 0.81 mmol), 헥신 (0.18 mL, 1.6 mmol), 요오드화구리(I) (30 mg, 0.16 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (57 mg, 0.081 mmol), 트리에틸아민 (0.24 mL, 2.4 mmol) 및 아세토니트릴 (4 mL)을 합한 후 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 7:3 헥산:에틸 아세테이트로 희석한 후, CELITE 필터제의 층을 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (25+ M 카트리지, 0 내지 50% 구배의 헥산 중 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 140 mg의 4-(헥스-1-이닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 갈색 오일로서 제공하였다.

파트 F

파트 E의 물질을 스테인레스 스틸 반응기에서 메탄을 (10 mL) 중 7 N 암모니아와 합하였다. 반응물을 밀봉하고 150°C에서 58시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 오일을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 0 내지 20% 구배의 클로로포름 중 CMA로 용리함)로 정제하여 황갈색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 아세토니트릴과 함께 연마하여 60 mg의 5-부틸-2,3-디메틸-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-아민을 황갈색 분말로서 제공하였다, mp 130-131°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.45 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.46-2.49 (m, 5H), 1.16 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, J= 7.25 Hz, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 149.15, 146.42, 133.04, 129.13, 122.17, 97.71, 36.10, 36.05, 30.44, 20.79, 12.80, 8.39;

MS (APCI) m/z 219.2 (M + H)⁺;

C₁₂H₁₈N₄ + H에 대한 HRMS (ESI)

계산치: 219.161,

측정치: 219.1594.

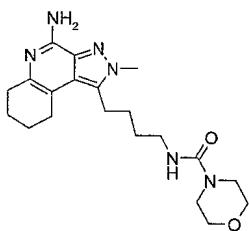
$C_{12}H_{18}N_4 \cdot 0.15 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 65.22; H, 8.35; N, 25.35.

측정치: C, 65.52; H, 8.72; N, 25.64.

실시예 589

N-[4-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]모르폴린-4-카르복사미드



파트 A

1-(4-클로로부틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (2.8 g, 8.6 mmol, 실시예 454-488의 파트 F에 기재된 바와 같이 제조된), 산화백금 및 트리플루오로아세트산의 혼합물을 수소 압력 하에 파르 장치 상에서 2일 동안 진탕하였다. 반응 혼합물을 CELITE 필터제의 층을 통해 여과하고, 필터 케이크를 메탄올로 세정하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고, 50% 수산화나트륨으로 pH를 pH 12로 조정하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 클로로포름 중 0 내지 20% CMA 구배로 용리함)로 정제하여 2.0 g의 1-(4-클로로부틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황색 고체로서 제공하였다.

파트 B

1-(4-클로로부틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (385 mg, 1.31 mmol), 칼륨 프탈이미드 (362 mg, 1.96 mmol), 요오드화나트륨 (50 mg, 0.327 mmol) 및 DMF (2 mL)의 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 후, 얼음조 내에서 교반하면서 물 (30 mL)로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 단리하여 2-[4-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 황색 고체로서 수득하였다.

파트 C

파트 B의 물질을 히드라진 수화물 (0.3 mL, 6.55 mmol) 및 에탄올 (15 mL)과 합하고 환류에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 에탄올로 세정하였다. 여액을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (25+ M 카트리지, 클로로포름 중 0 내지 40% CMA 구배로 용리함)로 정제하여 290 mg의 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공하였다.

파트 D

질소 분위기 하에, 파트 C의 물질, 트리에틸아민 (290 μL, 2.12 mmol) 및 디클로로메탄 (5 mL)의 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 4-모르폴린카르보닐 클로라이드 (124 μL, 1.06 mmol)를 5분 간격으로 3부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭시키고, 물로 희석한 후, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (25+ M 카트리지, 클로로포름 중 0 내지 20% CMA 구배로 용리함)로 정제하여 투명한 오일을 제공하였다. 오일을 아세토

나트릴에 용해시켰다. 아세토니트릴을 감압 하에 제거하고, 잔사를 가볍게 가열하면서 고진공 하에 놓아 N-[4-(4-아미노-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부틸]모르폴린-4-카르복사미드를 백색 분말로서 제공하였다, mp 95°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.48 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.51 (t, J= 4.5 Hz, 4H), 3.22 (t, J= 5.0 Hz, 4H), 3.07 (q, J= 5.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.80 (bs, 2H), 2.56 (bs, 2H), 1.74 (m, 4H) 1.51 (m, 4H);

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 156.51, 147.42, 139.56, 134.11, 133.45, 120.94, 108.33, 64.81, 42.72, 39.56, 36.15, 30.41, 28.38, 26.42, 23.40, 23.23, 21.90, 21.57;

MS (APCI) m/z 387 (M + H)⁺;

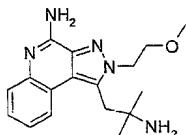
C₂₀H₃₀N₆O₂·H₂O에 대한 분석

계산치: C, 59.39; H, 7.97; N, 20.78.

측정치: C, 59.04; H, 7.89; N, 20.74.

실시예 590

1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

질소 분위기 하에, 2-브로모에틸 메틸 에테르 (19.7 g, 142 mmol)를 에탄올 (128 mL) 중 에틸 5-{2-[(t-부톡시카르보닐)아미노]-2-메틸프로필}-1H-파라졸-3-카르복실레이트 (40 g, 129 mmol, 프로필히드라진 옥살레이트 대신 히드라진 수화물을 사용하여 실시예 64의 파트 A의 방법에 따라 제조됨) 및 나트륨 t-부톡시드 (12.4 g, 129 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 5시간 동안 가열하고; 추가의 0.2 당량의 나트륨 t-부톡시드 및 2-브로모에틸 메틸 에테르를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류에서 추가로 21시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 물 및 t-부틸 메틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성층을 t-부틸 메틸 에테르 (x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 46.0 g의 황색 오일을 제공하였다. 오일을 1:1 t-부틸 메틸 에테르:헥산에 용해시키고 IFC (65 카트리지, 1:1 t-부틸 메틸 에테르:헥산으로 용리함)로 정제하여 담황색 오일을 제공하였다. 상기 물질을 40 mL의 1:1 t-부틸 메틸 에테르:헥산과 함께 연마하고, 선행 실행으로부터의 생성물로 씨딩하고, 백색 고체가 형성될 때까지 교반한 후, 감압 하에 농축시켜 24.83 g의 에틸 5-{2-[(t-부톡시카르보닐)아미노]-2-메틸프로필}-1-(2-메톡시에틸)-1H-파라졸-3-카르복실레이트를 백색 고체로서 제공하였다, mp 92-93°C.

MS (APCI) m/z 370 (M + H)⁺;

C₁₈H₃₁N₃O₅에 대한 분석

계산치: C, 58.52; H, 8.46; N, 11.37.

측정치: C, 58.65; H, 8.69; N, 11.47.

파트 B

수산화리튬 (17.1 g, 407 mmol)을 메탄올 (141 mL) 및 물 (47 mL) 중 에틸 5-{2-[*t*-부톡시카르보닐]아미노]-2-메틸프로필}-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (37.6 g, 102 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반한 후, 대부분의 메탄올을 감압 하에 제거하였다. 수성 잔사를 열음조에서 냉각시킨 후, 1 N 염산 (350 mL) 및 *t*-부틸 메틸 에테르와 합하였다. 층이 분리되었다. 유기층의 부피를 전공 하에 감소시킨 후 헥산으로 회석하였다. 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 흡인 건조시켜 13.09 g의 5-{2-[*t*-부톡시카르보닐]아미노]-2-메틸프로필}-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-3-카르복실산을 백색 고체로서 제공하였다. 1 N 염산을 첨가하여 수성층의 pH를 pH 4~5로 유지하면서 수성층을 클로로포름으로 추출하였다. 클로로포름 추출물을 합하고, 황산나트륨 및 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 *t*-부틸 메틸 에테르에 용해시키고, 헥산으로 회석한 후, 감압 하에 농축시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 헥산으로 세척하고, 흡인 건조시켜 추가의 21.8 g의 생성물을 제공하였다.

파트 C

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (21.5 g, 112 mmol)를 주변 온도에서 DMF (174 mL) 중 5-{2-[*t*-부톡시카르보닐]아미노]-2-메틸프로필}-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 (34.8 g, 102 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (15.2 g, 112 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액이 형성될 때까지 혼합물을 2.5시간 동안 교반한 후 열음조에서 냉각시켰다. 진한 수산화암모늄 (20.4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 물 (445 mL)을 첨가하고, 혼합물을 *t*-부틸 메틸 에테르 (x 12)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 감압 하에 크실렌으로부터 2회 농축시켜 38 g의 오일을 제공하였다. 오일을 100 mL의 1:1 *t*-부틸 메틸 에테르:헥산과 합하고, 용액을 얻을 때까지 가온한 후, 정착시켰다. 오일이 형성되었고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 고체가 형성될 때까지 잔사를 전공 하에 50°C에서 건조시켰다. 고체를 헥산으로 슬러리화시키고, 여과에 의해 단리하고, 헥산으로 세척하고 흡인 건조시켜 31.3 g의 *t*-부틸 2-[3-(아미노카르보닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 D

실시예 64의 파트 D의 방법을 사용하여, *t*-부틸 2-[3-(아미노카르보닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트 (31.1 g)를 탈수시켰다. 조 생성물을 IFC (65+ M 카트리지, 헥산 중 50 내지 60% 에틸 아세테이트 구배로 용리함)로 정제하여 28.12 g의 *t*-부틸 2-[3-시아노-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 E

브롬 (19.5 g, 122 mmol)을 아세트산 (174.2 mL) 중 *t*-부틸 2-[3-시아노-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트 (28.07 g, 87.1 mmol) 및 아세트산칼륨 (12.8 g, 131 mmol)의 용액에 단일 부분으로 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물이 무색이 될 때까지 포화 수성 중아황산나트륨을 첨가하였다. 아세트산을 약 30°C에서 감압 하에 제거하였다. 2 M 탄산나트륨으로 잔사를 염기성으로 만든 후 *t*-부틸 메틸 에테르 (x 3)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. HPLC로 분석하면 Boc기가 부분적으로 제거되었음을 나타내었다. 물질을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 디-*t*-부틸 디카르보네이트와 합하고, 9시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 IFC (65+ M 카트리지, 헥산 중 40 내지 50% *t*-부틸 메틸 에테르 구배로 용리함)로 정제하여 32.1 g의 *t*-부틸 2-[4-브로모-3-시아노-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트를 무색 점성 수지로서 제공하였다.

파트 F

실시예 64의 파트 F의 방법을 사용하여, *t*-부틸 2-[4-브로모-3-시아노-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트 (32.1 g, 80.0 mmol)을 2-아미노페닐보론산과 커플링시켰다. 반응 혼합물을 물 및 *t*-부틸 메틸 에테르 사이에 분배하였다. 수성층을 *t*-부틸 메틸 에테르 (x 2)로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 오일을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (65+ M 카트리지, 클로로포름 중 1 내지 20% CMA의 구배로 용리함)로 정제하여 11.4 g의 오렌지색 수지를 제공하였다. 상기 물질을 IFC (65+ M 카트리지, 헥산 중 35 내지 55% 에틸 아세테이트의 구배로 용리함)로 정제하여 4.85 g의 *t*-부틸 2-[4-(2-아미노페닐)-3-시아노-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-5-일]-1,1-디메틸에틸카르바메이트를 오렌지색 유리상 수지로서 제공하였다.

파트 G

질소 분위기 하에, 아세틸 클로라이드 (100 mmol)를 냉장 에탄올 (100 mL)에 첨가하였다. 열음조를 제거하고, 혼합물을 3시간 동안 교반한 후 파트 F의 물질과 합하였다. 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 2 M 수성 탄산나트륨 (50 mL)과 합한 후, 클로로포름 (x 4)으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3.84 g의 오렌지색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 IFC (40+ M 카트리지, 클로로포름 중 25 내지 55% CMA의 구배로 용리함)로 정제하여 2.15 g의 백색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 3:1 에틸 아세테이트:헥산 (100 mL)과 함께 환류시키고, 열음조에서 냉각시키고, 여과에 의해 단리하고, 소량의 용매 혼합물로 세정한 후, 흡인 건조시켜 1.94 g의 백색 고체를 제공하였다. 상기 물질의 일부 (165 mg)를 아세토니트릴 (10 mL)로부터 재결정화하여 109 mg의 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp 199–200°C.

MS (APCI) m/z 314 (M + H)⁺;

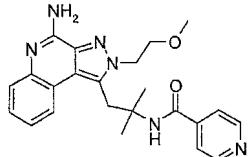
$C_{17}H_{23}N_5O$ 에 대한 분석

계산치: C, 65.15; H, 7.40; N, 22.35.

측정치: C, 64.83; H, 7.38; N, 22.70.

실시예 591

N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}이소니코틴아미드



실시예 68의 방법을 사용하여, 이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드 (710 mg, 4.00 mmol)를 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (500 mg, 1.60 mmol, 실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)과 반응시켰다. 조 생성물을 실시예 68에 기재된 바와 같이 정제하여 551 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}이소니코틴아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 166–168°C.

MS (ESI) m/z 419 (M + H)⁺;

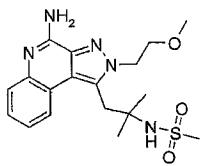
$C_{23}H_{26}N_6O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.01; H, 6.26; N, 20.08.

측정치: C, 65.93; H, 6.41; N, 20.44.

실시예 592

N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}메탄술폰아미드



실시예 66의 방법을 사용하여, 메탄술포닐 클로라이드 (399 mg, 3.48 mmol)를 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (1.09 g, 3.48 mmol, 실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)과 반응시켰다. 조 생성물을 IFC (40M 카트리지, 클로로포름 중 15 내지 35% CMA로 용리함)로 정제하여 백색 발포체를 제공하였다. 발포체를 헥산 중 35% 에틸 아세테이트 (50 mL)와 함께 환류시키고, 자유 유동 백색 고체가 나타날 때까지 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 혼합물을 얼음 상에서 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 809 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}메탄술폰아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 211-213°C.

MS (ESI) m/z 392 (M + H)⁺;

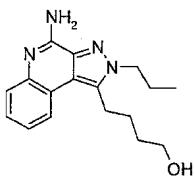
C₁₈H₂₅N₅O₃S에 대한 분석

계산치: C, 55.22; H, 6.44; N, 17.89.

측정치: C, 55.05; H, 6.38; N, 17.98.

실시예 593

4-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-올



에탄올 중 6 M HCl (5 mL) 중 디(t-부틸) 1-(4-히드록시부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (실시예 57의 파트 A-C에 기재된 바와 같이 제조된, 0.507 g, 1.02 mmol)의 용액을 60°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 에테르와 함께 연마하여 고체를 수득하고, 이를 여과에 의해 단리하였다. 고체를 메탄올에 용해시키고, 50% 수성 수산화나트륨으로 용액을 약 pH 14로 조정하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 5% CMA로 용리)로 정제한 후 헥산/에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 0.084 g의 4-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-올을 백색 침상물로서 제공하였다, mp 135.0-136.0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.43 (t, J= 5.0 Hz, 1H), 4.34 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.47 (q, J= 5.8 Hz, 2H), 3.25 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 1.85-1.99 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 0.92 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

S (APCI) m/z 299 (M + H)⁺;

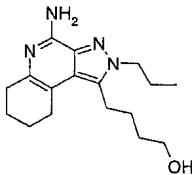
C₁₇H₂₂N₄O에 대한 분석

계산치: C, 68.43; H, 7.43; N, 18.78.

측정치: C, 68.47; H, 7.62; N, 18.84.

실시예 594

4-(4-아미노-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-올



4-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-올 (실시예 593에 기재된 바와 같이 제조된, 0.118 g, 0.396 mmol)을 실시예 59에 기재된 방법을 사용하여 1.8일 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 6 M 수성 수산화나트륨 (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 1일 동안 교반한 후, 백색 고체를 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 70°C에서 진공 하에 건조시켜 0.719 g의 4-(4-아미노-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)부탄-1-올을 백색 분말로서 제공하였다, mp 194.0–200.0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 5.95 (s, 2H), 4.41 (t, J= 4.7 Hz, 1H), 4.22 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.00 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.49–1.59 (m, 4H), 0.89 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 303 (M + H)⁺;

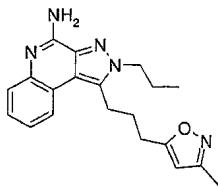
C₁₇H₂₆N₄O·0.2 H₂O·0.3 C₂F₃HO₂에 대한 분석

계산치: C, 62.13; H, 7.91; N, 16.47.

측정치: C, 62.10; H, 7.75; N, 16.40.

실시예 595

1-[3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

DMF (50 mL) 중 아세트알독심 (1.00 g, 16.9 mmol) 및 N-클로로숙신이미드 (2.26 g, 16.9 mmol)의 용액을 50°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층이 분리되고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 1.0545 g의 α-클로로아세트알독심을 투명한 무색 오일로서 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

파트 B

파트 A의 오일 (0.14 g, 1.5 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중 디(t-부틸) 1-펜트-4-이닐-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (실시예 57의 파트 A-E에 기재된 바와 같이 제조된, 0.590 g, 1.20 mmol) 및 트리에틸아민 (0.25 mL, 1.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40°C에서 42시간 동안 가열하고, 이 동안 추가의 파트 A의 물질 (0.357 g)을 첨가하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 디클로로메탄으로 희석하였다. 용액을 수성 탄산칼륨

용액, 물 및 염수로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40% 에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 0.4705 g의 디(-부틸) 1-[3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 무색 오일로서 제공하였다.

파트 C

에탄올 중 6 M HCl (5 mL) 중 디(t-부틸) 1-[3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (0.471 g, 0.856 mmol)의 용액을 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 물 (20 mL)에 용해시켰다. 수 방울의 50% 수성 수산화칼륨으로 용액을 pH 12로, 이어서 1 M 수성 수산화칼륨으로 pH 14로 조정하였다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하고 에틸아세테이트/헥산으로부터 결정화하였다. 결정을 여과에 의해 단리하고 진공 하에 70°C에서 건조시켜 0.123 g의 1-[3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 침상물로서 수득하였다, mp 183.0-184.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J= 7.1 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.26 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J= 8.1 Hz, 2H), 2.91 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 0.93 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 350 (M + H)⁺;

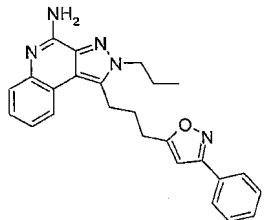
C₂₀H₂₃N₅O에 대한 분석

계산치: C, 68.75; H, 6.63; N, 20.04.

측정치: C, 68.62; H, 6.80; N, 20.00.

실시예 596

1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

DMF (20 mL) 중 벤즈알독심 (11.5 g, 94.9 mmol)을 N-클로로숙신이미드 (12.6 g, 94.9 mmol)와 반응시킴으로써 실시예 595의 파트 A에 기재된 방법에 따라 α-클로로벤즈알독심을 제조하였다. α-클로로벤즈알독심 (13.7 g, 93%)은 백색 고체로서 수득하였다.

파트 B

α-클로로벤즈알독심 (0.64 g, 4.1 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중 디(t-부틸) 1-펜트-4-이닐-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (실시예 57의 파트 A-E에 기재된 바와 같이 제조된, 1.36 g, 2.76 mmol) 및 트리에틸아민 (0.60 mL, 4.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 40°C에서 19시간 동안 가열하고, 이 동안 추가의 α-클로로벤즈알독심 (0.65 g)을 첨가하였다. 반응물을 실시예 595의 파트 B에 기재된 바와 같이 마무리 처리하였다. 조생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20%, 이어서 40% 에틸 아세테이트로 순차적 용리)로 정제하여 1.35 g의 디(t-부틸) 1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 C

에탄올 중 6 M 염산 (10 mL) 중 파트 B의 물질의 용액을 60°C에서 45분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 1 N 수산화칼륨으로 16시간 동안 슬러리화하였다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 헥산/에틸 아세테이트의 6:4 혼합물로 세정하고, 80°C에서 3시간 동안 건조시켜 0.7353 g의 1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 제공하였다, mp 176–178.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77–7.83 (m, 3H), 7.71 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.39–7.48 (m, 4H), 7.23–7.80 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.27 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.32 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.24 (p, J= 7.6 Hz, 2H), 1.99 (q, J= 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 412 (M + H)⁺;

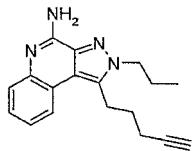
C₂₅H₂₅N₅O·0.6 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 71.10; H, 6.25; N, 16.58.

측정치: C, 70.93; H, 6.36; N, 16.48.

실시 예 597

1-펜트-4-이닐-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



에탄올 중 6 M HCl (3 mL) 중 디(t-부틸) 1-펜트-4-이닐-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (실시 예 57의 파트 A-E에 기재된 바와 같이 제조된, 0.400 g, 0.812 mmol)의 용액을 60°C에서 1.7시간에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 1 M 수성 수산화칼륨으로 처리하여 백색 침전물을 생성하고, 이를 여과에 의해 단리하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 5–10% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제한 후 헥산/에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 0.061 g의 1-펜트-4-이닐-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 결정으로서 수득하였다, mp 144.0–145.0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.34 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 3.35 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 2.35–2.41 (m, 2H), 2.14 (t, J= 2.6 Hz, 1H), 1.95–2.03 (m, 4H), 1.00 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 293 (M + H)⁺;

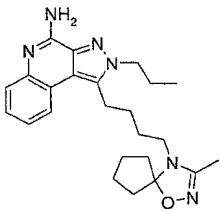
C₁₈H₂₀N₄에 대한 분석

계산치: C, 73.94; H, 6.89; N, 19.16.

측정치: C, 73.58; H, 6.90; N, 19.24.

실시 예 598

1-[4-(3-페닐-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

DMF (20 mL) 중 디(t-부틸) 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (실시예 57의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된, 6.82 g, 13.2 mmol), 나트륨 아지드 (1.74 g, 26.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.50 g, 3.30 mmol)의 혼합물을 90°C에서 21시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물 (500 mL)에 끓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 6.21 g의 갈색 고체를 수득하여, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

파트 B

파트 A의 물질 (6.21 g, 11.9 mmol), 트리페닐포스핀 (4.7 g, 17.8 mmol), 물 (7 mL) 및 테트라히드로푸란 (70 mL)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성되는 오일을 디클로로메탄에 용해시켰다. 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 실리카겔의 칼럼 상에 넣고, 에틸 아세테이트, 이어서 디클로로메탄 중 5% 메탄올, 이어서 디클로로메탄 중 15% 메탄올로 용리하였다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 3.37 g의 디(t-부틸) 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 수득하였다.

파트 C

디클로로메탄 (9 mL) 중 디(t-부틸) 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (1.50 g, 3.01 mmol), 시클로펜타논 (1 mL, 11.31 mmol) 및 황산마그네슘의 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시켰다. 용액에 α-클로로아세트알독심 (실시예 595의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된, 0.56 g, 6.03 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 1일 동안 교반하였다. 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고, 탄산칼륨의 수용액, 물 및 염수로 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트 중 40% 헥산으로 용리)로 정제하여 0.75 g의 물질을 수득하였고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

파트 D

에탄올 중 6 M HCl (6 mL) 중 파트 C의 물질 (0.75 g, 1.21 mmol)의 용액을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 6 M 수성 수산화칼륨으로 처리하였다. 수용액을 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 5-15% CMA를 사용하는 구배 용리)로 정제하여 0.131 g의 1-[4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스페로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸]-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 수득하였다, mp 101.0-105.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.29 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 2.02 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 1.56-1.89 (m, 15H), 1.00 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 421 (M + H)⁺;

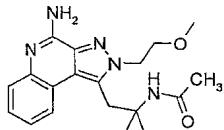
$C_{24}H_{32}N_6O \cdot 0.8 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.27; H, 7.79; N, 19.32.

측정치: C, 66.34; H, 7.62; N, 19.21.

실시예 599

N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}아세트아미드



트리에틸아민 (5 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (4.0 mmol)를 디클로로메탄 (20 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (496 mg, 1.60 mmol, 실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올 (10 mL)에 용해시킨 후, 진한 염산 (2 mL)과 합하였다. 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하고, 2 M 수성 탄산나트륨으로 희석한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 IFC (RS-90 칼럼, 클로로포름 중 20 내지 35% CMA를 사용한 구배 용리)로 정제하여 0.67 g의 무색 수지를 제공하였다. 상기 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트 (50 mL)와 함께 환류시키고, 주변 온도로 냉각시킨 후, 얼음 상에서 혼합물을 냉각시켰다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 일부의 용매 혼합물로 세정하고 건조시켜 443 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}아세트아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 170–171°C.

MS (ESI) m/z 356 ($M + H$)⁺;

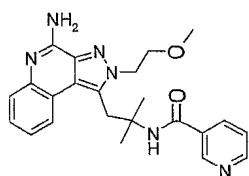
$C_{19}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 64.20; H, 7.09; N, 19.70.

측정치: C, 63.89; H, 7.41; N, 19.63.

실시예 600

N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}니코틴아미드



실시예 68의 방법을 사용하여, 니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드 (668 mg, 4.75 mmol)를 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (470 mg, 1.5 mmol, 실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)과 반응시켰다. 조 생성물을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 10 내지 40% CMA의 구배로 용리함)로 정제하여 담황색 수지를 제공하였다. 수지를 헥산 중 35% 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (75 mL)와 함께 환류시키고, 교반하면서 주변 온도로 냉각시켰다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 헥산 중 35% 에틸 아세테이트로 세정하고 건조시켜 278 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}니코틴아미드를 연베이지색 고체로서 제공하였다, mp 212–214°C.

MS (APCI) m/z 419 ($M + H$)⁺;

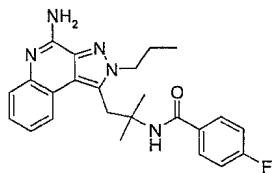
$C_{23}H_{26}N_6O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.01; H, 6.26; N, 20.08.

측정치: C, 65.74; H, 6.50; N, 20.09

실시예 601

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]-4-플루오로벤즈아미드



실시예 68의 일반적인 방법을 사용하되, 0°C에서 산 클로라이드를 첨가하여, 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민(실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 770 mg, 2.59 mmol)을 4-플루오로벤조일 클로라이드(1.03 g, 6.48 mmol)와 반응시켜 2.1 g의 조 생성물을 담황색 수지로서 제공하였다. 상기 물질을 IFC(실리카겔, 클로로포름 중 5 내지 20% CMA의 구배로 용리함)로 정제하여 약 1 g의 백색 발포체를 제공하였다. 발포체를 헥산 중 35% 에틸 아세테이트와 함께 교반하였다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 일부의 용매 혼합물로 세정한 후, 건조시켜 503 mg의 백색 고체(A)를 제공하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 헥산으로 침전시키고, 여과에 의해 단리하고, 헥산으로 세정하고 건조시켜 340 mg의 백색 고체(B)를 제공하였다. 백색 고체 A 및 B를 합하고, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트 내에서 환류시키고, 주변 온도로, 이어서 얼음조에서 냉각시켰다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 세정하고, 건조시켜 706 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]-4-플루오로벤즈아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 168-169°C.

MS (APCI) m/z 420 ($M + H$)⁺;

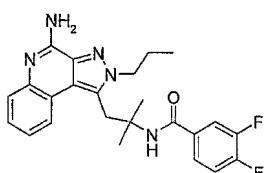
$C_{24}H_{26}FN_5O$ 에 대한 분석

계산치: C, 68.72; H, 6.25; N, 16.69.

측정치: C, 68.69; H, 6.15; N, 16.90.

실시예 602

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]-3,4-디플루오로벤즈아미드



실시예 601의 방법을 사용하여, 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민(실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 770 mg, 2.59 mmol)을 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드(1.14 g, 6.48 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 실시예 601에 기재된 바와 같이 정제하여 896 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]-3,4-디플루오로벤즈아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 165-166°C.

MS (APCI) m/z 438 ($M + H$)⁺;

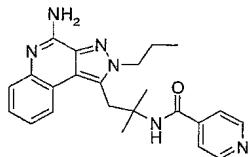
$C_{24}H_{25}F_2N_5O$ 에 대한 분석

계산치: C, 65.89; H, 5.76; N, 16.01.

N측정치: C, 65.84; H, 5.58; N, 15.92.

실시예 603

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]이소니코틴아미드



실시예 68의 방법을 사용하여, 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민(실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 770 mg, 2.59 mmol)을 이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드(1.15 mg, 6.48 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 실시예 68에 기재된 바와 같이 정제하여 708 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]이소니코틴아미드를 회백색 고체로서 제공하였다, mp 148-150°C.

MS (APCI) m/z 403 ($M + H$)⁺;

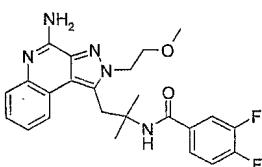
$C_{23}H_{26}N_6O$ 에 대한 분석

계산치: C, 68.63; H, 6.51; N, 20.88.

N측정치: C, 68.30; H, 6.49; N, 20.92.

실시예 604

N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}-3,4-디플루오로벤즈아미드



실시예 599의 일반적인 방법을 사용하여, 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민(0.52 g, 1.66 mmol, 실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)을 3,4-디플루오로벤조일 클로라이드와 반응시켰다. 조 생성물을 실시예 599에 기재된 바와 같이 정제하여 382 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}-3,4-디플루오로벤즈아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 199-200°C.

MS (ESI) m/z 454 ($M + H$)⁺;

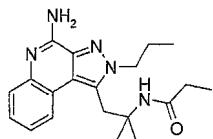
$C_{24}H_{25}F_2N_5O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 63.57; H, 5.56; N, 15.44.

측정치: C, 63.37; H, 5.50; N, 15.58.

실시예 605

N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]프로피온아미드



실시예 68의 방법을 사용하여, 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된, 595 mg, 2.00 mmol)을 프로피오닐 클로라이드 (463 mg, 5.00 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 15 내지 25% CMA의 구배로 용리함)로 정제한 후 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 545 mg의 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]프로피온아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 158-159°C.

MS (APCI) m/z 354 ($M + H$)⁺;

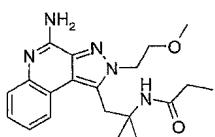
$C_{20}H_{27}N_5O$ 에 대한 분석

계산치: C, 67.96; H, 7.70; N, 19.81.

측정치: C, 67.80; H, 8.08; N, 19.77

실시예 606

N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}프로피온아미드



실시예 599의 일반적인 방법을 사용하여, 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (500 mg, 1.60 mmol, 실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)을 프로피오닐 클로라이드 (370 mg, 4.00 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 15 내지 50% CMA의 구배로 용리함)로 정제한 후, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 434 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}프로피온아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 157-158°C.

MS (APCI) m/z 370 ($M + H$)⁺;

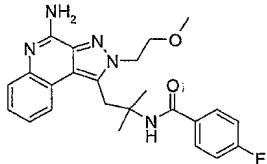
$C_{20}H_{27}N_5O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 65.02; H, 7.37; N, 18.96.

측정치: C, 64.79; H, 7.58; N, 18.94.

실시예 607

N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}-4-플루오로벤즈아미드



실시예 599의 일반적인 방법을 사용하여, 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (500 mg, 1.60 mmol, 실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)을 4-플루오로벤조일 클로라이드 (634 mg, 4.00 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 5 내지 20% CMA의 구배로 용리함)로 정제한 후, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 551 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}-4-플루오로벤즈아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 187-189°C.

MS (ESI) m/z 436 (M + H)⁺;

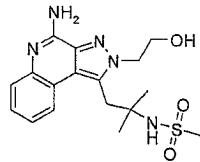
$C_{24}H_{26}FN_5O_2$ 에 대한 분석

계산치: C, 66.19; H, 6.02; N, 16.08.

측정치: C, 65.92; H, 5.93; N, 15.87.

실시예 608

N-{2-[4-아미노-2-(2-히드록시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸} 메탄술폰아미드



심브롬화붕소 (디클로로메탄 중 1 M, 2.15 mL, 2.15 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중 N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸} 메탄술폰아미드 (337 mg, 0.861 mmol, 실시예 592에 기재된 바와 같이 제조된)의 냉각 (0°C) 슬러리에 2분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 6 M 염산과 합하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M 수성 탄산나트륨으로 희석하였다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물 및 클로로포름으로 세정하였다. 침전물을 클로로포름총과 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 CMA의 구배로 용리함)로 정제한 후, 에틸 아세테이트/헥산/아세토니트릴로부터 재결정화하여 184 mg의 N-{2-[4-아미노-2-(2-히드록시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸} 메탄술폰아미드를 백색 고체로서 제공하였다, mp 203-204°C.

MS (ESI) m/z 378 (M + H)⁺;

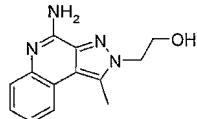
$C_{27}H_{23}N_3O_3S$ 에 대한 분석

계산치: C, 54.09; H, 6.14; N, 18.55.

측정치: C, 54.11; H, 5.97; N, 18.42.

실시예 609

2-(4-아미노-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-2-일)에탄올



파트 A

에탄올 (50 mL) 중 2-히드록시에틸히드라진 (15.2 g, 200 mmol)의 용액을 에탄올 (200 mL) 중 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트 (31.6 g, 200 mmol)의 용액에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 20분 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켜 45 g의 에틸 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 연갈색 오일로서 제공하였다. 상기 물질의 일부 (31.1 g)를 파르 용기 내에서 메탄올 (25 mL) 및 진한 수산화암모늄 (25 mL)과 합하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 수지를 제공하였다. 고체가 나타날 때까지 수지를 클로로포름 및 메탄올의 혼합물과 함께 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리한 후, 이소프로판올로부터 재결정화하여 7.01 g의 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 고체로서 제공하였다. 나머지 에스테르를 IFC (실리카겔, 헥산 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용리함)로 정제하여 6.6 g의 담황색 오일을 제공하였다. 상기 물질을 진한 수산화암모늄 (25 mL)에 용해시키고, 주변 온도에서 48시간 동안 정치시켰다. 침전물을 여과에 의해 단리하고, 물로 세정하고, 건조시켜 3.74 g의 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 백색 침상물로서 제공하였다, mp 170-172°C.

C₇H₁₁N₃O₂에 대한 분석

계산치: C, 49.70; H, 6.55; N, 24.84.

측정치: C, 49.59; H, 6.65; N, 24.92.

파트 B

질소 분위기 하에, 트리에틸아민 (17.9 g, 177 mmol)을 디클로로메탄 (70 mL) 중 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (7.0 g, 41.4 mmol)의 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 얼음조에서 냉각시킨 후, 디클로로메탄 (70 mL) 중 트리플루오로아세트산 무수물 (15.6 g, 74.2 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 모든 고체가 용해되어 흐린 용액을 제공하였다. 1시간 후, 추가의 트리에틸아민 (70.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물 (35.3 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후 얼음조를 제거하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M 수성 탄산나트륨 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석한 후, 클로로포름 (x 3)으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 11.5 g의 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 갈색 오일로서 제공하였다.

파트 C

아세트산칼륨 (5.2 g, 53 mmol) 및 브롬 (7.9 g, 49.4 mmol)을 아세트산 (70 mL) 중 파트 B의 물질의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반한 후, 수성 포화 중아황산나트륨으로 켄칭시켰다. 아세트산을 감압 하에 제거하였다. 2 M 수성 탄산나트륨으로 잔사를 염기성으로 만든 후 클로로포름 (x 3)으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 11 g의 갈색 오일을 제공하였다. 오일을 IFC (실리카겔, 헥산 중 50 내지 75% 에틸 아세테이트 구배로 용리함)로 정제하여 3.48 g의 4-브로모-1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 황색 오일로서 제공하였다.

파트 D

2 M 수성 탄산나트륨 (11.8 mL), 2-아미노페닐보론산 히드로클로라이드 (2.04 g, 11.8 mmol), 물 (2.76 mL), 트리페닐 포스핀 (186 mg, 0.709 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (53 mg, 0.236 mmol)를 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내에서 프로판올 (13.8 mL) 중 4-브로모-1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.812 g, 7.88 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 플라스크를 배기시킨 후 질소로 충전시켰다. 반응 혼합물을 환류에서 22시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (x 4)으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 제공하였다. 오일을 t-부틸 메틸 에테르와 함께 환류시켜 약 1 g의 고무상 고체를 제공하였다. 상기 물질을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 30 내지 75% CMA의 구배로 용리함)로 정제하여 약 400 mg의 연황색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 아세토니트릴 (50 mL)로부터 재결정화하여 187 mg의 2-(4-아미노-1-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-2-일)에탄올을 백색 고체로서 제공하였다, mp 226-228°C.

MS (APCI) m/z 243 (M + H)⁺;

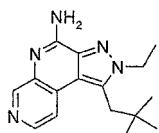
$C_{13}H_{14}N_4O$ 에 대한 분석

계산치: C, 64.45; H, 5.82; N, 23.12.

측정치: C, 64.31; H, 6.01; N, 23.18.

실시 예 610

2-에틸-1-(2,2-디메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]-1,7-나프티리딘-4-아민



프로판올 (5 mL) 및 2 M 염산 (1.6 mL)을, t-부틸 N-(2-피리딜)카르바메이트 대신 t-부틸 N-(3-피리딜)카르바메이트를 사용하여 실시 예 15에 기재된 바와 같이 제조된 3-[(t-부톡시카르보닐)아미노]피리딘-4-일보론산 (1.04 g, 4.37 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 동안 환류시켜 Boc기를 제거하였다. 고체 탄산나트륨 (710 mg, 6.7 mol), 실시 예 38에 기재된 바와 같이 제조된 4-브로모-1-에틸-5-(2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (786 mg, 2.91 mmol), 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (47 mg, 0.087 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (19.5 mg, 0.087 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시킨 후, 질소로 3회 충전시켰다. 반응 혼합물을 환류에서 18시간 동안 가열한 후, 물 및 클로로포름 사이에 분배하였다. 수성층을 클로로포름 (x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 제거하였다. 오일을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 2 내지 45% CMA의 구배로 용리함)로 정제하여 180 mg의 황색 수지를 제공하였다. 상기 물질을 IFC (실리카겔, 클로로포름 중 15% CMA로 용리함)로 정제하여 120 mg의 생성물을 제공하였다. 상기 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트 (15 mL) 내에서 환류시킨 후, 헥산 (15 mL)으로 회석하고 냉각시켰다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 54 mg의 백색 고체를 제공하였다. ¹H NMR 및 IR로 분석하면 비아릴 중간체 및 니트릴기의 존재를 나타내었다. 아세틸 클로라이드 (393 mg) 및 무수 에탄올 (5 mL)을 합하고 30분 동안 교반하였다. 백색 고체를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 48시간 동안 정치시킨 후, 2 M 수성 탄산나트륨으로 회석하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 클로로포름 (x 4)으로 추출하였다. 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 최소량의 디클로로메탄에 용해시킨 후, 헥산으로 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 28 mg의 2-에틸-1-(2,2-디메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]-1,7-나프티리딘-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp > 260°C.

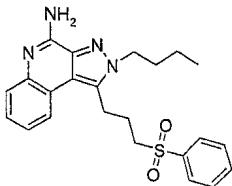
$C_{16}H_{21}N_5 + H$ 에 대한 HRMS (ESI)

계산치 284.1875,

측정치 284.1860.

실시예 611

1-(3-벤zen솔포닐프로필)-2-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

나트륨 금속 (23 mg, 1 mmol)을 25 mL의 메탄올에 첨가하였다. 나트륨 금속이 소비된 후, 혼합물에 메틸 아세토아세테이트 (1.16 g, 10 mmol)를 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 용액에 페닐 비닐 술푼 (1.68 g, 10 mmol)의 용액을 적가하고 수시간 동안 유지시켰다. 담황색 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 수성 염화암모늄으로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 투명한 오일을 수득하였다. 상기 물질을 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (3:2 내지 2:3의 구배로 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 1.40 g의 에틸 2-(2-벤زن솔포닐에틸)-3-옥소-부티레이트를 수득하였다.

파트 B

염산 (3 N, 150 mL)을 100 mL의 에탄올 중 에틸 2-(2-벤زن솔포닐에틸)-3-옥소-부티레이트 (21.7 g, 76.3 mmol)의 용액에 첨가하고 밤새 환류로 가열하였다. 반응물을 주변 온도로 냉각시키고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 수부분의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하여 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 16.8 g의 5-벤زن솔포닐펜탄-2-온을 황색 오일로서 수득하였다.

파트 C

나트륨 t-부톡시드 (15.4 g, 160 mmol)를 에탄올 (53 mL)과 합하고, 30분 동안 교반하였다. 5-벤زن솔포닐펜탄-2-온 (16.8 g, 74.2 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (10.1 mL, 74.2 mmol)를 첨가 할때기를 통해 20 mL의 에탄올 중 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 유지시켰고, 용액은 오렌지색에서 적색으로 변하였다. 아세트산칼륨 (10.9 g, 111 mmol)을 반응 혼합물에 첨가한 후, 아세트산 (37 mL, 2M)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 부틸 히드라진 옥살레이트 (13.2 g, 74.2 mmol)를 첨가하였다. 생성 슬러리를 2시간 동안 교반하였고 황색으로 변하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물의 pH를 11로 조정하였다. 에멀젼 형성을 최소화하기 위해 추가의 물을 첨가하면서 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 상기 물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피 (3:1 내지 1:1의 구배로 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 13.3 g의 에틸 5-(3-벤زن솔포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

파트 D

수산화나트륨 (12 mL, 6M)을 100 mL의 에탄올 중 에틸 5-(3-벤زن솔포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (13.3 g, 35.1 mmol)의 용액에 첨가하고 밤새 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 100 mL의 물로 희석하였다. 수성층을 수부분의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성 염산으로 수성층의 pH를 약 2-3으로 조정한 후, 수부분의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성층의 추출로부터 얻은 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 10.5 g의 5-(3-벤زن솔포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산을 수득하였다.

파트 E

옥살릴 클로라이드 (7.8 mL, 90.0 mmol)를 1방울의 DMF를 함유하는 100 mL의 디클로로메탄 중 5-(3-벤젠술포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (10.5 g, 30.0 mmol)의 용액에 시린지를 통해 서서히 첨가하였다. 2시간 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 (100 mL)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 10.4 g의 5-(3-벤zen술포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복사미드를 수득하였다.

파트 F

인 옥시클로라이드 (25 mL)를 5-(3-벤زن술포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르복사미드 (10.4 g, 30.0 mmol)에 첨가하고 90°C로 2.5시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 열음조로 냉각된 열음물에 부었다. 반응 혼합물을 추가의 열음을 첨가하고, 30% 포화 수성 수산화암모늄을 첨가하여 혼합물의 pH를 8-9로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 8.60 g의 5-(3-벤زن술포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 수득하였다.

파트 G

아세트산칼륨 (3.82 g, 38.9 mmol)을 50 mL의 아세트산 중 5-(3-벤زن술포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (8.60 g, 25.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 반응 혼합물을 교반한 후, 브롬 (1.33 mL, 25.9 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 적색 용액을 5시간 동안 교반하고, 수성 나트륨 티오술페이트를 첨가하여 과량의 브롬을 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 200 mL의 물로 희석하였다. 고체 탄산나트륨을 서서히 첨가하여 혼합물의 pH를 8-9로 조정한 후, 수부분의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트로 3:1 내지 1:1 구배로 용리함)로 정제하여 4.80 g의 5-(3-벤زن술포닐프로필)-4-브로모-1-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 무색 오일로서 수득하였고, 이는 정치시 결정화하였다.

파트 H

2-아미노페닐 보론산 히드로클로라이드 (693 mg, 4.00 mmol) 및 제3인산칼륨 (2.12 g, 10.0 mmol)을 압력관 내에서 15 mL의 툴루엔 중 5-(3-벤زن술포닐프로필)-4-브로모-1-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (550 mg, 1.30 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 질소를 생성 슬러리를 통해 15분 동안 버블링시켰다. 이어서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (104 mg, 0.10 mmol), 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (65 mg, 0.12 mmol) 및 4 Å 분자체를 반응 혼합물에 첨가하였다. 압력관을 밀봉하고 110°C 오일조 내에서 가열하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, CELITE 필터 에이드를 통해 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수성층을 추가의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오렌지색 오일을 제공하였다. 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트로 2:1 내지 2:3 구배로 용리함)로 정제하여 550 mg의 4-(2-아미노페닐)-5-(3-벤زن술포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 점조한 담황색 오일로서 수득하였다.

파트 I

에탄올 중 염산 (0.98 mL, 3.90 mmol)을 10 mL의 에탄올 중 4-(2-아미노페닐)-5-(3-벤زن술포닐프로필)-1-부틸-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (550 mg, 1.30 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시키고, 물로 희석하였다. 고체 탄산나트륨을 서서히 첨가하여 혼합물의 pH를 8-9로 조정하였다. 수성층을 수부분의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 연황색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올의 97:3 혼합물로 용리함)로 정제하여 350 mg의 1-(3-벤زن술포닐프로필)-2-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 결정질 고체로서 수득하였다, mp 206-207°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 7.77 (dd, J= 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 0.9, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 5.37 (br s, 2H), 4.35 (app t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.40 (qd, J= 7.2, 14.6 Hz, 2H), 0.98 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 423 ($M + H^+$);

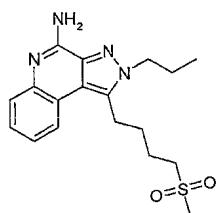
$C_{23}H_{26}N_4O_2S$ 에 대한 분석

계산치: C, 65.38; H, 6.20; N, 13.26.

측정치: C, 65.40; H, 6.01; N, 13.26.

실시예 612

1-(4-메탄솔포닐부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

2-아미노페닐 보론산 히드로클로라이드 (9.10 mg, 26.3 mmol) 및 새로 연마된 제3인산칼륨 (27.8 g, 131 mmol)을 압력관 내에서 100 mL의 톨루엔 중 실시예 46에 기재된 바와 같이 제조된 4-브로모-5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (8.00 g, 26.3 mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하였다. 질소를 생성 슬러리를 통해 15분 동안 베블링 시켰다. 이어서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (1.36 g, 1.31 mmol), 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르 (851 mg, 1.58 mmol) 및 4 Å 분자체를 반응 혼합물에 첨가하였다. 압력관을 밀봉하고 110°C 오일조 내에서 가열하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, CELITE 필터 에이드를 통해 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수성층을 추가의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 적색 오일로 농축시켰다. 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (2:1 헥산:에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하여 7.60 g의 4-(2-아미노페닐)-5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 적색 오일로서 수득하였다.

파트 B

에탄올 중 염산 (18 mL, 71.0 mmol)을 150 mL의 에탄올 중 4-(2-아미노페닐)-5-(4-클로로부틸)-1-프로필-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (7.50 g, 23.7 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 밤새 환류로 가열하고, 감압 하에 농축시키고, 물로 희석하였다. 고체 탄산나트륨을 서서히 첨가하여 혼합물의 pH를 9-10으로 조정하였다. 수성층을 수부분의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 적색을 띤 고체를 수득하였다. 상기 물질을 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올의 96:4 혼합물로 용리함)로 정제하여 4.78 g의 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 수득하였다.

파트 C

나트륨 티오메톡시드 (0.3 g, 3.79 mmol)를 15 mL의 DMF 중 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (1.0 g, 3.16 mmol)의 용액에 첨가하고 3시간 동안 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성층을 추가의 수부분의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 합하여 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 1.04 g의 1-(4-메틸티오부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황색 고체로서 수득하였다.

파트 D

3-클로로페옥시벤조산 (mCPBA) (75% 순도, 1.60 g, 6.97 mmol, 2.2 당량)을 50 mL의 클로로포름 중 1-(4-메틸티오부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (1.04 g, 3.16 mmol)의 용액에 수분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였고, 보다 암적색으로 되었다. 이어서 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였고, 층이 분리되었고, 수성층을 또한 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 어두운색 오일을 수득하였다. 상기 물질을 실리카겔상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올로 97:3 내지 93:7으로 용리함)로 정제하고, 아세토니트릴로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 2차로 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올로 97:3 내지 93:7의 구배로 용리함)로 정제하였다. 생성물을 아세토니트릴로부터 재결정화하여 960 mg의 1-(4-메틸су포닐부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 황색 결정질 고체로서 수득하였다, mp 155-157°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (m, 1H), 7.73 (dd, J= 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dt, J= 1.2, 6.9 Hz, 1H), 7.32 (dt, J= 1.2, 7.5 Hz, 1H), 5.54 (br s, 2H), 4.31 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.12-1.93 (m, 6H), 1.02 (t, J= 7.2 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 361 (M + H⁺);

C₁₈H₂₄N₄O₂S (0.5 CH₃CN 함유)에 대한 분석

계산치: C, 59.90; H, 6.75; N, 16.54.

측정치: C, 59.89; H, 6.83; N, 16.77.

실시예 613

1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 대안적인 제법



실시예 593의 방법을 사용하여, 실시예 598에 기재된 바와 같이 제조된 디(t-부틸) 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (0.368 mg)로부터 보호기를 제거하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름/CMA로 95:5 내지 8:2의 구배로 용리함)로 정제하여 0.0993 g의 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 분말로서 수득하였다, mp 156.0-157.0°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.34 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.23 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 1.92 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 4H), 0.92 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 298 (M + H)⁺;

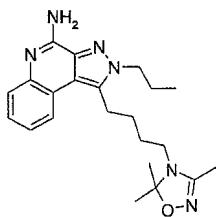
C₁₇H₂₃N₅·0.3 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 67.43; H, 7.86; N, 23.13.

측정치: C, 67.61; H, 7.98; N, 23.20.

실시예 614

2-프로필-1-[4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

실시예 598의 파트 C의 일반적인 방법을 사용하여, 실시예 598에 기재된 바와 같이 제조된 디(t-부틸) 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도카르보네이트 (1.50 g, 3.01 mmol)를 아세톤과 반응시켜 이민 중간체를 형성하고, 이민을 α-클로로로아세트알독심으로 처리하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 40 내지 80% 에틸 아세테이트의 구배로 용리)로 정제하여 0.66 g의 디(t-부틸) 2-프로필-1-[4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도카르보네이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 B

실시예 598의 파트 D에 기재된 바와 같이 산 가수분해에 의해 파트 A의 물질로부터 Boc 보호기를 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 9:1 클로로포름/CMA로 용리함)로 정제하고 고진공 하에 65°C에서 건조시켜 0.0874 g의 2-프로필-1-[4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸]-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp 144.0–146.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.22 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.18 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.95 (t, J= 7.9 Hz, 2H), 1.94 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 1.63–1.77 (m, 7H), 1.32 (s, 6H), 0.93 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 395 (M + H)⁺;

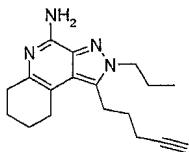
C₂₂H₃₀N₆O·0.3 H₂O에 대한 분석

계산치: C, 66.07; H, 7.71; N, 21.01.

측정치: C, 65.82; H, 7.74; N, 20.90.

실시예 615

1-펜트-4-아닐-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

실시예 46에 기재된 바와 같이 제조된 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (19.45 g, 61.39 mmol), 산화백금 (10.00 g) 및 트리플루오로아세트산 (200 mL)의 혼합물을 수소 압력 (50 psi, 3.4x10⁵ Pa) 하에 2일 동안 놓았다. 반응 혼합물을 CELITE 필터 에이드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 어두운색 오일을 제

공하였다. 오일을 얼음조에서 냉각시키고, 얼음을 첨가하고, 1 N 수산화칼륨을 첨가하여 혼합물을 염기성 (pH 14)으로 만들었다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리한 후 디클로로메탄에 용해시켰다. 용액을 1 N 수산화칼륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 진공 하에 2일 동안 건조시켜 18.0 g의 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 오일로서 제공하였다.

파트 B

실시예 57의 파트 A의 방법을 사용하여, 파트 A의 물질을 디-t-부틸 디카르보네이트 (49 g, 4 당량)와 반응시켜 디(t-부틸) 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-6,7,8,9-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도카르보네이트를 흑색 오일로서 정량적으로 제공하였다.

파트 C

실시예 57의 파트 B의 방법을 사용하여, 파트 B의 물질을 아세트산칼륨 (11.0 g, 2.0 당량)과 반응시켜 29.25 g의 4-{4-[비스(t-부톡시카르보닐)아미노]-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일}부틸 아세테이트를 흑색 오일로서 제공하였다.

파트 D

실시예 57의 파트 C의 방법을 사용하여, 파트 C의 물질로부터 아세테이트 보호기를 제거하여 24.2 g의 디(t-부틸) 1-(4-히드록시부틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도카르보네이트를 갈색 고체로서 제공하였다.

파트 E

파트 D의 물질을 실시예 57의 파트 D의 방법을 사용하여 산화시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리함)로 정제하고 진공 하에 주변 온도에서 주말에 걸쳐 건조시켜 15.5 g의 디(t-부틸) 1-(4-옥소부틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도카르보네이트를 호박색 유리상 반고체로서 제공하였다.

파트 F

실시예 58의 파트 E의 방법을 사용하여, 파트 E의 물질을 새로 제조된 디에틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트 (10.22 g, 1.5 당량)과 반응시켜 15.33 g의 디(t-부틸) 1-펜트-4-이닐-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도카르보네이트를 황갈색 고체로서 제공하였다.

파트 G

질소 분위기 하에, 에탄올 중 6 M 염산 (10 mL) 중 파트 F의 물질의 일부 (0.75 g)의 용액을 60°C에서 1.7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 1 N 수산화칼륨으로 잔사를 염기성으로 만든 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 5-20% CMA의 구배로 용리)로 정제하여 0.327 g의 황갈색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 비등 디에틸 에테르와 함께 2회 연마하고, 여과에 의해 단리하여 0.2823 g의 1-펜트-4-이닐-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp 167.0-169.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (s, 2H), 4.25 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J= 8.1 Hz, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.00 (t, J= 2.5 Hz, 1H), 1.99 (q, J= 7.4 Hz, 2H), 1.81-1.87 (m, 6H), 0.97 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 297 (M + H)⁺;

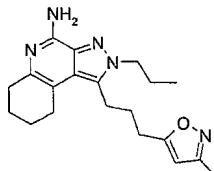
$C_{18}H_{24}N_4 \cdot 0.3 H_2O$ 에 대한 분석

계산치: C, 71.63; H, 8.22; N, 18.56.

측정치: C, 71.60; H, 7.96; N, 18.71.

실시예 616

1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

실시예 595의 파트 B의 방법을 사용하여, 실시예 615에 기재된 바와 같이 제조된 디(t-부틸) 1-펜트-4-이닐-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (4.00 g, 8.05 mmol)를 α-클로로아세트알독심 (1.13 g, 12.1 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20~40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리)로 정제하여 1.55 g의 디(t-부틸) 1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 유리상 고체로서 제공하였다.

파트 B

질소 분위기 하에, 에탄올 중 6 M 염산 (10 mL) 중 파트 A의 물질의 용액을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 1 N 수산화칼륨으로 잔사를 염기성으로 만든 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 진공 하에 주말에 걸쳐 건조시킨 후, 헥산 및 디에틸 에테르의 혼합물과 함께 연마하였다. 생성되는 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜 0.3342 g의 1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp 144.0~145.0°C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86 (s, 1H), 5.06 (bs, 2H), 4.17 (t, $J= 7.4$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J= 8.1$ Hz, 2H), 2.79~2.86 (m, 4H), 2.71~2.75 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.89~2.07 (m, 4H), 1.80~1.84 (m, 4H), 0.95 (t, $J= 7.4$ Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 354 ($M + H$)⁺;

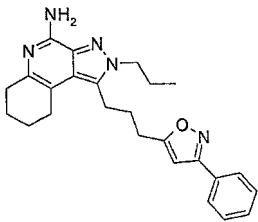
$C_{20}H_{27}N_5O$ 에 대한 분석

계산치: C, 67.96; H, 7.70; N, 19.81.

측정치: C, 67.67; H, 7.83; N, 19.68.

실시예 617

1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

질소 분위기 하에, 실시 예 615에 기재된 바와 같이 제조된 디(t-부틸) 1-펜트-4-이닐-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (4.00 g, 8.05 mmol), 실시 예 596에 기재된 바와 같이 제조된 α-클로로벤즈알독심 (2.51 g, 16.1 mmol), 무수 트리에틸아민 (1.7 mL, 12.1 mmol) 및 무수 디클로로메탄 (25 mL)의 혼합물을 40°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 탄산칼륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 실리카겔 칼럼 (250 g) 상에 로딩하고 헥сан 중 30-40% 에틸 아세테이트의 구배로 용리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 2.97 g의 디(t-부틸) 1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 연황색 고체로서 제공하였다.

파트 B

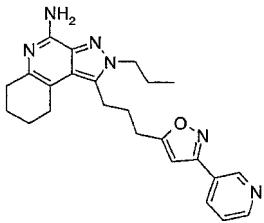
질소 분위기 하에, 에탄올 중 6 M 염산 (20 mL) 중 파트 A의 물질의 용액을 60°C에서 1.7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 1 N 수산화칼륨으로 잔사를 염기성으로 만든 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 1.75 g의 황색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 10-20% CMA의 구배로 용리)로 정제하여 1.324 g의 생성물을 제공하였다. 상기 물질을 뜨거운 디에틸 에테르와 함께 2회 연마하여 0.85 g의 연황색 고체를 제공하였다. 고체를 에탄올로부터 2회 재결정화시켜 1-[3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필]-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp 154.0-155.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75–7.80 (m, 2H), 7.42–7.49 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.01 (bs, 2H), 4.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.09 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.95 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80–1.84 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 416 (m + H)⁺.

실시예 618

2-프로필-1-[3-(3-페리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필]-6,7,8,9-테트라히드로-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



파트 A

질소 분위기 하에, N-클로로숙신이미드 (2.1 g, 16 mmol)를 THF (10 mL) 중 3-페리딘 알독심 (2.0 g, 16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 실시예 615에 기재된 바와 같이 제조된 디(t-부틸) 1-펜트-4-이닐-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트 (4.00 g, 8.05 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (2.5 mL, 18 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 용액을 60°C에서 18시간 동안

가열하였다. 반응 용액을 감압 하에 농축시켜 흑색 오일을 제공하였다. 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 탄산칼륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 20-80% 에틸 아세테이트의 구배로 용리)로 정제하여 1.0877 g의 디(t-부틸) 2-프로필-1-[3-(3-페리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필]-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-일이미도디카르보네이트를 제공하였다.

파트 B

질소 분위기 하에, 에탄올 중 6 M 염산 (20 mL) 중 파트 A의 물질의 용액을 60°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 1 N 수산화칼륨으로 잔사를 염기성으로 만든 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 5-20% 클로로포름 중 CMA의 구배로 용리)로서 정제하여 0.385 g의 생성물을 제공하였다. 상기 물질을 뜨거운 디에틸 에테르와 함께 2회 연마하여 0.2185 g의 2-프로필-1-[3-(3-페리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필]-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다, mp 168.0-170.0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.98-9.01 (md, 1H), 8.68-8.7 (mt, 1H), 8.11-8.15 (md, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.17 (bs, 2H), 4.20 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J= 8.2 Hz, 2H), 2.97 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.11 (p, J= 8.0 Hz, 2H), 1.96 (q, J= 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.89 (m, 4H), 0.96 (t, J= 7.4 Hz, 3H);

MS (APCI) m/z 417 (M + H)⁺;

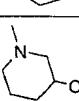
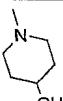
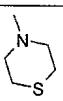
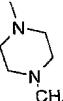
C₂₄H₂₈N₆O·0.6H₂O에 대한 분석

계산치: C, 67.46; H, 6.89; N, 19.67.

측정치: C, 67.19; H, 6.61; N, 19.65.

실시예 619-643

하기 표의 시약 (0.15 mmol, 1.1 당량)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라히드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (32 mg, 0.10 mmol, 실시예 615의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 90°C에서 약 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
619	부제-출발물질		321.1830
620	피롤리딘		356.2833
621	피페리딘		370.2978
622	모르폴린		372.2796
623	헥사메틸렌이민		384.3158
624	3-히드록시피페리딘		386.2952
625	4-히드록시피페리딘		386.2952
626	티오모르폴린		388.2558
627	1-메틸피페라진		385.3067

628	3-(디메틸아미노)피롤리딘		399.3262
629	N,N'-디메틸-3-아미노피롤리딘		399.3273
630	N-메틸호모피페라진		399.3264
631	3-(히드록시메틸)피페리딘		400.3107
632	이소니페코트아미드		413.3041
633	니페코트아미드		413.3047
634	1-아세틸피페라진		413.3029
635	비스(2-메톡시에틸)아민		418.3217
636	2-(2-메틸아미노에틸)피페리딘		421.3109

637	1-(2-메톡시에틸)피페라진		429.3309
638	4-(1-피롤리디닐)-피페리딘		439.3506
639	4-페닐피페리딘		446.3255
640	1-(2-피리딜)피페라진		448.3183
641	1-(4-피리딜)-피페라진		448.3232
642	1-(2-피리미딜)피페라진		449.3107
643	4-클로로페놀		413.2120

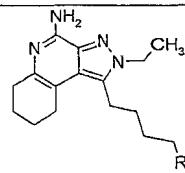
실시예 644-700

파트 A

1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (3 g, 실시예 19에 기재된 바와 같이 제조된), 백금(IV) 산화물 (3 g) 및 트리플루오로아세트산 (50 mL)의 혼합물을 파르 진탕기 상에서 2일 동안 수소 압력 (50 psi , $3.4 \times 10^5 \text{ Pa}$) 하에 놓았다. 반응 혼합물을 CELITE 필터제의 층을 통해 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄으로 세정하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 50% 수산화나트륨을 첨가하여 잔사를 염기성으로 (pH 14) 만든 후, 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (클로로포름/CMA로 100:0 내지 70:30의 구배로 용리함)로 정제하여 1.75 g의 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 담황색 고체로서 제공하였다.

파트 B

하기 표의 시약 (0.15 mmol, 1.5 당량)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (31 mg, 0.10 mmol) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 70°C에서 약 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

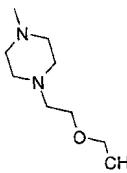
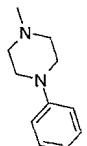
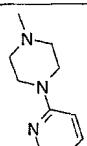
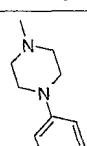
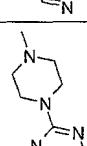
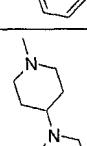


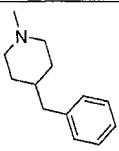
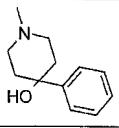
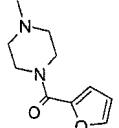
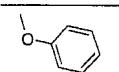
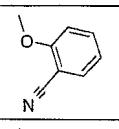
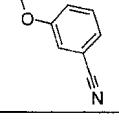
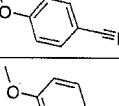
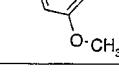
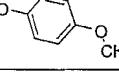
실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
644	부제-출발 물질	\Cl	307.1694

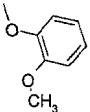
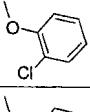
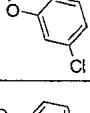
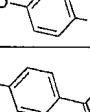
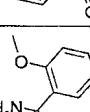
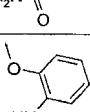
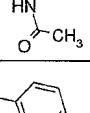
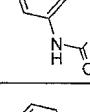
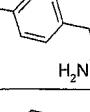
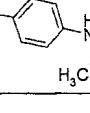
645	피롤리딘		342.2682
646	피페리딘		356.2845
647	모르폴린		358.2638
648	티아졸리딘		360.2237
649	1-메틸피페라진		371.2937
650	4-히드록시피페리딘		372.2795
651	3-(디메틸아미노)피롤리딘		385.3103
652	N,N'-디메틸-3-아미노피롤리딘		385.3098
653	N-에틸피페라진		385.3092
654	N-메틸호모피페라진		385.3118

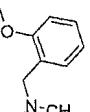
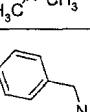
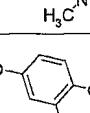
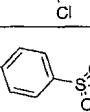
655	2-피페리딘메탄올		386.2896
656	3-(히드록시메틸)피페리딘		386.2888
657	4-(히드록시메틸)피페리딘		386.2893
658	N-메틸벤질아민		392.2845
659	이소니페코트아미드		399.2902
660	니페코트아미드		399.2894
661	(3S)-(-)-3-아세트아미도페롤리딘		399.2876
662	1-아세틸피페라진		399.2906
663	1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘		399.3218
664	피페리딘에탄올		400.3098

665	4-피페리딘에탄올		400.3116
666	N-(2-히드록시메틸)피페라진		401.3050
667	1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린		404.2845
668	(R)-(+)-N-메틸-1-페닐에틸아민		406.3002
669	(S)-(-)-N-메틸-1-페닐에틸아민		406.3007
670	4-(에틸아미노메틸)피리딘		407.2958
671	4-(1-피롤리디닐)-피페리딘		425.3405

672	1-(2-에톡시에틸)피페라진		429.3372
673	1-페닐피페라진		433.3121
674	1-(2-피리딜)피페라진		434.3068
675	1-(4-피리딜)-피페라진		434.3066
676	1-(2-피리미딜)피페라진		435.3006
677	4-피페리디노피페리딘		439.3589

678	4-멘질 피페리딘		446.3323
679	4-히드록시-4-페닐피페리딘		448.3083
680	1-(2-프로일)피페라진		451.2848
681	페놀		365.2370
682	2-시아노페놀		390.2276
683	3-시아노페놀		390.2332
684	4-시아노페놀		390.2289
685	3-메톡시페놀		395.2413
686	4-메톡시페놀		395.2477

687	파이어콜		395.2485
688	2-클로로페놀		399.1955
689	3-클로로페놀		399.1946
690	4-클로로페놀		399.1913
691	4-히드록시벤즈아미드		408.2427
692	살리실아미드		408.2430
693	2-아세트아미도페놀		422.2584
694	3-아세트아미도페놀		422.2597
695	4-히드록시페닐아세트아미드		422.2587
696	아세트아미노펜		422.2594

697	2-디메틸아미노메틸페놀		422.2943
698	4-디메틸아미노메틸페놀		422.2960
699	3,4-디클로로페놀		433.1546
700	4-히드록시벤젠술폰아미드		444.2099

실시예 701-775

하기 표의 시약 (0.15 mmol, 1.5 당량)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (32 mg, 0.10 mmol, 실시예 46에 기재된 바와 같이 제조된) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 85°C에서 약 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여

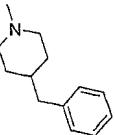
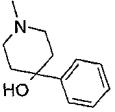
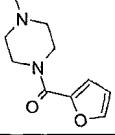
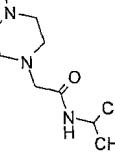
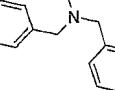
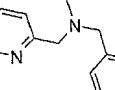
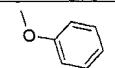
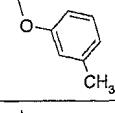
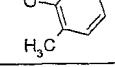
과하고, 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
701	부제-출발 물질		317.1542
702	2-(메틸아미노)에탄올		356.2476
703	피페리딘		366.2679
704	(R)-3-히드록시피페리딘		368.2467
705	모르폴린		368.2443
706	2-에틸아미노에탄올		370.2610
707	1-메틸피페라진		381.2777
708	4-히드록시피페리딘		382.2585
709	3-히드록시피페리딘		382.2575

710	티오모르폴린		384.2242
711	N-메틸푸르푸릴아민		392.2450
712	N-메틸시클로헥실아민		394.2995
713	N-프로필시클로프로판페닐아민		394.3004
714	N,N'-디메틸-3-아미노피롤리딘		395.2964
715	N-에틸피페라진		395.2957
716	N-메틸호모피페라진		395.2915
717	2,6-디메틸모르폴린		396.2796
718	3-(히드록시메틸)피페리딘		396.2732
719	4-(히드록시메틸)피페리딘		396.2764

720	N-에틸아닐린		402.2686
721	N-메틸벤질아민		402.2680
722	1-아세틸피페라진		409.2697
723	이소나페코트아미드		409.2709
724	니페코트아미드		409.2695
725	1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘		409.3067
726	2-피페리딘에탄올		410.2938
727	4-피페리딘에탄올		410.2953
728	N-(2-(히드록시에틸)피페라진		411.2862

729	N-메틸페닐아민		416.2831
730	2-(2-(메틸아미노에틸)피리딘		417.2759
731	4-(에틸아미노메틸)피리딘		417.2796
732	2-아미노-1-페닐메탄올		432.2751
733	1-(2-(에톡시메틸)피페라진		439.3194
734	1-페닐피페라진		443.2926
735	1-(2-피리딜)피페라진		444.2854
736	4-피페리디노피페라진		449.3390

737	4-펜질피페리딘		456.3132
738	4-히드록시-4-페닐피페리딘		458.2898
739	1-(2-푸로일)피페라진		461.2658
740	N-이소프로필-1-피페라진아세트아미드		466.3321
741	디벤질아민		478.3015
742	2,2'-디피콜릴아민		480.2880
743	페놀		375.2155
744	m-크레솔		389.2325
745	o-크레솔		389.2318

746	p-크레솔		389.2358
747	2-플루오로페놀		393.2096
748	3-플루오로페놀		393.2087
749	4-플루오로페놀		393.2070
750	2-시아노페놀		400.2164
751	3-시아노페놀		400.2127
752	4-시아노페놀		400.2151
753	2,4-디메틸페놀		403.2482
754	3,4-디메틸페놀		403.2458
755	3-메톡시페놀		405.2332
756	2-메톡시페놀		405.2296

757	4-메톡시페놀		405.2310
758	2-클로로페놀		409.1817
759	3-클로로페놀		409.1787
760	4-클로로페놀		409.1805
761	4-히드록시벤즈아미드		418.2222
762	살리실아미드		418.2272
763	3-디메틸아미노페놀		418.2630
764	3-tert-부틸페놀		431.2794
765	4-히드록시페닐아세트아미드		432.2422
766	4-아세트아미도페놀		432.2377

767	2-아세트아미도페놀		432.2415
768	3-아세트아미도페놀		432.2396
769	2-디메틸아미노메틸페놀		432.2734
770	3-히드록시펜조트리플루오라이드		443.2042
771	4-히드록시펜조트리플루오라이드		443.2050
772	2,3-디클로로페놀		443.1438
773	2,4-디클로로페놀		443.1372
774	2,5-디클로로페놀		443.1427
775	3,4-디클로로페놀		443.1422

실시예 776-799

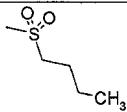
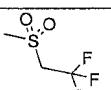
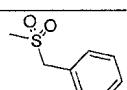
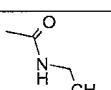
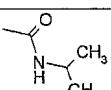
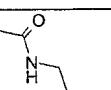
파트 A

백금(IV) 산화물 (4 g)을 트리플루오로아세트산 (80 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (약 24 mmol, 실시예 349-453의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 수소 압력 (50 psi, 3.4×10^5 Pa) 하에 2일 동안 진탕하고, 후속적으로 CELITE 필터제의 총을 통해 여과하였다. 필터 케이크를 메탄올로 세척하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 50% 수성 수산화나트륨을 첨가하여 생성되는 용액을 pH 14로 조정하였다. 생성되는 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 1-(4-아미노부틸)-2-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공하였다.

파트 B

하기 표의 시약 (0.048 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (12.5 mg, 0.044 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 15 μ L, 2 당량)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 4시간 동안 진탕하였다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
776	아세틸클로라이드		330.2275
777	시클로프로판카르보닐 클로라이드		356.2417
778	이소부티릴 클로라이드		358.2600
779	시클로펜단카르보닐 클로라이드		384.2771
780	시클로헥산카르보닐 클로라이드		398.2882
781	페닐아세틸클로라이드		406.2586
782	3-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드		460.2296
783	1-프로판су포닐 클로라이드		394.2255

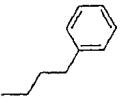
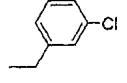
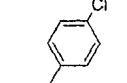
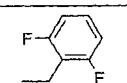
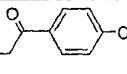
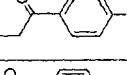
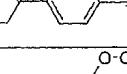
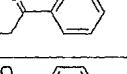
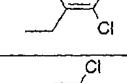
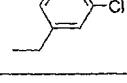
784	이소프로필 솔포 클로라이드		394.2260
785	1-부탄솔포닐 클로라이드		408.2441
786	트리플루오로메탄솔포닐 클로라이드		420.1678
787	벤젠솔포닐 클로라이드		428.2078
788	2,2,2- 트리플루오로에탄솔포닐 클로라이드		434.1819
789	일파-톨루엔솔포닐 클로라이드		442.2266
790	에틸 이소시아네이트		359.2540
791	이소프로필 이소시아네이트		373.2689
792	N-프로필 이소시아네이트		373.2713

793	N-부틸 이소시아네이트		387.2856
794	시클로펜틸 이소시아네이트		399.2846
795	페닐 이소시아네이트		407.2519
796	시클로헥실 이소시아네이트		413.3038
797	p-톨릴 이소시아네이트		421.2720
798	3-메톡시페닐 이소시아네이트		437.2661
799	3-클로로페닐 이소시아네이트		441.2194

실시예 800-819

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 DMF (1 mL) 중 1-부틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드 (27.6 mg, 0.10 mmol, 실시예 579-581의 파트 A에 기재된 바와 같이 제조된) 및 탄산칼륨 (55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 밤새 주변 온도에서 진탕하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
800	부제-출발물질	-H	241.1441
801	1-브로모펜탄		311.2222
802	2-요오도에탄올		285.1711
803	1-요오도부탄		297.2054
804	2-요오도부탄		297.2053
805	1-(3-브로모프로필)파롤		348.2174
806	2-시클로헥실에틸 브로마이드		351.2527
807	2-시아노펜질 브로마이드		356.1855
808	2-브로모아세토페논		359.1871

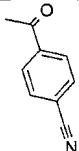
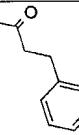
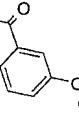
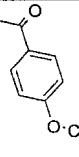
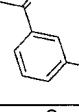
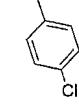
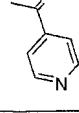
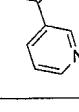
809	1-브로모-3-페닐프로판		359.2220
810	3-클로로벤질 브로마이드		365.1521
811	4-클로로벤질 브로마이드		365.1548
812	2,6-디플루오로벤질 브로마이드		367.1742
813	2-브로모-4'-메틸아세토페논		373.1996
814	2-브로모-4'-플루오로아세토페논		377.1789
815	4-시아노펜아실 브로마이드		384.1801
816	2-브로모-3'-메톡시아세토페논		389.2006
817	2-브로모-4'-메톡시아세토페논		389.1953
818	2,6-디클로로벤질 브로마이드		399.1115
819	3,4-다클로로벤질 브로마이드		399.1170

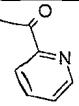
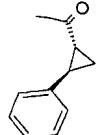
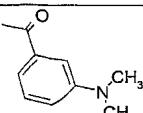
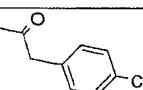
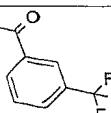
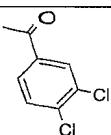
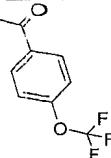
실시예 820-904

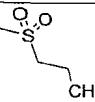
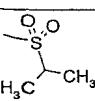
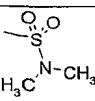
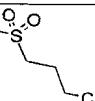
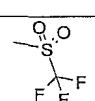
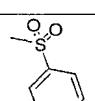
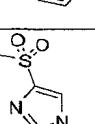
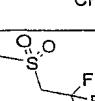
하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 디히드로클로라이드 (34 mg, 0.098 mmol, 실시예 51의 파트 A 내지 H에 기재된 바와 같이 제조된) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 70 μ L, 4 당량)의 용액이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 6시간 동안 진탕하였다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
820	부제-출발 물질		270.1707
821	아세틸 클로라이드		312.1855
822	프로피오닐 클로라이드		326.1965
823	시클로프로판카르보닐 클로라이드		338.1994
824	부티릴 클로라이드		340.2110

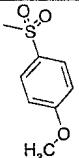
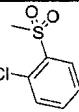
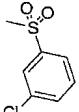
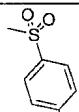
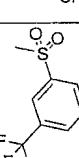
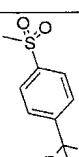
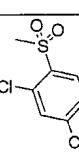
825	페록시아세틸 클로라이드		342.1953
826	피발로일 클로라이드		354.2304
827	벤조일 클로라이드		374.1986
828	시클로펜틸아세틸 클로라이드		380.2487
829	시클로헥산카르보닐 클로라이드		380.2419
830	m-톨루오일 클로라이드		388.2146
831	페닐아세틸 클로라이드		388.2168
832	3-플루오로벤조일 클로라이드		392.1925
833	4-플루오로벤조일 클로라이드		392.1896

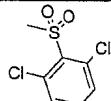
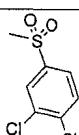
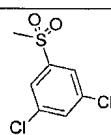
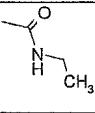
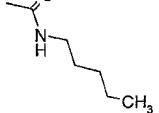
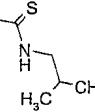
834	4-시아노벤조일 클로라이드		399.1963
835	히드로신나모일 클로라이드		402.2307
836	3-메톡시벤조일 클로라이드		404.2108
837	p-아니소일 클로라이드		404.2093
838	3-클로로벤조일 클로라이드		408.1565
839	4-클로로벤조일 클로라이드		408.1616
840	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		375.1937
841	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		375.1913

842	피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드		375.1948
843	트랜스-2-페닐-1- 시클로프로판카르보닐 클로라이드		414.2304
844	3-디메틸아미노벤조일 클로라이드		417.2423
845	4-클로로페닐 아세틸 클로라이드		422.1747
846	3-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드		442.1840
847	3,4-디클로로벤조일 클로라이드		442.1196
848	4-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드		458.1784
849	메탄술포닐 클로라이드		348.1522

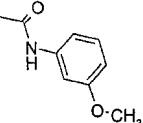
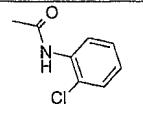
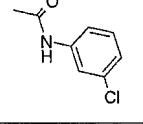
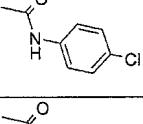
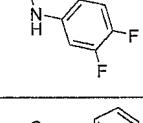
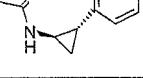
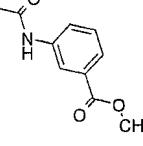
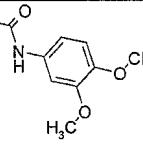
850	에탄술포닐 클로라이드		362.1672
851	1-프로판술포닐 클로라이드		376.1812
852	이소프로필술포닐 클로라이드		376.1808
853	디메틸су파모일 클로라이드		377.1767
854	1-부탄술포닐 클로라이드		390.2003
855	트리플루오로메탄술포닐 클로라이드		402.1206
856	벤젠술포닐 클로라이드		410.1689
857	1-메틸이미다졸-4-술포닐 클로라이드		414.1732
858	2,2,2-트리플루오로메탄술포닐 클로라이드		416.1376

859	2- 티오펜슬포닐 클로라이드		416.1233
860	알파-톨루엔슬포닐 클로라이드		424.1842
861	3-플루오로벤젠슬포닐 클로라이드		428.1556
862	4-플루오로벤젠슬포닐 클로라이드		428.1568
863	3-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		435.1585
864	4-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		435.1617
865	3-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		440.1798

866	4-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		440.1721
867	2-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		444.1277
868	3-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		444.1272
869	4-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		444.1278
870	3-(트리플루오로메틸)벤zen슬포닐 클로라이드		478.1482
871	4-(트리플루오로메틸)벤zen슬포닐 클로라이드		478.1519
872	2,4-디클로로벤zen슬포닐 클로라이드		478.0887

873	2,6-디클로로벤zen솔포닐 클로라이드		478.0858
874	3,4-디클로로벤젠솔포닐 클로라이드		478.0838
875	3,5-디클로로벤젠솔포닐 클로라이드		478.0890
876	메틸 이소시아네이트		327.1915
877	에틸 이소시아네이트		341.2110
878	이소프로필 이소시아네이트		355.2263
879	시클로프로필 이소티오시아네이트		369.1870
880	펜틸 이소시아네이트		383.2596
881	이소부틸 이소티오시아네이트		385.2207

882	페닐 이소시아네이트		389.2116
883	시클로헥실 이소시아네이트		395.2597
884	벤질 이소시아네이트		403.2283
885	m-톨릴 이소시아네이트		403.2268
886	o-톨릴 이소시아네이트		403.2238
887	페닐 이소티오시아네이트		405.1867
888	3-피리딜 이소티오시아네이트		406.1828
889	2-페네틸 이소시아네이트		417.2416
890	2-메톡시페닐 이소시아네이트		419.2187

891	3-메톡시페닐 이소시아네이트		419.2167
892	2-클로로페닐 이소시아네이트		423.1716
893	3-클로로페닐 이소시아네이트		423.1736
894	4-클로로페닐 이소시아네이트		423.1716
895	3,4-디플루오로페닐 이소시아네이트		425.1877
896	트랜스-2-페닐시클로프로필 이소시아네이트		429.2428
897	3-카르보메톡시페닐 이소시아네이트		447.2178
898	3,4-디메톡시페닐 이소시아네이트		449.2318

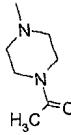
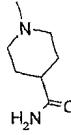
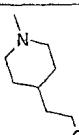
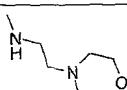
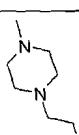
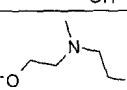
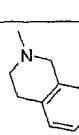
899	3,5-디메톡시페닐 이소시아네이트		449.2270
900	2-(트리플루오로메톡시)페닐 이소시아네이트		473.1876
901	N,N-디메틸카르바모일 클로라이드		341.2104
902	2-옥소-1-이미다졸리딘카르보닐 클로라이드		382.1967
903	4-메틸-1-피라진카르보닐 클로라이드		396.2530
904	N-메틸-N-페닐카르바모일 클로라이드		403.2245

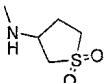
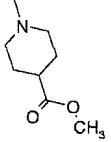
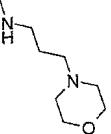
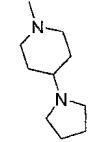
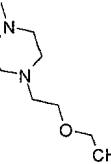
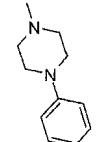
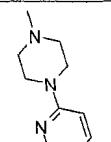
실시 예 905-941

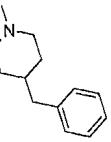
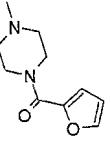
하기 표의 시약 (0.15 mmol, 1.5 당량)을 DMF (1 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (31 mg, 0.10 mmol, 실시 예 19에 기재된 바와 같이 제조된) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 50°C에서 약 18시간 동안, 이어서 85°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시 예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시 예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
905	부제-출발 물질		303.1352
906	2-(메틸아미노)에탄올		342.2295
907	시클로펜틸아민		352.2509
908	피페리딘		352.2497
909	(R)-3-하드록시 피롤리딘		354.2297
910	모르폴린		354.2301
911	티아졸리딘		356.1942
912	시클로헥실아민		366.2661
913	1-메틸피페라진		367.2617

914	4-히드록시 피페리딘		368.2452
915	티오모르폴린		370.2053
916	디에탄올아민		372.2402
917	3-피콜릴아민		375.2289
918	N-메틸푸르阜릴아민		378.2289
919	N-에틸 피페라진		381.2749
920	N-메틸호모피페라진		381.2764
921	2,6-디메틸모르폴린		382.2625
922	N,N-디메틸-N'-에틸메틸렌디아민		383.2944
923	N-메틸벤질아민		388.2493

924	3-아자비시클로[3.2.2]노난		392.2816
925	1-아세틸피페라진		395.2555
926	이소니페코트아미드		395.2561
927	1-메틸-4-(메틸아미노)피페리딘		395.2888
928	4-피페리딘에탄올		396.2765
929	4-(2-아미노에틸)모르폴린		397.2720
930	N-(2-히드록시에틸)피페라진		397.2731
931	비스(2-메톡시에틸)아민		400.2716
932	1,2,3,4,-테트라하이드로이소퀴놀린		400.2487

933	1,1- 디옥시도테트라하드로티엔- 3-일 아민		402.1963
934	메틸 이소니페코테이트		410.2554
935	N-(3- 아미노프로필)모르폴린		411.2876
936	4-(1- 피롤린디닐)피페리딘		421.3071
937	1-(2- 에톡시에틸)피페라진		425.3028
938	1-페닐피페라진		429.2729
939	1-(2-피리딜)피페라진		430.2732

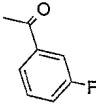
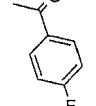
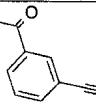
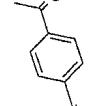
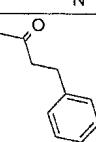
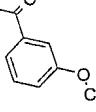
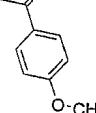
940	4-벤질피페리딘		442.2974
941	1-(2-푸로일)피페라진		447.2495

실시예 942-1019

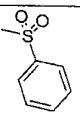
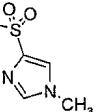
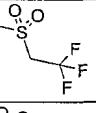
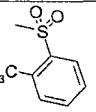
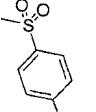
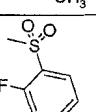
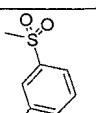
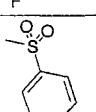
하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하드로-2H-파라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (27 mg, 0.10 mmol, 실시예 589에 기재된 바와 같이 제조된) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 34 μ L, 2 당량)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 약 16시간 동안 진탕하였다. 물 (50 μ L)을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 전공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
942	부재-출발 물질		274.2038
943	프로피오닐 클로라이드		330.2314

944	메틸 클로로포르메이트		332.2068
945	시클로프로판카르보닐 클로라이드		342.2281
946	부티릴 클로라이드		344.2462
947	이소부티릴 클로라이드		344.2468
948	메톡시아세틸 클로라이드		346.2242
949	메틸 클로로티올포르메이트		348.1872
950	시클로부탄카르보닐 클로라이드		356.2471
951	이소발레릴 클로라이드		358.2617
952	시클로펜坦카르보닐 클로라이드		370.2637
953	벤조일 클로라이드		378.2315
954	시클로헥산카르보닐 클로라이드		384.2777
955	2-플루오로벤조일 클로라이드		396.2228

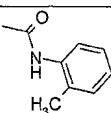
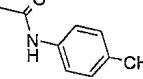
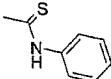
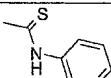
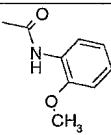
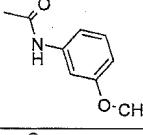
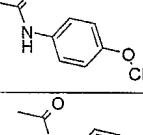
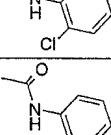
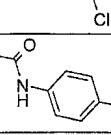
956	3-플루오로벤조일 클로라이드		396.2219
957	4-플루오로벤조일 클로라이드		396.2228
958	3-시아노벤조일 클로라이드		403.2255
959	4-시아노벤조일 클로라이드		403.2274
960	히드로신나모일 클로라이드		406.2613
961	2-메톡시벤조일 클로라이드		408.2415
962	3-메톡시벤조일 클로라이드		408.2403
963	p-아니소일 클로라이드		408.2409
964	2-클로로벤조일 클로라이드		412.1929

965	3-클로로벤조일 클로라이드		412.1936
966	4-클로로벤조일 클로라이드		412.1929
967	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		379.2263
968	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		379.2217
969	피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드		379.2234
970	메탄술포닐 클로라이드		352.1825
971	에탄술포닐 클로라이드		366.1987
972	1-프로판술포닐 클로라이드		380.2142
973	이소프로필술포닐 클로라이드		380.2150
974	디메틸술파모일 클로라이드		381.2038
975	1-부탄술포닐 클로라이드		394.2293

976	벤젠술포닐 클로라이드		414.1946
977	1-메틸이미다졸-4-술포닐 클로라이드		418.2022
978	2,2,2-트리플루오로에탄술포닐 클로라이드		420.1650
979	알파-톨루엔술포닐 클로라이드		428.2090
980	o-톨루엔술포닐 클로라이드		428.2122
981	p-톨루엔술포닐 클로라이드		428.2105
982	2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드		432.1891
983	3-플루오로벤젠술포닐 클로라이드		432.1877
984	4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드		432.1838

985	3-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		439.1921
986	4-시아노벤zen슬포닐 클로라이드		439.1921
987	3-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		444.2036
988	4-메톡시벤zen슬포닐 클로라이드		444.2082
989	2-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		448.1583
990	3-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		448.1584
991	4-클로로벤zen슬포닐 클로라이드		448.1583
992	메틸 이소시아네이트		331.2276

993	에틸 이소시아네이트		345.2416
994	이소프로필 이소시아네이트		359.2588
995	N-프로필 이소시아네이트		359.2568
996	이소프로필 이소시아네이트		375.2342
997	시클로펜틸 이소시아네이트		385.2722
998	시클로프로필메틸 이소티오시아네이트		387.2356
999	페닐 이소시아네이트		393.2427
1000	시클로헥실 이소시아네이트		399.2901
1001	벤질 이소시아네이트		407.2578
1002	m-톨릴 이소시아네이트		407.2584

1003	o-톨릴 이소시아네이트		407.2581
1004	p-톨릴 이소시아네이트		407.2563
1005	페닐 이소티오시아네이트		409.2182
1006	3-피리딜 이소티오시아네이트		410.2164
1007	2-메톡시페닐 이소시아네이트		423.2523
1008	3-메톡시페닐 이소시아네이트		423.2486
1009	4-메톡시페닐 이소시아네이트		423.2512
1010	2-클로로페닐 이소시아네이트		427.2027
1011	3-클로로페닐 이소시아네이트		427.2027
1012	4-클로로페닐 이소시아네이트		427.2030

1013	트랜스-2-페닐시클로프로필 이소시아네이트		433.2676
1014	N,N-디메틸 카르바모일 클로라이드		345.2416
1015	1-피롤리딘카르보닐 클로라이드		371.2584
1016	2-옥소-1-이미다졸리딘카르보닐 클로라이드		386.2310
1017	4-모르폴리닐카르보닐 클로라이드		387.2515
1018	4-메틸-1-피페라진카르보닐 클로라이드		400.2810
1019	N-메틸-N-페닐카르바모일 클로라이드		407.2577

실시예 1020-1097

하기 표의 시약 (0.12 mmol, 1.2 당량)을 N,N-디메틸아세트아민드 (1 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 트리스-트리플루오로아세테이트 (64 mg, 0.10 mmol, 실시예 578에 기재된 바와 같이 제조된) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 90 µL, 5 당량)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 약 16시간 동안 진탕하였다. 물 (30 µL)을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

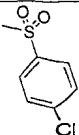
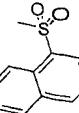
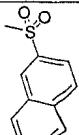
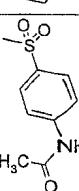
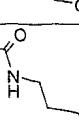
실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
1020	부제-줄발물질	-H	302.2356
1021	메틸 글로로포르메이트		360.2431
1022	시클로프로판카르보닐 클로라이드		370.2581
1023	부티릴 클로라이드		372.2793
1024	이소부티릴 클로라이드		372.2797
1025	에틸클로로포르메이트		374.2581
1026	메톡시아세틸 클로라이드		374.2524
1027	메틸 클로로티오포르메이트		376.2200
1028	시클로부탄카르보닐 클로라이드		384.2800

1029	이소발레릴 클로라이드		386.2942
1030	펜타노일 클로라이드		386.2930
1031	피발로일 클로라이드		386.2955
1032	tert-부틸아세틸 클로라이드		400.3100
1033	벤조일 클로라이드		406.2637
1034	시클로헥산카르보닐 클로라이드		412.3082
1035	3-시아노벤조일 클로라이드		431.2566
1036	4-시아노벤조일 클로라이드		431.2582
1037	신나모일 클로라이드		432.2789

1038	히드로신나모일 클로라이드		434.2884
1039	2-메톡시벤조일 클로라이드		436.2724
1040	2-클로로벤조일 클로라이드		440.2225
1041	3-클로로벤조일 클로라이드		440.2231
1042	4-클로로벤조일 클로라이드		440.2261
1043	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		407.2575
1044	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		407.2576
1045	피콜리노일 클로라이드 히드로클로라이드		407.2582
1046	트랜스-2-페닐-1- 시클로프로판카르보닐 클로라이드		446.2876
1047	메탄솔포닐 클로라이드		380.2112

1048	에탄술포닐 클로라이드		394.2269
1049	1-프로판술포닐 클로라이드		408.2450
1050	이소프로필술포닐 클로라이드		408.2448
1051	디메틸술파모일 클로라이드		409.2384
1052	1-부탄술포닐 클로라이드		422.2617
1053	벤젠술포닐 클로라이드		442.2272
1054	1-페닐이미다졸-4-술포닐 클로라이드		446.2353
1055	3-메틸벤젠술포닐 클로라이드		456.2474
1056	알파-톨루엔술포닐 클로라이드		456.2435
1057	o-톨루엔술포닐 클로라이드		456.2475

1058	p-톨루엔슬포닐 클로라이드		456.2390
1059	3-시아노벤젠슬포닐 클로라이드		467.2200
1060	4-시아노벤젠슬포닐 클로라이드		467.2187
1061	3-페록시벤젠슬포닐 클로라이드		472.2384
1062	4-페록시벤젠슬포닐 클로라이드		472.2398
1063	2-클로로벤젠슬포닐 클로라이드		476.1908
1064	3-클로로벤젠슬포닐 클로라이드		476.1861

1065	4-클로로벤zenсу阜 클로라이드		476.1846
1066	1-나프탈렌су阜 클로라이드		492.2451
1067	2-나프탈렌су阜 클로라이드		492.2414
1068	N-아세틸су阜릴 클로라이드		499.2519
1069	메틸 이소시아네이트		359.2596
1070	에틸 이소시아네이트		373.2702
1071	이소프로필 이소시아네이트		387.2855
1072	N-프로필 이소시아네이트		387.2852
1073	N-부틸 이소시아네이트		401.3009

1074	sec-부틸 이소시아네이트		401.3026
1075	시클로프로필 이소티오시아네이트		401.2458
1076	시클로펜틸 이소시아네이트		413.2993
1077	시클로프로필메틸 이소티오시아네이트		415.2605
1078	페닐 이소시아네이트		421.2702
1079	시클로헥실 이소시아네이트		427.3229
1080	m-톨릴 이소시아네이트		435.2876
1081	페닐 이소티오시아네이트		437.2459
1082	3-피리딜 이소티오시아네이트		438.2480
1083	2-테트라하이드로푸르푸릴 이소티오시아네이트		445.2741

1084	벤조일 이소시아네이트		44.9.2674
1085	2-페닐에틸 이소시아네이트		44.9.3064
1086	2-메톡시페닐 이소시아네이트		45.1.2864
1087	3-메톡시페닐 이소시아네이트		45.1.2798
1088	4-메톡시페닐 이소시아네이트		45.1.2860
1089	3-클로로페닐 이소시아네이트		45.5.2350
1090	4-클로로페닐 이소시아네이트		45.5.2345
1091	트랜스-2- 페닐시클로프로필 이소시아네이트		46.1.3076
1092	3-카르보메톡시페닐 이소시아네이트		47.9.2800

1093	N,N-디메틸카르바모일 클로라이드		373.2736
1094	1-피롤리딘 카르보닐 클로라이드		399.2891
1095	1-피페리딘카르보닐 클로라이드		413.2986
1096	4-모르폴린카르보닐 클로라이드		415.2802
1097	4-메틸-1- 피페라진카르보닐 클로라이드		428.3176

실시예 1098-1115

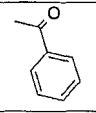
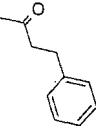
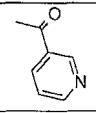
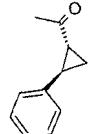
하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름 (1 mL) 중 1-(4-아미노부틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (30 mg, 0.10 mmol, 실시예 577에 기재된 바와 같이 제조된) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 36 μ L, 2 당량)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 약 4시간 동안 진탕하였다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

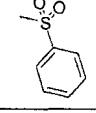
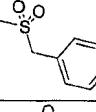
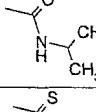
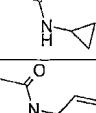
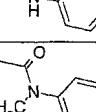
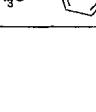
실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
1098	부재-출발물질		298.2036
1099	프로페오닐 클로라이드		354.2326
1100	시클로부탄카르보닐 클로라이드		380.2464
1101	벤조일 클로라이드		402.2332
1102	시클로헥산카르보닐 클로라이드		408.2801
1103	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		403.2280
1104	메탄술포닐 클로라이드		376.1839
1105	1-프로판술포닐 클로라이드		404.2154
1106	이소프로필술포닐 클로라이드		404.2087
1107	디메틸су파모일 클로라이드		405.2098

1108	벤젠술포닐 클로라이드		438.1996
1109	1-메틸이미다졸-4-술포닐 클로라이드		442.2025
1110	2,2,2-트리플루오로에탄술포닐 클로라이드		444.1700
1111	시클로프로필 이소티오시아네이트		397.2207
1112	시클로펜틸 이소시아네이트		409.2737
1113	페닐 이소시아네이트		417.2438
1114	시클로헥실 이소시아네이트		423.2903
1115	3-피리딜 이소티오시아네이트		434.2153

실시예 1116-1129

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 N,N-디메틸아세트아민드 (1 mL) 중 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (32 mg, 0.10 mmol, 실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 27 μ L, 1.5 당량)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 약 4시간 동안 진탕하였다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
1116	부제-출발물질	-H	298.2029
1117	아세틸 클로라이드		340.2144
1118	벤조일 클로라이드		402.2336
1119	히드로 신나모일 클로라이드		430.2639
1120	니코티노일클로라이드 히드로클로라이드		403.2256
1121	트랜스-2-페닐-1- 시클로프로판카르보닐 클로라이드		442.2607
1122	페탄슬포닐 클로라이드		376.1814
1123	디메틸슬파모일 클로라이드		405.2071

1124	벤젠슬포닐 클로라이드		438.1994
1125	알파-톨루엔슬포닐 클로라이드		452.2145
1126	이소프로필 이소시아네이트		383.2566
1127	시클로프로필 이소티오시아네이트		397.2189
1128	페닐 이소시아네이트		417.2445
1129	N-메틸-N- 페닐카르바모일 클로라이드		431.2592

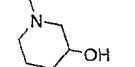
실시예 1130-1176

파트 A

1-(4-클로로부틸)-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드 (2.8 g, 실시예 454-488에 기재된 바와 같이 제조된), 백금(IV) 산화물 (2.1 g) 및 트리플루오로아세트산 (43 mL)의 혼합물을 수소 압력 (50 psi , $3.4 \times 10^5\text{ Pa}$) 하에 과르 진탕기 상에 2일 동안 배치하였다. 반응 혼합물을 CELITE 필터제의 층을 통해 여과하고, 필터 케이크를 메탄올로 세정하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물 (10 mL)로 회석하고, 50% 수산화나트륨을 첨가하여 염기성 (pH 14)으로 만든 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (40+ M 카트리지, 클로로포름/CMA로 100:0 내지 80:20의 구배로 용리함)로 정제하여 2.0 g의 1-(4-클로로부틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 담황색 고체로서 제공하였다.

파트 B

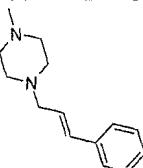
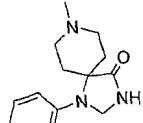
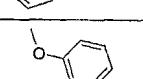
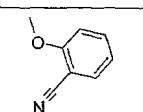
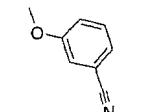
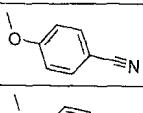
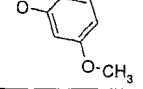
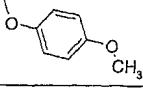
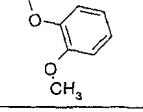
하기 표의 시약 (0.15 mmol, 1.5 당량)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (29 mg, 0.10 mmol) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 70°C에서 (아민) 또는 85°C에서 (페놀) 약 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
1130	부제-출발물질		293.1557
1131	피롤리딘		328.2524
1132	피페리딘		342.2643
1133	모르폴린		344.2464
1134	2-에틸아미노에탄올		346.2614
1135	3-히드록시페리딘		358.2613

1136	4-히드록시 피페리딘		358.2633
1137	3-(디메틸아미노)피롤리딘		371.2914
1138	N-메틸호모피페라진		371.2959
1139	2-피페리딘메탄올		372.2749
1140	3-(히드록시메틸)피페리딘		372.2794
1141	4-(히드록시메틸)피페리딘		372.2793
1142	N-메틸벤질아민		378.2680
1143	이소니페코트아미드		385.2697
1144	(3S)-(-)-3-아세트아미도피롤리딘		385.2710

1145	1-아세틸 피페라진		385.2723
1146	2-피페리딘에탄올		386.2931
1147	4-피페리딘에탄올		386.2928
1148	N-(2-히드록시에틸)피페라진		387.2910
1149	4-(에틸아미노메틸)피페리딘		393.2790
1150	1-(2-메톡시에틸)피페라진		401.3011
1151	4-(1-피롤리디닐)피페리딘		411.3260

1152	1-(2-에톡시에틸)피페라진		415.3208
1153	1-페닐피페라진		419.2944
1154	1-(2-피리딜)피페라진		420.2886
1155	4-피페리디노피페리딘		425.3397
1156	1-히드록시에틸에톡시피페라진		431.3148
1157	1-(2-푸로일)피페라진		437.2685
1158	2-피페리딘-일메틸-피페리딘		439.3556

1159	1-신나밀피페라진		459.3239
1160	1-페닐-1,3,8-트리아조스피로[4.5]데칸-4-온		488.3132
1161	페놀		351.2188
1162	2-시아노페놀		376.2125
1163	3-시아노페놀		376.2157
1164	4-시아노페놀		376.2140
1165	3-메톡시페놀		381.2270
1166	4-메톡시페놀		381.2278
1167	파이어콜		381.2270

1168	2-클로로페놀		385.1785
1169	4-클로로페놀		385.1780
1170	4-히드록시벤즈아미드		394.2255
1171	3-디메틸아미노페놀		394.2589
1172	2,4-디클로로페놀		419.1378
1173	2,5-디클로로페놀		419.1363
1174	3,4-디클로로페놀		419.1374
1175	3,5-디클로로페놀		419.1381
1176	4-히드록시벤젠솔폰아미드		430.1886

실시예 1177-1191

파트 A

DMF (50 mL)를 1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (3 g, 12.5 mmol, 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조된), 4-브로모부틸프탈이미드 (3.9 g, 13.7 mmol) 및 탄산칼륨 (5.2 g, 37.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 질소 분위기 하에 약 18시간 동안 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하여 과량의 탄산칼륨을 제거하였다. 여액을 물로 희석한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 먼저 에틸 아세테이트, 이어서 에틸 아세테이트 중 메탄올의 구배로 용리함)로 정제하였여 2.0 g의 2-{4-[4-아미노-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-2-일]부틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 제공하였다.

파트 B

파트 A의 물질을 히드라진 일수화물 (1.1 mL, 5 당량) 및 에탄올 (100 mL)과 합하였다. 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열한 후, 밤새 주변 온도로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 0.8 g의 2-(4-아미노부틸)-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공하였다.

파트 C

하기 표의 시약 (0.11 mmol, 1.1 당량)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1 mL) 중 2-(4-아미노부틸)-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (31 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (약 35 µL, 2 당량)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 약 16시간 동안 진탕하였다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 전 공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H) ⁺
1177	부제-출발물질	/H	312.2203

1178	아세틸 클로라이드		354.2316
1179	벤조일 클로라이드		416.2444
1180	히드로신나모일 클로라이드		444.2769
1181	니코티노일 클로라이드 히드로클로로라이드		417.2406
1182	이소프로필슬포닐 클로라이드		418.2296
1183	디메틸슬파모일 클로라이드		419.2213
1184	트리플루오로메탄슬포닐 클로라이드		444.1689
1185	벤젠슬포닐 클로라이드		452.2150
1186	알파-톨루엔슬포닐-클로라이드		466.2242
1187	에틸 이소시아네이트		383.2586
1188	시클로프로필 이소티오시아네이트		411.2358
1189	시클로프로필메틸 이소티오시아네이트		425.2496
1190	페닐 이소시아네이트		431.2590
1191	벤질 이소시아네이트		445.2752

실시예 1192-1197

하기 표의 시약 (0.12 mmol, 1.2 당량) 및 칼륨 t-부톡시드의 용액 (THF 중 1 M, 150 μL, 1.5 당량)을 DMF (1 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸-[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (30 mg, 0.10 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 주변 온도에서 약 65시간 동안 교반하였다 (자기 교반 막대). 수성 염산 (300 μL, 1 N) 및 과아세트산 (57 μL, 32 wt%)를 각 시험관에 첨가한 후, 추가로 3시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M+H)
1192	부제-출발 물질		303.1352
1193	에탄티올		361.1699
1194	2-프로판티올		375.1861
1195	메틸 티오글리콜레이트		405.1585
1196	티오페놀		409.1690

1197	푸르푸릴 미캡탄		413.1659
------	----------	--	----------

실시예 1198

질소 분위기 하에, 칼륨 t-부톡시드 (218 μL, THF 중 1 M, 1.5 당량)를 DMF (1.5 mL) 중 1-(4-클로로부틸)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (44 mg, 0.145 mmol) 및 부탄티올 (19 μL, 0.174 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 과아세트산 (76 μL, 32 wt%)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산을 첨가하여 산성화시킨 후 (pH 3), 고상 추출 카트리지 (Waters, MCX 6cc) 상에 로딩하였다. 반응 혼합물을 낮은 질소 압력으로 카트리지를 통해 밀어내어 분획 1을 제공하였다. 카트리지를 메탄올 (5 mL) 및 암모니아/메탄올 (5 mL의 1 N)으로 순차적으로 용리하여 분획 2 및 3을 각각 제공하였다. 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하여 1-[4-(부틸су포닐)부틸]-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공하였다.

측정된 질량 (M + H) : 389.1989.

실시예 1199

4-아미노-1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-올



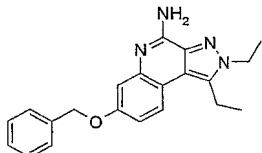
디클로로메탄 (1 mL)을 1,2-디에틸-7-메톡시-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (20 mg, 0.074 mmol, 실시예 573에 기재된 바와 같이 제조된)이 존재하는 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 차가운 삼브롬화붕소 (디클로로메탄 중 370 μL, 1 M, 0.37 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 얼음조를 제거하고, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 메탄올 (2 mL) 및 6 N 염산 (500 μL) 와 합한 후, 1시간 동안 교반하였다. 6 M 수산화나트륨을 첨가하여 혼합물을 염기성으로 만들고, 일부의 용매를 증발시켰

다. 잔사를 디클로로메탄 (25 mL) 및 물 (25 mL) 사이에 분배하였다. 층이 분리되었다. 수성층을 증발시키 황색 고체를 제공하였다. 고체를 메탄올 중에 혼탁시켰다. 메탄올을 증발시키고, 잔사를 실시 예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하여 4-아미노-1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-올의 트리플루오로아세테이트염을 제공하였다.

측정된 질량 ($M + H$) : 257.1408.

실시 예 1200

7-(벤질옥시)-1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



클로로포름 (2 mL) 및 탄산세슘 (32.6 mg, 0.1 mmol)을 4-아미노-1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-올 (17 mg, 0.05 mmol)이 존재하는 바이알에 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 5분 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드 (6.54 μ L, 0.055 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 30분 동안 교반하였다. LCMS에 의한 분석은 단지 소량의 생성물만이 형성되었음을 나타내었다. 클로로포름을 증발시키고, 잔사를 N,N-디메틸아세트아미드에 용해시켰다. 반응 혼합물을 50°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실시 예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하여 7-(벤질옥시)-1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민의 트리플루오로아세테이트염을 제공하였다.

측정된 질량 ($M + H$): 423.2190.

실시 예 1201 및 1202

N,N-디메틸아세트아미드 (2 mL) 및 탄산세슘 (32.6 mg, 0.1 mmol)을 4-아미노-1,2-디에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-올 (17 mg, 0.05 mmol)이 존재하는 바이알에 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 5분 동안 교반하였다. 하기 표의 시약 (6.54 μ L, 0.055 mmol)을 바이알에 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실시 예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 사용된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시 예	시약	R	측정된 질량 ($M + H$)
1201	알파-브로모-p-크실렌		437.2349
1202	4-클로로벤질 브로마이드		457.1809

실시 예 1203-1206

하기 표의 보론산 (2.1 당량, 0.11 mmol) 및 n-프로필 알코올 (720 μ L)을 4-아미노-2-에틸-1-(2-페닐에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트 (23 mg, 0.05 mmol, 실시 예 576에 기재된 바와 같이 제조된)가 존재하는 바이알에 첨가하였다. 바이알에 질소를 퍼징하였다. 팔라듐(II) 아세테이트 (1.12 mg, 10 몰%), 2 M 수성 탄산나트륨 (250 μ L), 물 (50 μ L) 및 트리페닐포스핀 (n-프로필 알코올 100 μ L 중 2.6 mg (20 몰%))을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 1시간 동안 80°C에서 가열하고, 주변 온도로 냉각시킨 후, 유리 솜의 플러그를 통해 여과하였

다. 플러그를 n-프로필 알코올, 메탄올 및 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 증발시키고, 잔사를 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 사용된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M + H) ⁺
1203	페닐보론산		393.2108
1204	4-메틸페닐보론산		407.2201
1205	피리딘-3-보론산		394.2031
1206	푸란-3-보론산		383.1852

실시예 1207-1216

파트 A

1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (2.4 g, 9.99 mmol, 실시예 9에 기재된 바와 같이 제조된), 탄산칼륨 (5.5 g, 39.9 mmol), 3-클로로요오도프로판 (1.2 mL, 11.0 mmol) 및 DMF (110 mL)을 함하여 40°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 합하여 물로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트로 용리함)로 2회 정제하여 2-(3-클로로프로필)-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공하였다.

파트 B

하기 표의 시약 (0.15 mmol, 1.5 당량)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1 mL) 중 2-(3-클로로프로필)-1-(2-메틸프로필)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민 (32 mg, 0.10 mmol) 및 탄산칼륨 (약 55 mg, 0.40 mmol)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고, 70°C(아민) 또는 85°C(페놀)에서 약 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액으로부터 용매를 진공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시예 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

실시예	시약	R	측정된 질량 (M + H)
1207	모르풀린		368.2472
1208	2-(프로필아미노)에탄올		384.2784
1209	N,N'-디메틸-3-아미노피롤리딘		395.2943
1210	3-(히드록시메틸)피페리딘		396.2797
1211	N-메틸펜질아민		402.2664

1212	1-아세틸피페라진		409.2721
1213	니페코트아미드		409.2733
1214	페놀		375.2200
1215	3-메톡시페놀		405.2329
1216	3-클로로페놀		409.1805

실시예 1217-1241

파트 A

2-t-부톡시카르보닐아미노-3-피리딜보론산 (11.37 g, 47.78 mmol, 실시예 15에 기재된 바와 같이 제조된), n-프로판올 (80 mL) 및 1 M 염산 (60 mL)의 혼합물을 오일조에서 80°C에서 1시간 동안 가열한 후, 주변 온도로 냉각시켰다. 고체 탄산나트륨을 첨가하고 교반하면서 염산을 중화시켜 다음 단계에 염기로 사용하였다.

파트 B

t-부틸 2-(4-브로모-3-시아노-1-프로필-1H-피라졸-5-일)에틸카르바메이트 (11.36 g, 31.84 mmol, 실시예 51에 기재된 바와 같이 제조된), n-프로판올 (20 mL) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (143 mg, 0.64 mmol)를 파트 A의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 역충전시킨 후, 100°C에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, n-프로판올을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 클로로포름 (250 mL)으로 희석하고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, 횡산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켜 담황색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피 (실리카겔, 클로로포름 중 80:20 CMA:클로로포름의 0-45% 구배로 용리함)로 정제하여 2.47 g의 담황색 고체를 제공하였다. 상기 물질을 아세토니트릴 (25 mL)에 혼탁시키고, 약 15초 동안 초음파 처리하고, 여과에 의해 단리하고, 아세토니트릴로 세정하고 건조시켜 2.25 g의 t-부틸 2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸-3,4-c]-1,8-나프티리딘-1-일)에틸카르바메이트를 백색 고체로서 제공하였다.

파트 C

염산(에탄올 중 2.7 M, 3 mL)을 에탄올(10 mL) 중 t-부틸 2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]-1,8-나프티리딘-1-일)에틸카르바메이트(0.52 g)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 약 1시간 동안 가열한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물(50 mL) 및 디클로로메탄(30 mL) 사이에 분배하였다. 층이 분리되었다. 수산화암모늄으로 수성층을 염기성으로 만든 후, 디클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1 x 50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축시켜 0.29 g의 조 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 2.05 g의 출발 물질을 사용하여 반응을 반복하여 1.18 g의 조 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 두 로트를 합하여 HORIZON HPFC 시스템 상의 크로마토그래피(실리카겔, 클로로포름 중 80:20 CMA:클로로포름의 20-60%의 구배로 용리함)로 정제하여 0.48 g의 1-(2-아미노에틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]-1,8-나프티리딘-4-아민을 백색 고체로서 제공하였다.

파트 D

하기 표의 시약(0.11 mmol, 1.1 당량)을 클로로포름(2 mL) 중 1-(2-아미노에틸)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]-1,8-나프티리딘-4-아민(26 mg, 0.10 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(약 36 μL, 2 당량)이 존재하는 시험관에 첨가하였다. 시험관을 마개를 덮고 약 4시간 동안 진탕하였다. 2방울의 물을 각 시험관에 첨가하고, 용매를 전공 원심분리에 의해 제거하였다. 화합물을 실시에 71-85에 기재된 바와 같이 정제하였다. 하기 표는 각 시험관에 첨가된 시약, 생성되는 화합물의 구조, 및 단리된 트리플루오로아세테이트염에 대해 관찰된 정확한 질량을 보여준다.

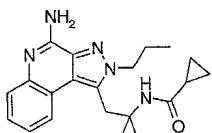
실험 예	시약	R	측정된 질량 (M + H)
1217	부제-출발 물질 단독	-H	271.1696
1218	아세틸 클로라이드		313.1781
1219	프로피오닐 클로라이드		327.1962
1220	시클로프로판카르보닐 클로라이드		339.1948
1221	부티릴 클로라이드		341.2108
1222	이소부티릴 클로라이드		341.2107
1223	벤조일 클로وا이드		375.1966
1224	시클로헥산카르보닐 클로라이드		381.2433
1225	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드		376.1888
1226	메탄솔포닐 클로라이드		349.1472
1227	에탄솔포닐 클로라이드		363.1638

1228	1-프로판슬포닐 클로라이드		377.1736
1229	이소프로필슬포닐 클로라이드		377.1794
1230	1-부탄슬포닐 클로라이드		391.1938
1231	벤젠슬포닐 클로라이드		411.1636
1232	2,2,2- 트리플루오로에탄슬포닐 클로라이드		417.1358
1233	메틸 이소시아네이트		328.1909
1234	에틸 이소시아네이트		342.2059
1235	이소프로필 이소시아네이트		356.2222
1236	N-프로필 이소시아네이트		356.2213
1237	시클로헥실 이소시아네이트		382.2394
1238	시클로헥실 이소시아네이트		396.2547

1239	1-피롤리딘카르보닐 클로라이드		368.2217
1240	1-페리딘카르보닐 클로라이드		382.2379
1241	4-모르폴린카르보닐 클로라이드		384.2181

실시예 1242

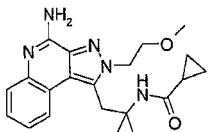
N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-페라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]시클로프로필아미드



실시예 65에 기재된 방법을 사용하여 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민(실시예 64에 기재된 바와 같이 제조된)을 아세틸 클로라이드 대신 시클로프로판카르보닐 클로라이드로 처리하여 N-[2-(4-아미노-2-프로필-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]시클로프로필아미드를 제공할 수 있다.

실시예 1243

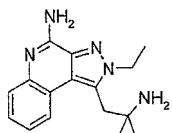
N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}시클로프로필아미드



실시예 65에 기재된 방법을 사용하여 아세틸 클로라이드 대신 시클로프로판카르보닐 클로라이드로 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민(실시예 590에 기재된 바와 같이 제조된)을 처리하여 N-{2-[4-아미노-2-(2-메톡시에틸)-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸}시클로프로필아미드를 제공할 수 있다.

실시예 1244

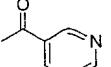
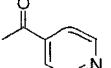
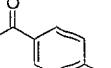
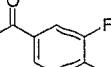
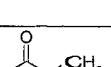
1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민



실시예 64의 파트 A 내지 G에 기재된 방법을 사용하되, 파트 A에서 프로필히드라진 옥살레이트 대신 에틸히드라진 옥살레이트를 사용하여 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 제공할 수 있다.

실시예 1245-1252

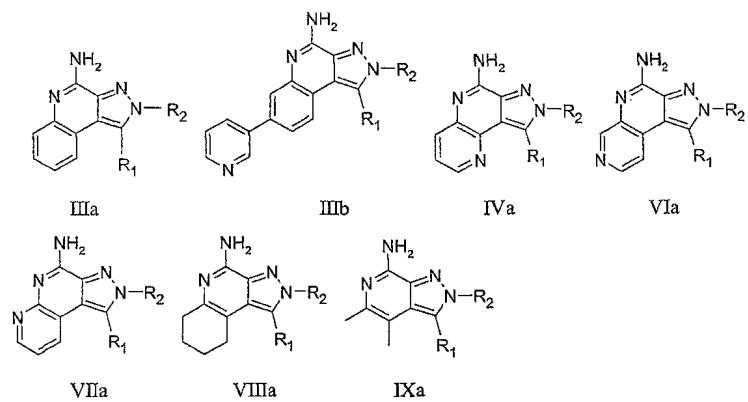
실시예 65에 기재된 방법을 사용하여 하기 표에 제시된 산 클로라이드 또는 술포닐 클로라이드로 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-4-아민을 처리하여 하기 표에 제시된 화합물을 제공할 수 있다.

실시예	시약	이름	R
1245	아세틸 클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]아세트아미드	
1246	니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]니코틴아미드	
1247	이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]이소니코틴아미드	
1248	4-플루오로벤조일 클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]플루오로벤즈아미드	
1249	3,4-디플루오로벤조일 클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]디플루오로벤즈아미드	
1250	프로피오닐 클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]프로피온아미드	

1251	시클로프로판카르보닐 클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]시클로프로필아미드	
1252	메탄솔포닐 클로라이드	N-[2-(4-아미노-2-에틸-2H-피라졸로[3,4-c]퀴놀린-1-일)-1,1-디메틸에틸]메탄솔폰아미드	

대표적인 화합물

실시예에서 상기 설명한 일부 화합물을 포함하는 특정 대표적인 화합물은 하기 화학식 (IIIa), (IIIb), (IVa), (VIIa), (VIIia) 또는 (IXa) 및 하기 R₁ 및 R₂ 치환체를 갖고, 표의 각 행은 구체적인 화합물을 제시한다.

R₁R₂

에틸	수소
메틸	메틸
에틸	에틸
메틸	n-프로필
에틸	n-부틸
메틸	벤질
에틸	2-메톡시에틸
에틸	2-히드록시에틸

에틸	수소
에틸	메틸
에틸	에틸
에틸	n-프로필
에틸	n-부틸
에틸	벤질
에틸	2-메톡시에틸
에틸	2-히드록시에틸
2-메틸프로필	수소
2-메틸프로필	메틸
2-메틸프로필	에틸
2-메틸프로필	n-프로필
2-메틸프로필	n-부틸
2-메틸프로필	벤질
2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2-메탄술포닐에틸	수소
2-메탄술포닐에틸	메틸
2-메탄술포닐에틸	에틸
2-메탄술포닐에틸	n-프로필
2-메탄술포닐에틸	n-부틸
2-메탄술포닐에틸	벤질
2-메탄술포닐에틸	2-메톡시에틸
2-메탄술포닐에틸	2-히드록시에틸
4-메탄술포닐아미노부틸	수소
4-메탄술포닐아미노부틸	메틸
4-메탄술포닐아미노부틸	에틸
4-메탄술포닐아미노부틸	n-프로필
4-메탄술포닐아미노부틸	n-부틸
4-메탄술포닐아미노부틸	벤질
4-메탄술포닐아미노부틸	2-메톡시에틸
4-메탄술포닐아미노부틸	2-히드록시에틸
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	수소
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	메틸
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	에틸
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	n-프로필
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	n-부틸
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	벤질
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	2-메톡시에틸
2-(2-프로판술포닐아미노)에틸	2-히드록시에틸
2-(벤젠술포닐아미노)에틸	수소
2-(벤젠술포닐아미노)에틸	메틸
2-(벤젠술포닐아미노)에틸	에틸
2-(벤zen술포닐아미노)에틸	n-프로필
2-(벤젠술포닐아미노)에틸	n-부틸
2-(벤젠술포닐아미노)에틸	벤질

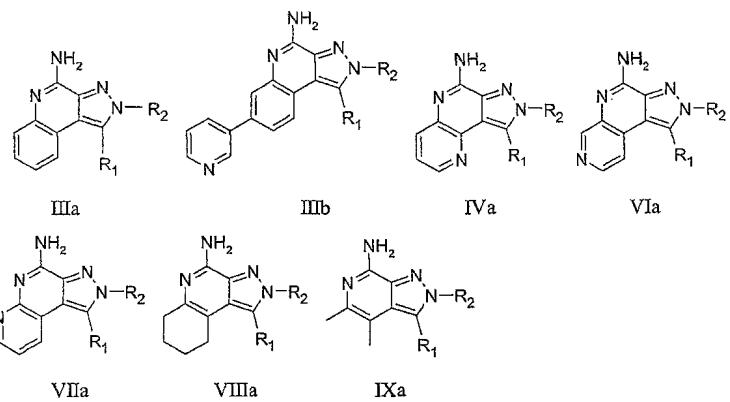
2-(벤젠술포닐아미노)에틸	2-메톡시에틸
2-(벤젠술포닐아미노)에틸	2-히드록시에틸
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	수소
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	메틸
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	에틸
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	n-프로필
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	n-부틸
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	벤질
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	2-메톡시에틸
2-(디메틸아미노술포닐아미노)에틸	2-히드록시에틸
4-히드록시부틸	수소
4-히드록시부틸	메틸
4-히드록시부틸	에틸
4-히드록시부틸	n-프로필
4-히드록시부틸	n-부틸
4-히드록시부틸	벤질
4-히드록시부틸	2-메톡시에틸
4-히드록시부틸	2-히드록시에틸
2-아미노에틸	수소
2-아미노에틸	메틸
2-아미노에틸	에틸
2-아미노에틸	n-프로필
2-아미노에틸	n-부틸
2-아미노에틸	벤질
2-아미노에틸	2-메톡시에틸
2-아미노에틸	2-히드록시에틸
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	수소
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	메틸
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	에틸
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	n-프로필
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	n-부틸
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	벤질
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	2-메톡시에틸
2-(시클로프로판카르보닐아미노)에틸	2-히드록시에틸
2-(벤조일아미노)에틸	수소
2-(벤조일아미노)에틸	메틸
2-(벤조일아미노)에틸	에틸
2-(벤조일아미노)에틸	n-프로필
2-(벤조일아미노)에틸	n-부틸
2-(벤조일아미노)에틸	벤질
2-(벤조일아미노)에틸	2-메톡시에틸
2-(벤조일아미노)에틸	2-히드록시에틸
2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	수소
2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	메틸
2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	에틸
2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	n-프로필

2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	n-부틸
2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	벤질
2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-(벤조일아미노)-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	수소
2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	메틸
2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	에틸
2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	n-프로필
2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	n-부틸
2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	벤질

2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	2-메톡시에틸
2-(피리딘-3-카르보닐아미노)에틸	2-히드록시에틸
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	수소
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	메틸
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	에틸
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	n-프로필
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	n-부틸
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	벤질
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	2-메톡시에틸
2-(2-프로판카르보닐아미노)에틸	2-히드록시에틸
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	수소
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	메틸
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	에틸
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	n-프로필
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	n-부틸
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	벤질
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	2-메톡시에틸
4-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)부틸	2-히드록시에틸
2-(3-페닐우레이도)에틸	수소
2-(3-페닐우레이도)에틸	메틸
2-(3-페닐우레이도)에틸	에틸
2-(3-페닐우레이도)에틸	n-프로필
2-(3-페닐우레이도)에틸	n-부틸
2-(3-페닐우레이도)에틸	벤질
2-(3-페닐우레이도)에틸	2-메톡시에틸
2-(3-페닐우레이도)에틸	2-히드록시에틸
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	수소
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	메틸
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	에틸
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	n-프로필
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	n-부틸
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	벤질
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	2-메톡시에틸
2-(3-피리디닐우레이도)에틸	2-히드록시에틸
2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	수소
2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	메틸

2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	에틸
2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	n-프로필
2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	n-부틸
2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	벤질
2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	2-메톡시에틸
2-[3,3-(디메틸)우레이도]에틸	2-히드록시에틸

실시예에서 상기 설명한 일부 화합물을 포함하는 특정 대표적인 화합물은 하기 화학식 (IIIa, IIIb, IVa, VIa, VIIa, VIIIa 또는 IXa) 및 하기 R_1 및 R_2 치환체를 갖고, 표의 각 행은 구체적인 화합물을 제시한다.



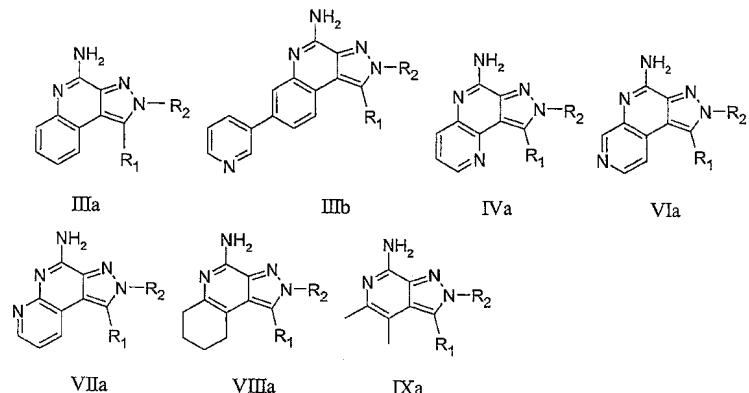
R ₁	R ₂
2-(프로필술포닐)에틸	수소
2-(프로필술포닐)에틸	메틸
2-(프로필술포닐)에틸	에틸
2-(프로필술포닐)에틸	n-프로필
2-(프로필술포닐)에틸	n-부틸
2-(프로필술포닐)에틸	벤질
2-(프로필술포닐)에틸	2-메톡시에틸
2-(프로필술포닐)에틸	2-히드록시에틸
2-히드록시-2-메틸프로필	수소
2-히드록시-2-메틸프로필	메틸
2-히드록시-2-메틸프로필	에틸
2-히드록시-2-메틸프로필	n-프로필
2-히드록시-2-메틸프로필	n-부틸
2-히드록시-2-메틸프로필	벤질

2-히드록시-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-히드록시-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2,2-디메틸프로필	수소
2,2-디메틸프로필	메틸
2,2-디메틸프로필	에틸
2,2-디메틸프로필	n-프로필
2,2-디메틸프로필	n-부틸
2,2-디메틸프로필	벤질
2,2-디메틸프로필	2-메톡시에틸
2,2-디메틸프로필	2-히드록시에틸
2-페닐에틸	수소
2-페닐에틸	메틸
2-페닐에틸	에틸
2-페닐에틸	n-프로필
2-페닐에틸	n-부틸
2-페닐에틸	벤질
2-페닐에틸	2-메톡시에틸
2-페닐에틸	2-히드록시에틸
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	수소
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	메틸
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	에틸
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	n-프로필
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	n-부틸
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	벤질
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-[시클로헥실카르보닐]아미노]-2-메틸프로필	2-히드록시에틸

2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	수소
2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	메틸
2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	에틸
2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	n-프로필
2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	n-부틸
2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	벤질
2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	2-메톡시에틸
2-메틸-2-[(메틸솔포닐)아미노]프로필	2-히드록시에틸
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	수소
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	메틸
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	에틸
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	n-프로필
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	n-부틸
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	벤질
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-(이소부티릴아미노)-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	수소
2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	메틸
2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	에틸
2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	n-프로필

2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	n-부틸
2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	벤질
2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	2-메톡시에틸
2-메틸-2-[(피리딘-3-일카르보닐)아미노]프로필	2-히드록시에틸
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	수소
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	메틸
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	에틸
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	n-프로필
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	n-부틸
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	벤질
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-{[(이소프로필아미노)카르보닐]아미노}-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	수소
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	메틸
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	에틸
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	n-프로필
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	n-부틸
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	벤질
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-(아세틸아미노)-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	수소
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	메틸
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	에틸
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	n-프로필
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	n-부틸
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	벤질
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	2-메톡시에틸
4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)부틸	2-히드록시에틸
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	수소
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	메틸
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	에틸
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	n-프로필
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	n-부틸
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	벤질
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	2-메톡시에틸
3-(3-피리딘-3-일이속사졸-5-일)프로필	2-히드록시에틸

실시예에서 상기 설명한 일부 화합물을 포함하는 특정 대표적인 화합물은 하기 화학식 (IIIa, IIIb, IVa, VIa, VIIa, VIIIa 또는 IXa) 및 하기 R₁ 및 R₂ 치환체를 갖고, 표의 각 행은 구체적인 화합물을 제시한다.



R ₁	R ₂
n-부틸	수소
n-부틸	메틸
n-부틸	에틸
n-부틸	n-프로필
n-부틸	n-부틸
n-부틸	벤질
n-부틸	2-메톡시에틸
n-부틸	2-히드록시에틸
4-아미노부틸	수소
4-아미노부틸	메틸
4-아미노부틸	에틸
4-아미노부틸	n-프로필
4-아미노부틸	n-부틸
4-아미노부틸	벤질
4-아미노부틸	2-메톡시에틸
4-아미노부틸	2-히드록시에틸
2-아미노-2-메틸프로필	수소
2-아미노-2-메틸프로필	메틸
2-아미노-2-메틸프로필	에틸
2-아미노-2-메틸프로필	n-프로필
2-아미노-2-메틸프로필	n-부틸
2-아미노-2-메틸프로필	벤질
2-아미노-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-아미노-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
4-아세톡시부틸	수소
4-아세톡시부틸	메틸
4-아세톡시부틸	에틸

4-아세톡시부틸	n-프로필
4-아세톡시부틸	n-부틸
4-아세톡시부틸	벤질
4-아세톡시부틸	2-메톡시에틸
4-아세톡시부틸	2-히드록시에틸
4-(메틸솔포닐)부틸	수소
4-(메틸솔포닐)부틸	메틸
4-(메틸솔포닐)부틸	에틸
4-(메틸솔포닐)부틸	n-프로필
4-(메틸솔포닐)부틸	n-부틸

4-(메틸술포닐)부틸	벤질
4-(메틸술포닐)부틸	2-메톡시에틸
4-(메틸술포닐)부틸	2-히드록시에틸
3-(페닐술포닐)프로필	수소
3-(페닐술포닐)프로필	메틸
3-(페닐술포닐)프로필	에틸
3-(페닐술포닐)프로필	n-프로필
3-(페닐술포닐)프로필	n-부틸
3-(페닐술포닐)프로필	벤질
3-(페닐술포닐)프로필	2-메톡시에틸
3-(페닐술포닐)프로필	2-히드록시에틸
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	수소
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	메틸
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	에틸
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	n-프로필
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	n-부틸
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	벤질
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	2-메톡시에틸
2-메틸-2-[2-(메틸술포닐)에톡시]프로필	2-히드록시에틸
4-(아미노술포닐)부틸	수소
4-(아미노술포닐)부틸	메틸
4-(아미노술포닐)부틸	에틸
4-(아미노술포닐)부틸	n-프로필
4-(아미노술포닐)부틸	n-부틸
4-(아미노술포닐)부틸	벤질
4-(아미노술포닐)부틸	2-메톡시에틸
4-(아미노술포닐)부틸	2-히드록시에틸
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	수소
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	메틸
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	에틸
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	n-프로필
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	n-부틸
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	벤질
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	2-메톡시에틸
4-[(메틸아미노)술포닐]부틸	2-히드록시에틸
4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	수소

4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	메틸
4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	에틸
4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	n-프로필
4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	n-부틸
4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	벤질
4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	2-메톡시에틸
4-[(디메틸아미노)술포닐]부틸	2-히드록시에틸
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	수소
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	메틸
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	에틸
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	n-프로필
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	n-부틸
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	벤질
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-[(시클로프로필카르보닐)아미노]-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	수소
2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	메틸
2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	에틸
2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	n-프로필
2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	n-부틸

2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	벤질
2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	2-메톡시에틸
2-메틸-2-(프로피오닐아미노)프로필	2-히드록시에틸
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	수소
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	메틸
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	에틸
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	n-프로필
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	n-부틸
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	벤질
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-[(4-플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	수소
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	메틸
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	에틸
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	n-프로필
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	n-부틸
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	벤질
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	2-메톡시에틸
2-[(3,4-디플루오로벤조일)아미노]-2-메틸프로필	2-히드록시에틸
2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	수소
2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	메틸
2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	에틸
2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	n-프로필
2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	n-부틸
2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	벤질
2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	2-메톡시에틸

2-메틸-2-[(피리딘-4-일카르보닐)아미노]프로필	2-히드록시에틸
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	수소
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	메틸
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	에틸
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	n-프로필
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	n-부틸
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	벤질
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	2-메톡시에틸
3-(3-메틸이속사졸-5-일)프로필	2-히드록시에틸
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	수소
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	메틸
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	에틸
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	n-프로필
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	n-부틸
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	벤질
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	2-메톡시에틸
3-(3-이소프로필이속사졸-5-일)프로필	2-히드록시에틸
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	수소
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	메틸
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	에틸
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	n-프로필
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	n-부틸
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	벤질
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	2-메톡시에틸
3-(3-페닐이속사졸-5-일)프로필	2-히드록시에틸
4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	수소
4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	메틸
4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	에틸
4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	n-프로필
4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	n-부틸

4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	벤질
4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	2-메톡시에틸
4-(3,5,5-트리메틸-1,2,4-옥사디아졸-4(5H)-일)부틸	2-히드록시에틸
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	수소
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	메틸
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	에틸
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	n-프로필
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	n-부틸
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	벤질
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	2-메톡시에틸
4-(3-메틸-1-옥사-2,4-디아자스피로[4.4]논-2-엔-4-일)부틸	2-히드록시에틸
펜트-4-이닐	수소
펜트-4-이닐	메틸
펜트-4-이닐	에틸
펜트-4-이닐	n-프로필
펜트-4-이닐	n-부틸
펜트-4-이닐	벤질
펜트-4-이닐	2-메톡시에틸
펜트-4-이닐	2-히드록시에틸

본 발명의 화합물은 아래 설명하는 방법을 사용하여 시험할 때 인터페론 α 및(또는) 종양 괴사 인자 α 의 생성을 유도함으로써 사이토킨 생합성을 조절하는 것으로 밝혀졌다.

인간 세포에서 사이토킨의 유도

시험관 내 인간 혈액 세포 시스템을 사용하여 사이토킨 유도를 평가한다. 활성은 문헌 [Testerman et. al. "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (September, 1995)]에 기재된 배양 배지 내에 분비된 인터페론 (α) 및 종양 괴사 인자(α) (각각 IFN- α 및 TNF- α)의 측정을 기초로 한다.

배양을 위한 혈액 세포 제조

건강한 인간 공여자로부터의 전체 혈액을 정맥천자에 의해 EDTA 배큐테이너 (vacutainer) 튜브에 수거하였다. 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 HISTOPAQUE-1077을 사용하여 밀도 구배 원심분리에 의해 전체 혈액으로부터 분리하였다. 둘베코 (Dulbecco) 인산염 완충 염수 (DPBS) 또는 행크 (Hank) 밸런싱된 (Balanced) 염 용액 (HBSS)을 사용하여 혈액을 1:1로 희석하였다. PBMC층을 수거하여 DPBS 또는 HBSS로 2회 세척하고, RPMI 완전 배지 중에 4×10^6 세포/mL로 재현탁시켰다. PBMC 혼탁액을 시험 화합물을 함유하는 동일 부피의 RPMI 완전 배지가 존재하는 48웰 편평 바닥 멸균 조직 배양 플레이트 (코스타 (Costar), 미국 매사추세츠주 캠브리지 또는 벡톤 디킨슨 랩웨어 (Becton Dickinson Labware), 미국 뉴저지주 링컨 파크)에 첨가하였다.

화합물 제조

화합물을 디메틸 솔黠시드 (DMSO)에 가용화시켰다. DMSO 농도는 배양 웰에 첨가하기 위해 1%의 최종 농도를 초과하지 않아야 한다. 화합물은 일반적으로 30-0.014 μM 의 농도에서 시험하였다.

인큐베이션

시험 화합물의 용액을 RPMI 완전 배지가 존재하는 제1 웰에 60 μM 로 첨가하고, 연속적인 3배 희석액을 웰 내에 제조하였다. 이어서, PBMC 혼탁액을 동일 부피로 웰에 첨가하고, 시험 화합물 농도를 목적하는 범위 (30-0.014 μM)로 조절하였다. PBMC 혼탁액의 최종 농도는 2×10^6 세포/mL이었다. 플레이트를 멸균 플라스틱 뚜껑으로 덮고, 부드럽게 혼합한 후, 5% 이산화탄소 분위기 중에서 37°C에서 18 내지 24시간 동안 인큐베이팅하였다.

분리

인큐베이션 후에, 플레이트를 4°C에서 1000 rpm (약 200 x g)에서 10분 동안 원심분리하였다. 세포 부재 배양 상등액을 멀균 폴리프로필렌 피펫으로 취하여 멀균 폴리프로필렌 튜브에 이송하였다. 샘플을 분석시까지 -30 내지 -70°C에서 유지하였다. 샘플을 ELISA에 의해 인터페론 (α)에 대해 및 ELISA 또는 IGEN 분석에 의해 종양 괴사 인자 (α)에 대해 분석하였다.

ELISA에 의한 인터페론 (α) 및 종양 괴사 인자 (α) 분석

인터페론 (α) 농도는 PBL 바이오메디컬 래보래토리즈 (PBL Biomedical Laboratories, 미국 뉴저지주 뉴 브런스워크)의 휴먼 멀티-스피시즈 (Human Multi-Species) 키트를 사용하여 ELISA에 의해 측정하였다. 결과는 pg/mL로 표현하였다.

종양 괴사 인자 (α) (TNF) 농도는 바이오소스 인터내셔널 (Biosource International, 미국 캘리포니아주 카마릴로)로부터 입수 가능한 ELISA 키트를 사용하여 결정하였다. 별법으로, TNF 농도는 ORIGEN M-시리즈 면역분석으로 결정할 수 있고, 이젠 인터내셔널 (IGEN International, 미국 매릴랜드주 게더스버그)의 IGEN M-8 분석기로 판독하였다. 면역분석은 바이오소스 인터내셔널의 인간 TNF 포획 및 검출 항체쌍을 이용한다. 결과는 pg/mL로 표현한다.

본 발명의 특정 화합물은 아래 설명되는 방법을 사용하여 시험할 때 종양 괴사 인자-α (TNF-α)의 생산을 억제함으로써 사이토킨 생합성을 조절할 수 있다.

마우스 세포에서 TNF-α 억제

마우스 대식세포 세포주 Raw 264.7를 사용하여 리포폴리사카라이드 (LPS)에 의한 자극시에 종양 괴사 인자-α (TNF-α) 생산을 억제하는 화합물의 능력을 평가하였다.

단일 농도 분석:

배양용 혈액 세포 제조

Raw 세포 (ATCC)는 부드럽게 긁어내어 수확한 후, 계수하였다. 세포 혼탁액을 10% 소 태아 혈청 (FBS)을 사용하여 RPMI에 3×10^5 세포/mL로 만들었다. 세포 혼탁액 (100 μL)을 96-웰의 편평 바닥 멀균 조직 배양 플레이트 (벡톤 딕킨슨 랩웨어, 미국 뉴저지주 링컨 파크)에 첨가하였다. 세포의 최종 농도는 3×10^4 세포/웰이었다. 플레이트를 3시간 동안 인큐베이팅하였다. 시험 화합물 첨가 전에, 배지를 3% FBS를 갖는 무색 RPMI 배지로 교체하였다.

화합물 제조

화합물을 디메틸 솔黠시드 (DMSO)에 가용화시켰다. DMSO 농도는 배양 웰에 첨가하기 위해 1%의 최종 농도를 초과하지 않아야 한다. 화합물은 5 μM에서 시험하였다. LPS (*Salmonella typhimurium*)으로부터의 리포폴리사카라이드, 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich)를 무색 RPMI를 사용하여 투여량 반응 분석에 의해 결정된 EC₇₀ 농도 까지 희석하였다.

인큐베이션

시험 화합물의 용액 (1 μl)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 마이크로타이터 플레이트 진탕기 상에서 1분 동안 혼합한 후, 인큐베이터에 배치하였다. 20분 후에, LPS의 용액 (1 μl, EC₇₀ 농도 ~10 ng/ml)을 첨가하고, 진탕기 상에서 1분 동안 혼합하였다. 플레이트를 5% 이산화탄소 분위기에서 37°C에서 18 내지 24시간 동안 인큐베이팅하였다.

TNF-α 분석

인큐베이션 후, 피펫으로 상등액을 취하였다. TNF-α 농도는 마우스 TNF-α 키트 (바이오소스 인터내셔널로부터)를 사용하는 ELISA에 의해 결정하였다. 결과는 pg/mL 단위로 표현하였다. LPS 자극시에만 TNF-α 발현을 100% 반응으로 간주한다.

투여량 반응 분석:

배양용 혈액 세포 제조

Raw 세포 (ATCC)는 부드럽게 긁어내어 수확한 후, 계수하였다. 세포 혼탁액을 10% FBS를 사용하여 RPMI에 4×10^5 세포/mL로 만들었다. 세포 혼탁액 (250 μL)을 48-웰의 편평 바닥 멸균 조직 배양 플레이트 (코스타, 미국 매사추세츠주 캠브리지)에 첨가하였다. 세포의 최종 농도는 1×10^5 세포/웰이었다. 플레이트를 3시간 동안 인큐베이팅하였다. 시험 화합물 첨가 전에, 배지를 3% FBS를 갖는 무색 RPMI 배지로 교체하였다.

화합물 제조

화합물을 디메틸 솔록시드 (DMSO)에 가용화시켰다. DMSO 농도는 배양 웰에 첨가하기 위해 1%의 최종 농도를 초과하지 않아야 한다. 화합물은 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 5 및 10 μM 에서 시험하였다. LPS (살모넬라 티피무리움으로부터의 리포폴리사카라이드, 시그마-알드리치)를 무색 RPMI를 사용하여 투여량 반응 분석에 의해 결정된 EC₇₀ 농도까지 희석하였다.

인큐베이션

시험 화합물의 용액 (200 μl)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 마이크로타이터 플레이트 진탕기 상에서 1분 동안 혼합한 후, 인큐베이터에 배치하였다. 20분 후에, LPS의 용액 (200 μl , EC₇₀ 농도 ~10 ng/ml)을 첨가하고, 진탕기 상에서 1분 동안 혼합하였다. 플레이트를 5% 이산화탄소 분위기에서 37°C에서 18 내지 24시간 동안 인큐베이팅하였다.

TNF- α 분석

인큐베이션 후, 피펫으로 상등액을 취하였다. TNF- α 농도는 마우스 TNF- α 키트 (바이오소스 인터내셔널로부터)를 사용하는 ELISA에 의해 결정하였다. 결과는 pg/mL 단위로 표현하였다. LPS 자극시에만 TNF- α 발현을 100% 반응으로 간주한다.

본원에 인용된 특허, 특히 문헌 및 공개 문헌의 전문은 각각 개별적으로 포함하는 것과 같이 본원에 그 전체를 참고로 포함된다. 본 발명은 몇몇 실시태양을 참고하여 설명되었다. 상기한 예시적인 실시태양 및 실시예는 단지 명확한 이해를 위해 제공되며, 그로부터 불필요한 제한은 없음을 이해해야 한다. 본 발명의 취지와 범위로부터 벗어나지 않으면서 기재된 실시태양에 대해 많은 변화가 가능함은 당업계의 숙련인에게 자명할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 하기 청구항에 의해서만 한정되는 것으로 의도된다.