



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

A61K 31/4155 (2006.01)*C07D 413/12* (2006.01)*A61K 31/53* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0065429
 (43) 공개일자 2007년06월22일

(21) 출원번호 10-2007-7010794

(22) 출원일자 2007년05월11일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년05월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/036761
 (87) 국제공개번호 WO 2006/044502
 국제출원일자 2005년10월13일
 국제공개일자 2006년04월27일

(30) 우선권주장	60/617,633	2004년10월13일	미국(US)
	60/617,634	2004년10월13일	미국(US)
	60/617,653	2004년10월13일	미국(US)
	60/617,655	2004년10월13일	미국(US)
	60/617,670	2004년10월13일	미국(US)
	60/624,170	2004년11월03일	미국(US)

(71) 출원인 피터씨 테라퓨틱스, 인크.

미국 07080 뉴저지주 사우쓰 플레인필드 미들섹스 비지니스 센터 코포레이트 코트 100

(72) 발명자
 알름스테드, 네일
 미국 08540 뉴저지 프린스턴 롱뷰 드라이브 179
 카프, 게리, 엠
 미국 08550 뉴저지 프린스턴 정션 카트라이트 드라이브 37
 와일드, 리차드
 미국 08876 뉴저지 소머빌 캐스캐이즈 테라스 13
 웰치, 엘렌
 미국 07830 뉴저지 칼리온 할로우 브룩 로드 33
 캠벨, 제프리, 에이
 미국 08826 뉴저지 글렌 가드너 벨 애브뉴 31
 렌, 홍유
 미국 08810 뉴저지 데이톤 블로섬 씨클 437
 첸, 구양밍
 미국 08807 뉴저지 브리지워터 스템 드라이브 1402

(74) 대리인 남상선

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 피라졸 또는 트리아졸 화합물 및 체세포 변이와 관련된 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 이의 용도

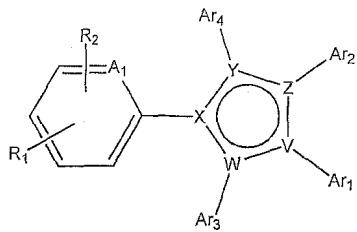
(57) 요약

본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 mRNA에서 넌센스 변이와 관련된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 mRNA에서 넌센스 변이와 관련된 조기 번역 종료를 억제하기 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

유효량의 하기 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트 (clathrate), 다형체, 라세미체 또는 입체이성질체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, 체세포 돌연변이로부터 초래된 질환을 치료하거나 예방하는 방법:



1

상기 식에서,

A_1 는 C, CH 또는 N이며;

V 및 X는 독립적으로, N 또는 C로부터 선택되며;

W는 N, C 또는 CH로부터 선택되며;

여기서, V, W, 또는 X중 하나 이상이 N이며, W이 N인 경우, V 또는 X중 하나 이상이 N이며;

Y 및 Z는 독립적으로, N, C, $C-R_C$, $C=O$, $C=S$ 로부터 선택되며, 여기서 R_C 는 H, CH_3 , 또는 NH_2 이며; 단, Y 또는 Z중 하나는 $C=O$ 또는 $C=S$ 이며, 나머지는 또한, NH, S, 또는 O로부터 선택될 수 있으며;

R_1 은 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐, 시아노 또는 카르복시 그룹이며,

R_2 는 존재하지 않거나 니트로이며;

Ar_1 은 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_4 알킬; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_6 내지 C_{10} 아릴; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 5원 내지 10원 헤테로사이클이거나; Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤테로사이클 및 Ar_2 와 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하거나; Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_3 와 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_2 는 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_3 은 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_4 은 존재하지 않거나, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 티오알킬이거나, A_1 과 함께 4원 내지 7원 카르보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성하며;

R은 수소; $-\text{R}_a$ 그룹; 또는 두개의 R 그룹이며, 여기서 R은 옥시 그룹을 포함할 수 있으며, 이들이 부착되는 페닐 또는 헤테로사이클과 함께 RR로부터 선택된 고리 구조를 형성하며:

여기에서,

Ar_{1-2} 및 Ar_{1-3} 는 하나 이상의 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, 할로겐 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알콕시 그룹, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환된 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환된 11원 내지 14원 헤테로-트리사이클 고리 구조로부터 선택되며;

RR은 하나 이상의 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, 옥소 그룹 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 9원 내지 10원 비시클릭 고리 구조이며;

R_a 는 히드록시 그룹; 할로겐; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 히드록시 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 페닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시; 하나 이상의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_4\text{-}\text{C}_8$ 시클로알킬; $-\text{R}_b$ 그룹; $-\text{O}-\text{R}_b$ 그룹; 하나 이상의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 옥소, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 4원 내지 6원 헤�테로사이클; 2개의 고리 구조를 갖는 9원 내지 10원 헤�테로사이클; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐; 1 또는 2개의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르바모일; 니트로 그룹; 시아노 그룹; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 티오; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 설포닐; 또는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 설포닐, 또는 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노(여기서, 아미노설포닐 그룹은 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환되며, 아미노카르보닐 그룹은 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬, 벤족시, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환됨)이며;

여기서, $-\text{R}_b$ 는 히드록시, 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, 또는 하나 이상의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_8$ 아릴이다.

청구항 2.

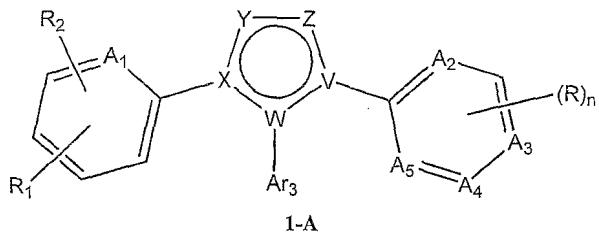
제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체가 화학식 1의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물로서 투여되는 방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-A의 화합물인 방법:



상기 식에서,

A_1, A_2, A_3, A_4 및 A_5 는 독립적으로 N, C 및 CH로부터 선택되며; Ar_3 는 존재하지 않거나 수소이며, n 은 0, 1 또는 2이다.

청구항 5.

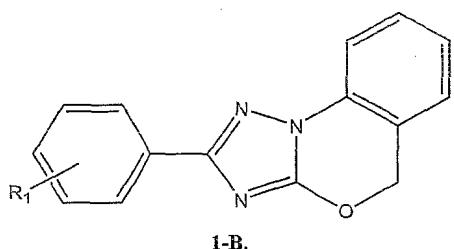
제 4항에 있어서, R_2 는 존재하지 않으며, A_1, A_2, A_3, A_4 및 A_5 는 독립적으로, C 및 CH로부터 선택되는 방법.

청구항 6.

제 4항에 있어서, R_1 이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-B의 화합물인 방법:

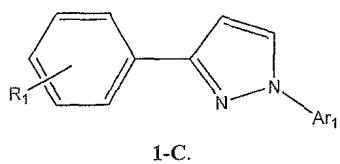


청구항 8.

제 7항에 있어서, R_1 이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-C의 화합물인 방법:

**청구항 10.**

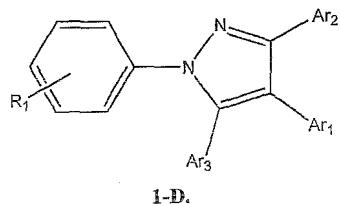
제 9항에 있어서, Ar₁이 티에닐 그룹인 방법.

청구항 11.

제 9항에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 12.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-D의 화합물인 방법:

**청구항 13.**

제 12항에 있어서, Ar₂가 존재하지 않는 방법.

청구항 14.

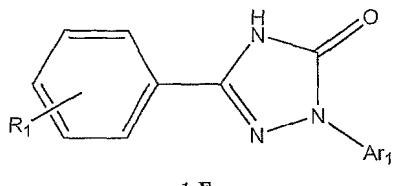
제 12항에 있어서, Ar₃이 수소인 방법.

청구항 15.

제 12항에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 16.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-E의 화합물인 방법:

**청구항 17.**

제 16항에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

청구항 18.

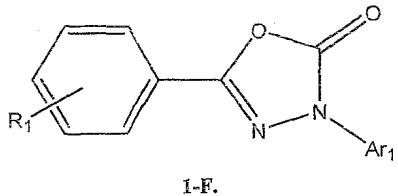
제 17항에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 그룹 및 할로겐으로부터 선택되는 방법.

청구항 19.

제 16항에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 20.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-F의 화합물인 방법:

**청구항 21.**

제 20항에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

청구항 22.

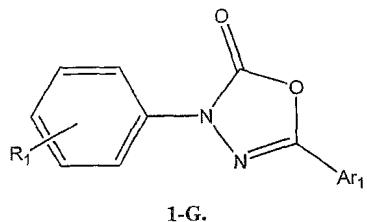
제 21항에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 그룹, 할로겐, C₁-C₄ 할로알킬, 및 메탄설포닐 그룹으로부터 선택되거나, 2개의 R 그룹이 함께 퀴놀린 그룹을 형성하는 방법.

청구항 23.

제 20항에 있어서, R_1 이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 24.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-G의 화합물인 방법:



청구항 25.

제 24항에 있어서, Ar_1 이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

청구항 26.

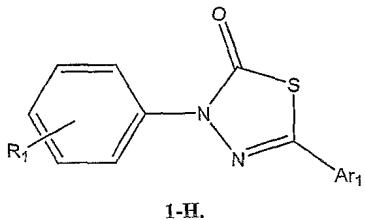
제 25항에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그룹 및 시아노 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 27.

제 24항에 있어서, R_1 이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 28.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-H의 화합물인 방법:



청구항 29.

제 28항에 있어서, Ar_1 이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

청구항 30.

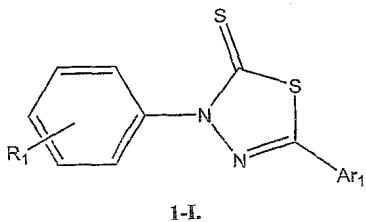
제 29항에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 C₁-C₄ 알킬 그룹인 방법.

청구항 31.

제 28항에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 32.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-I의 화합물인 방법:

**청구항 33.**

제 32항에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

청구항 34.

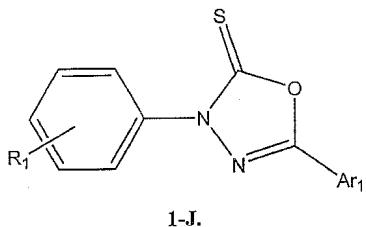
제 33항에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 C₁-C₄ 알킬 그룹인 방법.

청구항 35.

제 32항에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법

청구항 36.

제 1항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-J의 화합물인 방법:

**청구항 37.**

제 36항에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

청구항 38.

제 37항에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 C₁-C₄ 알킬 그룹인 방법.

청구항 39.

제 36항에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

청구항 40.

유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성 질체 또는 다형체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, 자가면역질환, 혈액 질환, 콜라겐 질환, 당뇨, 퇴행성신경 질환, 심혈관 질환, 폐 질환, 염증 질환 또는 중추신경계 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 41.

제 40항에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

청구항 42.

제 40항에 있어서, 자가면역 질환이 류마티스 관절염 또는 이식편대 속주병인 방법.

청구항 43.

제 40항에 있어서, 염증 질환이 관절염인 방법.

청구항 44.

제 40항에 있어서, 중추신경계 질환이 다발성 경화증, 근위영양증, 뒤시엔느 근위영양증, 알츠하이머병, 퇴행성신경 질환 또는 파킨슨병인 방법.

청구항 45.

제 40항에 있어서, 혈액 질환이 혈우병, 폰 빌레브란트병 또는 β -지중해빈혈증인 방법.

청구항 46.

제 40항에 있어서, 콜라겐 질환이 불완전골형성증 또는 경화증인 방법.

청구항 47.

유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, 가족성 적혈구증가증, 면역결핍, 신장 질환, 낭성섬유증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 망막색소변성, 아밀로이드증, 혈우병, 알츠하이머병, 테이삭스병, 니만피크병, 파킨슨병, 죽상경화증, 거인증, 난장이증, 갑상샘과대증, 노화, 비만, 뒤시엔느 근위영양증 또는 마르팡 증후군을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 48.

제 47항에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

청구항 49.

유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 인간에게 투여하는 것을 포함하며, 인간에서 암을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 50.

제 49항에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

청구항 51.

제 49항에 있어서, 암이 머리 및 목, 눈, 피부, 구강, 목, 식도, 가슴, 뼈, 혈액, 폐, 대장, S자 결장, 직장, 위, 전립선, 유방, 난소, 신장, 간, 췌장, 놀, 장, 심장 또는 부신의 암인 방법.

청구항 52.

제 49항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트 또는 입체이성질체가 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 방법.

청구항 53.

제 49항에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

청구항 54.

제 49항에 있어서, 암이 육종, 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉육종, 자궁평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립성암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두암종, 유두선암종, 낭성암종, 수질성암종, 기관지암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 용모막암종, 고환종, 배아암종, 월름즈종양, 자궁경부암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경교종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 카포시육종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 지기신경교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 블러드-본(blood-born)종양 또는 다발골수종인 방법.

청구항 55.

제 49항에 있어서, 암이 급성 림프성모구성 백혈병, 급성 림프성모구성 B-세포백혈병, 급성 림프성모구성 T-세포백혈병, 급성 골수아구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병성 백혈병, 급성 거핵구성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈성, 급성 미분형 백혈병, 만성 골구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 유모세포백혈병 또는 다발골수종인 방법.

청구항 56.

유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, p53 유전자 변이와 관련된 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 57.

제 56항에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

청구항 58.

제 56항에 있어서, 질환이 육종, 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉육종, 자궁평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립성암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두암종, 유두선암종, 낭성암종, 수질성암종, 기관지암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 용모막암종, 고환종, 배아암종, 월름즈종양, 자궁경부암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경교종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 카포시육종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 지기신경교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 블러드-본종양 또는 다발골수종인 방법.

청구항 59.

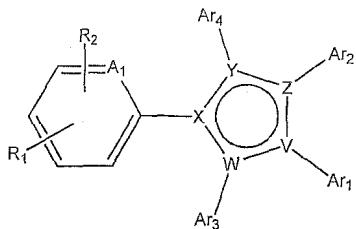
유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 암세포와 접촉시키는 것을 포함하여, 암세포의 성장을 억제시키는 방법.

청구항 60.

포유동물의 넌센스 변이를 함유하는 유전자를 전사하고, 유효량의 본 발명의 화합물을 포유동물에 제공하는 것을 포함하여, 포유동물의 단백질을 선택적으로 생성시키는 방법으로서, 상기 단백질이 포유동물에 의해 생성되는 방법.

청구항 61.

하기 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체:



1

상기 식에서,

A_1 는 C, CH 또는 N이며;

V 및 X는 독립적으로, N 또는 C로부터 선택되며;

W는 N, C 또는 CH로부터 선택되며;

여기서, V, W, 또는 X중 하나 이상이 N이며, W이 N인 경우, V 또는 X중 하나 이상이 N이며;

Y 및 Z는 독립적으로, N, C, $C-R_c$, $C=O$, $C=S$ 로부터 선택되며, 여기서 R_c 는 H, CH_3 , 또는 NH_2 이며; 단, Y 또는 Z중 하나는 $C=O$ 또는 $C=S$ 이며, 나머지는 또한, NH, S, 또는 O로부터 선택될 수 있으며;

R_1 은 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐, 시아노 또는 카르복시 그룹이며,

R_2 는 존재하지 않거나 니트로이며;

Ar_1 은 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_4 알킬; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_6 내지 C_{10} 아릴; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 5원 내지 10원 헤테로사이클이거나; Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤테로사이클 및 Ar_2 와 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하거나; Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_3 와 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_2 는 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_3 은 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_4 은 존재하지 않거나, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 티오알킬이거나, A_1 과 함께 4원 내지 7원 카르보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성하며;

R은 수소; $-R_a$ 그룹; 또는 두개의 R 그룹이며, 여기서 R은 옥시 그룹을 포함할 수 있으며, 이들이 부착되는 페닐 또는 헤테로사이클과 함께 RR로부터 선택된 고리 구조를 형성하며:

여기에서,

Ar_{1-2} 및 Ar_{1-3} 는 하나 이상의 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, C_1-C_4 할로알킬 그룹, 할로겐 또는 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시 그룹, C_1-C_4 할로알콕시 그룹, 또는 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환된 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환된 11원 내지 14원 헤테로-트리사이클 고리 구조로부터 선택되며;

RR은 하나 이상의 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, C_1-C_4 할로알킬 그룹, C_1-C_4 알콕시 그룹, 옥소 그룹 또는 C_1-C_4 할로알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 9원 내지 10원 비시클릭 고리 구조이며;

R_a 는 히드록시 그룹; 할로겐; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 히드록시 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알킬; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 페닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시; 하나 이상의 독립적으로 선택된 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_8 시클로알킬; $-R_b$ 그룹; $-O-R_b$ 그룹; 하나 이상의 독립적으로 선택된 C_1-C_4 알킬, 옥소, 또는 $-R_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 4원 내지 6원 헤�테로사이클; 2개의 고리 구조를 갖는 9원 내지 10원 헤�테로사이클; 히드록시, C_1-C_4 알킬, 또는 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐; 1 또는 2개의 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르바모일; 니트로 그룹; 시아노 그룹; 히드록시, C_1-C_4 알킬, 또는 $-R_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 티오; 히드록시, C_1-C_4 알킬, 또는 $-R_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 설포닐; 또는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 C_1-C_4 알킬, 설포닐, 또는 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노(여기서, 아미노설포닐 그룹은 히드록시, C_1-C_4 알킬, 또는 $-R_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환되며, 아미노카르보닐 그룹은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 벤족시, 또는 $-R_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환됨)이며;

여기서, $-R_b$ 는 히드록시, 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, C_1-C_4 할로알킬 그룹, C_1-C_4 알콕시 그룹, 또는 하나 이상의 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_6-C_8 아릴이다.

청구항 62.

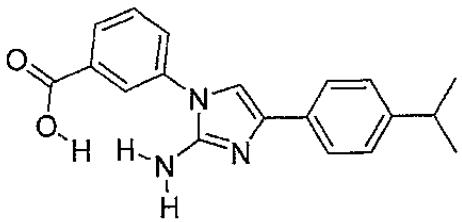
제 61항에 있어서, Ar_4 가 존재하지 않는 화합물.

청구항 63.

제 61항에 있어서, 표 X의 화합물로부터 선택되는 화합물.

청구항 64.

하기 화학식의 화합물 (화합물 1):



명세서

기술분야

본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 mRNA에서 넌센스 변이와 관련된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 mRNA에서의 넌센스 변이와 관련된 조기 번역 종료를 억제하기 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

배경기술

세포의 유전자 발현은 전사 및 번역의 일련의 과정에 의존적이다. 또한, 이들 과정에 의해 이의 상응하는 유전자의 누클레오티드 서열로부터 단백질이 생성된다.

전사는 RNA 폴리머라아제에 의한 DNA로부터의 mRNA의 합성에 관한 것이다. 전사는 유전자의 프로모터 영역에서 개시되어, 예컨대, 미성숙 RNA의 스템-루프 구조의 형성 또는 *rho* 유전자 생성물의 결합에 의해 종료가 유도될 때까지 계속된다.

그 후, 단백질이 번역 과정에 의해 mRNA로부터 생성되며, 이러한 번역 과정은 tRNA, tRNA 합성효소, 및 다양한 기타 단백질 및 RNA 종의 도움으로 리보솜상에서 발생한다. 번역은 개시, 연장 및 종료의 세 단계를 포함한다. 번역은 단백질 인자, mRNA, tRNA, 보조인자, 및 mRNA에서의 번역 개시를 위한 번역 조직(machinery)을 유도하는 mRNA에서의 시그널을 인지하는 리보솜 서브유닛으로 이루어진 개시 복합물의 형성에 의해 개시된다. 일단 개시 복합물이 형성되면, 리보솜의 웨პ티드 트랜스퍼라아제 활성에 의해 또한, tRNA 및 tRNA 합성효소에 의해 아미노산이 반복 첨가됨으로써 폴리웨პ티드 사슬이 성장하게 된다. 리보솜의 A 부위에서 세 종료 코돈(UAA, UAG, UGA) 중 하나가 존재하게 되면 종료 시그널에 결합하고 이를 인지하는 폴리웨პ티드쇄 방출 인자(RF)를 시그널링하게 된다. 그 후, 리보솜 P 부위에 위치한 tRNA의 3' 누클레오티드와 미성숙 폴리웨პ티드쇄 간의 에스테르 결합이 가수분해되고, 완성된 폴리웨პ티드쇄가 방출되고, 리보솜 서브유닛이 또 다른 번역을 위해 재순환된다.

염기 수가 변형된 DNA 서열의 변이는 삽입 또는 결실 변이(예를 들어, 프레임시프트 변이)로서 분류되며, 이는 대부분의 게놈 붕괴를 초래할 수 있다. 하나의 염기를 다른 염기로 변화시켜 아미노산 치환을 유도하는 DNA 변이는 미스센스 변이로 분류된다. 염기 치환은 전이(하나의 퓨린이 다른 퓨린으로 또는 하나의 피리미딘이 또 다른 피리미딘으로 전이) 또는 교차(퓨린이 피리미딘으로, 또는 피리미딘이 퓨린으로) 부류로 나누어진다.

전이 및 교차 변이는 아미노산 코돈을 세 정지 코돈 중 하나로 변화시키는 넌센스 변이를 초래할 수 있다. 이러한 조기 정지 코돈은 조기 번역 종료의 결과로서 세포의 이상 단백질을 생성시킬 수 있다. 필수 유전자에서의 넌센스 변이는 치명적일 수 있으며, 또한 많은 인간의 질환 예컨대, 몇개의 예를 들자면, 암, 리소좀 축적증, 근위영양증, 낭성섬유증 및 혈우병을 초래할 수 있다.

인간 p53 유전자가 인간 암에서 가장 일반적으로 변이된 유전자이다 (Zambetti, G.P. 및 Levine, A., FASEB 7:855-865 (1993)). 유전적 및 자생적 암에서 발견된 50개가 넘는 상이한 유형의 인간 암은 p53 변이를 함유하며, 이러한 유전자의 변이는 모든 인간 암의 50-55%로 발생한다 (Hollstein, M., et al., Nucleic Acids Res. 22:3551-55 (1994); International Agency for Research on Cancer (IARC) database). 대략적으로 대장암 중 70%, 폐암 중 50% 및 유방암 중 40%가 변이체 p53을 함유한다 (Koshland, D., Science 262:1953 (1993)). 이상 형태의 p53은 빈약한 예후, 더욱 공격적인 종양, 전이 및 5년 미만의 생존률과 관련이 있다 (Id.). DNA 손상시 세포 성장 억제 및/또는 아폽토시스의 유도에서

p53의 역할은 변이된 세포의 파괴에 필수적인 것으로 여겨지며, 이러한 변이된 세포는 다르게는 성장 이점을 획득할 수 있을 것이다. 또한, p53은 아폽토시스 시그널에 대한 세포 분할을 신속하게 감작한다. p53 유전자의 15,000개가 넘는 것으로 보고된 변이중 약 7%가 넌센스 변이이다. 따라서, p53 넌센스 변이에 대한 안전하고 효과적인 치료법이 요구된다.

넌센스 변이를 갖는 박테리아 및 진핵세포 균주에서, 넌센스 변이의 억제는 tRNA 분자중 하나가 변이되어 일어날 수 있으며, 따라서 번역 과정과 관련된 단백질의 변이의 결과로서, 리보좀(리보좀 RNA 또는 리보좀 단백질)의 변이 결과로서, 또는 번역 과정을 변형시키는 공지된 화합물(예를 들어, 시클로헥시미드 또는 아미노글리코시드 항생제)의 첨가에 의해 변이 tRNA는 넌센스 코돈을 인지할 수 있다. 그 결과, 아미노산은 넌센스 변이 부위에서 폴리펩티드체로 혼입될 것이며, 번역은 넌센스 코돈에서 조기 종료되지 않을 것이다. 삽입된 아미노산은 야생형 단백질의 원래의 아미노산과 반드시 동일 할 필요는 없으며, 많은 아미노산 치환이 단백질 구조 또는 기능에 막대한 영향을 끼치지는 못한다. 이와 같이, 넌센스 변이의 억제에 의해 생성된 단백질은 야생형 단백질의 활성과 유사한 활성을 가질 것이다. 이러한 시나리오는 넌센스 변이의 억제를 통해 번역의 조기 종료를 회피함으로써 넌센스 변이와 관련된 질환을 치료할 기회를 제공한다.

진핵세포 정지 코돈의 리드-쓰로(read-through)를 촉진하는 아미노글리코시드 항생제의 능력은 넌센스 변이에 의해 초래되는 인간 질환에서 잠재적인 치료제로서의 약물에서 흥미로운 관심의 대상이 된다. 이러한 치료법을 실행할 수 있는 질환은 전통적인 영아 후기형 신경 세로이드 리포푸스신증(LINCL), 즉 현재로서는 효과적인 치료법이 없는 치명적인 유년기 퇴행성신경질환이다. 리소좀 트리펩티딜펩티다아제 1(TPP-I)을 엔코딩하는 유전자 CLN2에서 조기 종료 코돈 변이는 LINCL로 진단된 아이들중 약 절반의 아이들의 질환과 관련있다. LINCL 세포주에서 TPP-I 활성을 복구하는 아미노글리코시드 젠타마이신의 능력을 시험하였다. 일반적으로 관찰된 넌센스 변이(Arg208Stop) 및 상이한 희귀 넌센스 변이에 대해 화합물 이형성인 환자 유래된 세포주에서, 정상 수준의 TPP-I중 약 7%가 젠타마이신 치료로 최대로 복구되었다. 이러한 결과는 아미노글리코시드 또는 기능적으로 유사한 약제에 의한 넌센스 변이의 약물학적 억제가 LINCL에서 치료학적 잠재력을 가질 수 있음을 시사한다(Sleat et al., Eur. J. Ped. Neurol. 5:Suppl 57-62 (2001)).

낭포성섬유증 막통과 전도성 조절인자(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)) 유전자에 조기 정지 코돈을 갖는 배양 세포에서, 아미노글리코시드로의 처리는 전장 CFTR의 생성을 유도한다(Bedwell et al., Nat. Med. 3:1280-1284 (1997); Howard et al. Nat. Med. 2:467-469 (1996)). 뒤시엔느 근위영양증에 대한 마우스 모델에서, 젠타마이신 설레이트는 조기 종료 코돈에서 번역 종료를 억제하여 전장 디스트로핀을 생성시키는 것으로 관찰되었다(Barton-Davis et al., J.Clin. Invest. 104:375-381 (1991)). 전장 디스트로핀의 양의 적은 증가는 mdx 마우스에서 수축-유도된 손상에 대한 보호를 제공한다. 이러한 연구에서 넌센스 코돈 부위에 삽입된 아미노산은 결정되지 않았다.

따라서, 넌센스 코돈의 미스리딩을 매개함으로써 조기 번역 종료를 억제하는 치료학적 또는 예방학적 소분자는 많은 질환의 치료에 유용할 것이다. 소분자 약물 특히, 경구적으로 생체활성인 약물의 발견은 광범위한 범위의 선택적 치료법 또는 예방법을 대중에게 소개할 수 있으며, 이는 넌센스 변이가 막 개시됨으로써 초래되는 질환에 대해 사용될 수 있다.

클리토신(6-아미노-5-니트로-4-(β -D-리보-푸라노실아미노)파리미딘)은 버섯 클리토시브 인버사(*Clitocybe inversa*)로부터 먼저 분리된 자연적으로 발생하는 엑소시클릭 아미노 누클레오시드이다(Kubo et al., Tet. Lett. 27:4277 (1986)). 클리토신의 전체 합성법은 보고되어 있다(Moss et al., J.Med.Chem. 31:786-790 (1988) 및 Kamikawa et al., J.Chem. Soc. Chem. Commun. 195 (1988)). 클리토신은 류케미아 세포주에 대한 살충 활성 및 세포증식 억제 활성을 갖는 것으로 보고되었다(Kubo et al., Tet. lett. 27:4277 (1986) and Moss et al., J.Med. Chem. 31:786-790 (1988)). 그러나, 넌센스 변이와 관련된 질환에 대한 치료제로서의 클리토신의 용도는 현재까지 밝혀지지 않았다. 넌센스 변이와 관련된 암 또는 질환에 대한 치료제로서 유용성을 갖는 클리토신의 유사체 또는 유도체에 대한 개발 또한 보고된 바 없다.

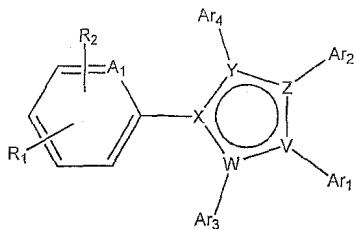
이와 같이, mRNA의 넌센스 변이와 관련된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 신규한 약물 개발을 위한 리드 분자를 특징화시키고 최적화시킬 필요가 있다. 따라서, 본 발명의 목적은 이러한 화합물을 제공하는 것이다.

본원에 언급된 모든 문헌은 참고문헌으로서 인용되었다.

발명의 요약

본 발명에 있어서, mRNA에서 넌센스 변이와 관련된 조기 번역 종료를 억제하는 화합물을 동정하고, 이의 사용 방법을 제공하였다.

본 발명의 한 양태에서, mRNA에서 넌센스 변이와 관련된 조기 번역 종료를 억제하고, mRNA에서 넌센스 변이와 관련된 질환을 치료하는데 유용한 하기 화학식 (1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체가 제공된다:



1

상기 식에서,

A_1 는 C, CH 또는 N이며;

V 및 X는 독립적으로 N 또는 C로부터 선택되며;

W는 N, C 또는 CH로부터 선택되며;

여기서, V, W, 또는 X중 하나 이상이 N이며, W이 N인 경우, V 또는 X중 하나 이상이 N이며;

Y 및 Z는 독립적으로 N, C, $C-R_c$, $C=O$, $C=S$ 로부터 선택되며, 여기서 R_c 는 H, CH_3 , 또는 NH_2 이며; 단, Y 또는 Z중 하나는 $C=O$ 또는 $C=S$ 이며, 나머지는 또한, NH, S, 또는 O로부터 선택될 수 있으며;

R_1 은 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐, 시아노 또는 카르복시 그룹이며,

R_2 는 존재하지 않거나 니트로이며;

Ar_1 은 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_4 알킬; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_6 내지 C_{10} 아릴; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 5원 내지 10원 혼테로사이클이거나; Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 혼테로사이클 및 Ar_2 와 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하거나; Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 혼테로사이클 및 Ar_3 와 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_2 는 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 혼테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_3 은 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 혼테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_4 은 존재하지 않거나, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 티오알킬이거나, A_1 과 함께 4원 내지 7원 카르보사이클 또는 혼테로사이클을 형성하며;

R은 수소; $-R_a$ 그룹; 또는 두개의 R 그룹이며, 여기서 R은 옥시 그룹을 포함할 수 있으며, 이들이 부착되는 페닐 또는 혼테로사이클과 함께 RR로부터 선택된 고리 구조를 형성하며:

여기에서,

Ar_{1-2} 및 Ar_{1-3} 는 하나 이상의 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, 할로겐 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알콕시 그룹, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환된 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환된 11원 내지 14원 헤테로-트리사이클 고리 구조로부터 선택되며;

RR은 하나 이상의 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, 옥소 그룹 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 9원 내지 10원 비시클릭 고리 구조이며;

R_a 는 히드록시 그룹; 할로겐; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 히드록시 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 폐닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시; 하나 이상의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_4\text{-}\text{C}_8$ 시클로알킬; $-\text{R}_b$ 그룹; $-\text{O}-\text{R}_b$ 그룹; 하나 이상의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 옥소, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클; 2개의 고리 구조를 갖는 9원 내지 10원 헤�테로사이클; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐; 1 또는 2개의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르바모일; 니트로 그룹; 시아노 그룹; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 티오; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 설포닐; 또는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 설포닐, 또는 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노(여기서, 아미노설포닐 그룹은 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환되며, 아미노카르보닐 그룹은 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬, 벤족시, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환됨)이며;

여기서, $-\text{R}_b$ 는 히드록시, 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, 또는 하나 이상의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_8$ 아릴이다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 넌센스 변이와 관련된 조기 번역 종료의 억제, 및 mRNA의 넌센스 변이와 관련된 질환의 예방 또는 치료를 위한 방법이 제공된다. 이러한 질환은 넌센스 변이와 관련된 조기 번역 종료에 의해 초래되는 유전병, 예컨대, CNS 질환, 염증 질환, 퇴행성신경 질환, 자가면역 질환, 심혈관 질환 또는 폐 질환을 포함하나 이에 제한되지 않으며; 더욱 바람직하게는, 질환은 암(또는 기타 종식성 질환), 아밀로이드증, 알츠하이머병, 죽상경화증, 거인증, 난장이증, 갑상샘저하증, 갑상샘과대증, 낭성섬유증, 노화, 비만, 파킨슨병, 니만페크병, 가족성 고콜레스테롤혈증, 망막색소상피 변성증, 마르팡 증후군, 리소좀 축적증, 근위영양증, 낭성섬유증, 혈우병 또는 전통적인 영아 후기형 신경 세로이드 리포푸스신증(LINCL)이다.

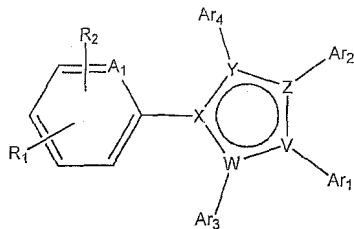
한 구체예에서, 본 발명은 넌센스 억제량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 피검체에 투여하는 것을 포함하여, mRNA의 넌센스 변이와 관련된 조기 번역 종료를 억제하는 방법에 관한 것이다.

또 다른 구체예에서, 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 피검체에 투여하는 것을 포함하여, 암, 리소좀 축적증, 근위영양증, 낭성섬유증, 혈우병 또는 전통적인 영아 후기형 신경 세로이드 리포푸스신증을 치료하기 위한 방법이 제공된다.

본 발명의 이러한 양태 및 기타 양태는 하기 바람직한 구체예 및 상세한 설명을 참조로 하여 더욱 명료하게 이해될 것이다.

특정 구체예

1. 유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, 체세포 돌연변이로부터 초래된 질환을 치료하거나 예방하는 방법:



1

상기 식에서,

A_1 는 C, CH 또는 N이며;

V 및 X는 독립적으로, N 또는 C로부터 선택되며;

W는 N, C 또는 CH로부터 선택되며;

여기서, V, W, 또는 X중 하나 이상이 N이며, W이 N인 경우, V 또는 X중 하나 이상이 N이며;

Y 및 Z는 독립적으로, N, C, $C-R_C$, $C=O$, $C=S$ 로부터 선택되며, 여기서 R_C 는 H, CH_3 , 또는 NH_2 이며; 단, Y 또는 Z중 하나는 $C=O$ 또는 $C=S$ 이며, 나머지는 또한, NH, S, 또는 O로부터 선택될 수 있으며;

R_1 은 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐, 시아노 또는 카르복시 그룹이며,

R_2 는 존재하지 않거나 니트로이며;

Ar_1 은 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_4 알킬; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_6 내지 C_{10} 아릴; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 5원 내지 10원 헤테로사이클이거나; Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤테로사이클 및 Ar_2 와 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하거나; Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_3 와 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_2 는 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_3 은 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_4 은 존재하지 않거나, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 티오알킬이거나, A_1 과 함께 4원 내지 7원 카르보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성하며;

R은 수소; $-R_a$ 그룹; 또는 두개의 R 그룹이며, 여기서 R은 옥시 그룹을 포함할 수 있으며, 이들이 부착되는 페닐 또는 헤테로사이클과 함께 RR로부터 선택된 고리 구조를 형성하며:

여기에서,

Ar_{1-2} 및 Ar_{1-3} 는 하나 이상의 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, C_1-C_4 할로알킬 그룹, 할로겐 또는 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시 그룹, C_1-C_4 할로알콕시 그룹, 또는 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환된 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환된 11원 내지 14원 헤테로-트리사이클 고리 구조로부터 선택되며;

RR은 하나 이상의 할로겐, C₁-C₄ 알킬 그룹, C₁-C₄ 할로알킬 그룹, C₁-C₄ 알콕시 그룹, 옥소 그룹 또는 C₁-C₄ 할로알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 9원 내지 10원 비시클릭 고리 구조이며;

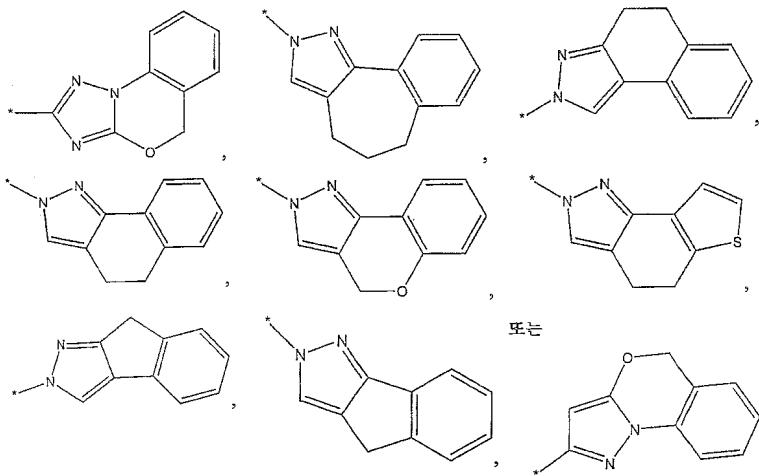
R_a는 히드록시 그룹; 할로겐; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 히드록시 그룹으로 치환되거나 비치환된 C₁-C₄ 알킬; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 폐닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 C₁-C₄ 알콕시; 하나 이상의 독립적으로 선택된 C₁-C₄ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 C₄-C₈ 시클로알킬; -R_b 그룹; -O-R_b 그룹; 하나 이상의 독립적으로 선택된 C₁-C₄ 알킬, 옥소, 또는 -R_b 그룹으로 치환되거나 비치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클; 2개의 고리 구조를 갖는 9원 내지 10원 헤�테로사이클; 히드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐; 1 또는 2개의 C₁-C₄ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르바모일; 니트로 그룹; 시아노 그룹; 히드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 -R_b 그룹으로 치환되거나 비치환된 티오; 히드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 -R_b 그룹으로 치환되거나 비치환된 설포닐; 또는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 C₁-C₄ 알킬, 설포닐, 또는 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노(여기서, 아미노설포닐 그룹은 히드록시, C₁-C₄ 알킬, 또는 -R_b 그룹으로 치환되거나 비치환되며, 아미노카르보닐 그룹은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 벤족시, 또는 -R_b 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환됨)이며;

여기서, -R_b는 히드록시, 할로겐, C₁-C₄ 알킬 그룹, C₁-C₄ 할로알킬 그룹, C₁-C₄ 알콕시 그룹, 또는 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C₆-C₈ 아릴이다.

2. 구체예 1에 있어서, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체가 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물로서 투여되는 방법.

3. 구체예 1에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

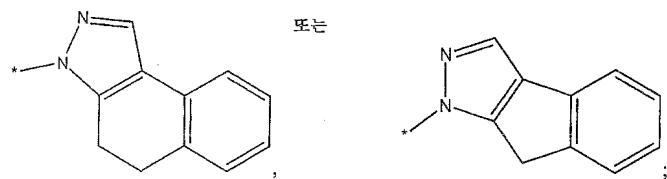
4. 구체예 1에 있어서, Ar₁₋₂가



로부터 선택되며,

여기서, *는 Ar₁₋₂가 화학식 1의 6원 고리로 부착되는 결합을 나타내며,

Ar₁₋₃는

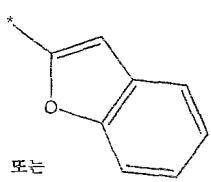
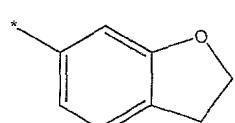
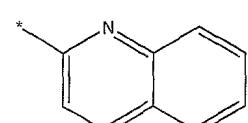
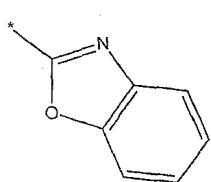
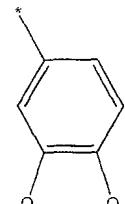
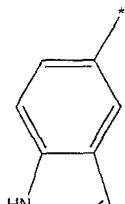
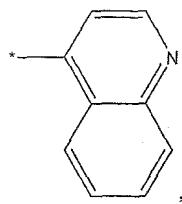
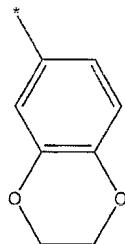
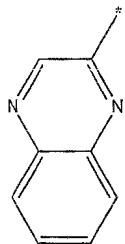
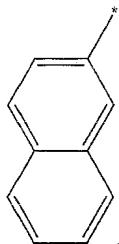


또는

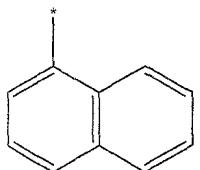
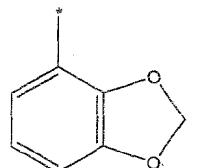
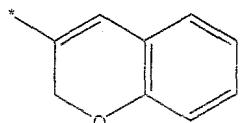
로부터 선택되며,

여기서, *는 Ar_{1-3} 가 화학식 1의 6원 고리로 부착되는 결합을 나타내며,

RR은 퀴놀린 그룹; 나프틸 그룹; 벤조[1,3]디옥솔 그룹; 벤조[1,4]디옥솔 그룹; 인돌릴 그룹; 또는 퀴녹살린 그룹;



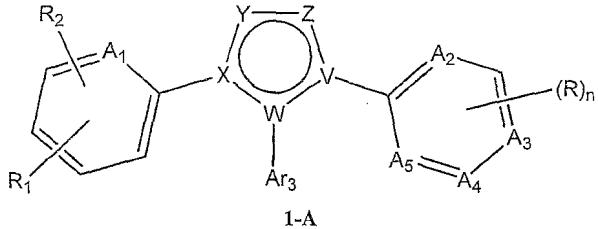
또는



로부터 선택되며,

여기서, *는 RR이 화학식 1의 5원 고리로 부착되는 결합을 나타낸다.

5. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-A의 화합물인 방법:



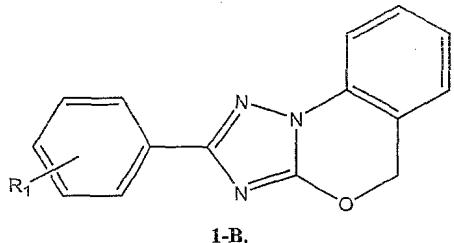
상기 식에서,

A_1, A_2, A_3, A_4 및 A_5 는 독립적으로 N, C 및 CH로부터 선택되며; Ar_3 는 존재하지 않거나 수소이며, n은 0, 1 또는 2이다.

6. 구체예 5에 있어서, R_2 는 존재하지 않으며, A_1, A_2, A_3, A_4 및 A_5 는 독립적으로, C 및 CH로부터 선택되는 방법.

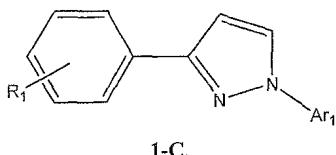
7. 구체예 5에 있어서, R_1 이 카르복시 그룹인 방법.

8. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-B의 화합물인 방법:



9. 구체예 8에 있어서, R_1 이 카르복시 그룹인 방법.

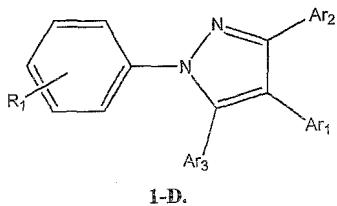
10. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-C의 화합물인 방법:



11. 구체예 10에 있어서, Ar_1 이 티에닐 그룹인 방법.

12. 구체예 10에 있어서, R_1 이 카르복시 그룹인 방법.

13. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-D의 화합물인 방법:

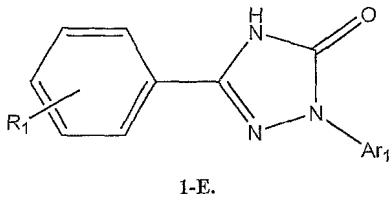


14. 구체예 13에 있어서, Ar₂가 존재하지 않는 방법.

15. 구체예 13에 있어서, Ar₃이 수소인 방법.

16. 구체예 13에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

17. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-E의 화합물인 방법:

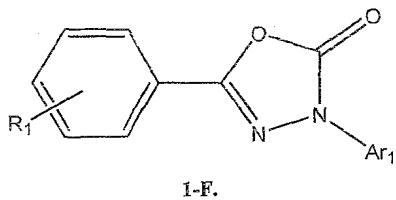


18. 구체예 17에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

19. 구체예 18에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 그룹 및 할로겐으로부터 선택되는 방법.

20. 구체예 17에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

21. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-F의 화합물인 방법:

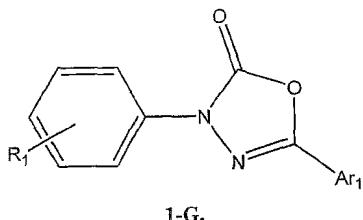


22. 구체예 21에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.

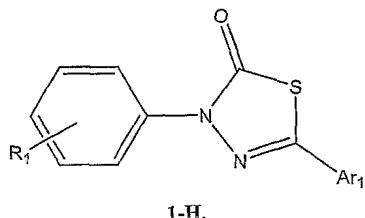
23. 구체예 22에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 그룹, 할로겐, C₁-C₄ 할로알킬, 및 메탄설포닐 그룹으로부터 선택되거나, 2개의 R 그룹이 함께 퀴놀린 그룹을 형성하는 방법.

24. 구체예 21에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

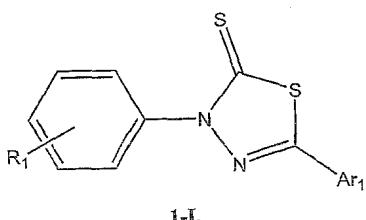
25. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-G의 화합물인 방법:



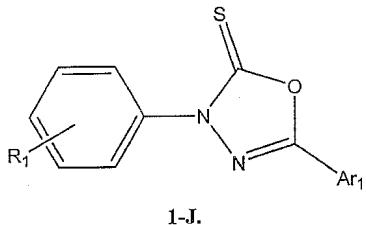
26. 구체예 25에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.
27. 구체예 26에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 그룹 및 시아노 그룹으로부터 선택되는 방법.
28. 구체예 25에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.
29. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-H의 화합물인 방법:



30. 구체예 29에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.
31. 구체예 30에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 C₁-C₄ 알킬 그룹인 방법.
32. 구체예 29에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.
33. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-I의 화합물인 방법:



34. 구체예 33에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹인 방법.
35. 구체예 34에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 C₁-C₄ 알킬 그룹인 방법.
36. 구체예 33에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.
37. 구체예 1에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 1-J의 화합물인 방법:



38. 구체예 37에 있어서, Ar₁이 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 폐닐 그룹인 방법.

39. 구체예 38에 있어서, 1 또는 2개의 R 그룹이 C₁-C₄ 알킬 그룹인 방법.

40. 구체예 37에 있어서, R₁이 카르복시 그룹인 방법.

41. 유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체 이성질체 또는 다형체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, 자가면역질환, 혈액 질환, 콜라겐 질환, 당뇨, 퇴행성신경 질환, 심혈관 질환, 폐 질환, 염증 질환 또는 중추신경계 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

42. 구체예 41에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

43. 구체예 41에 있어서, 자가면역 질환이 류마티스 관절염 또는 이식편대 숙주병인 방법.

44. 구체예 41에 있어서, 염증 질환이 관절염인 방법.

45. 구체예 41에 있어서, 중추신경계 질환이 다발성 경화증, 근위영양증, 뒤시엔느 근위영양증, 알츠하이머병, 퇴행성신경 질환 또는 파킨슨병인 방법.

46. 구체예 41에 있어서, 혈액 질환이 혈우병, 폰 빌레브란트병 또는 β-지중해빈혈증인 방법.

47. 구체예 41에 있어서, 콜라겐 질환이 불완전골형성증 또는 경화증인 방법.

48. 유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체 이성질체 또는 다형체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, 가족성 적혈구증가증, 면역결핍, 신장 질환, 낭성섬유증, 가족성 고콜레스테롤증, 망막색소변성, 아밀로이드증, 혈우병, 알츠하이머병, 테이삭스병, 니만피크병, 파킨슨병, 죽상경화증, 거인증, 난장이증, 갑상샘과대증, 노화, 비만, 뒤시엔느 근위영양증 또는 마르팡 증후군을 치료하거나 예방하는 방법.

49. 구체예 48에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

50. 유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체 이성질체 또는 다형체를 인간에게 투여하는 것을 포함하며, 인간에서 암을 치료하거나 예방하는 방법.

51. 구체예 50에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

52. 구체예 50에 있어서, 암이 머리 및 목, 눈, 피부, 구강, 목, 식도, 가슴, 뼈, 혈액, 폐, 대장, S자 결장, 직장, 위, 전립선, 유방, 난소, 신장, 간, 췌장, 뇌, 장, 심장 또는 부신의 암인 방법.

53. 구체예 50에 있어서, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트 또는 입체이성질체가 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 방법.

54. 구체예 50에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

55. 구체예 50에 있어서, 암이 육종, 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉육종, 자궁평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립성암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두암종, 유두선암종, 낭성암종, 수질성암종, 기관지암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 융모막암종, 고환종, 배아암종, 월름즈종양, 자궁경부암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경교종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 카포시육종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 지기신경교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 블러드-본(blood-born)종양 또는 다발골수종인 방법.

56. 구체예 50에 있어서, 암이 급성 림프성모구성 백혈병, 급성 림프성모구성 B-세포백혈병, 급성 림프성모구성 T-세포백혈병, 급성 골수아구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병성 백혈병, 급성 거핵구성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈성, 급성 미분형 백혈병, 만성 골구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 유모세포백혈병 또는 다발골수종인 방법.

57. 유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 환자에 투여하는 것을 포함하여, p53 유전자 변이와 관련된 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

58. 구체예 57에 있어서, 정맥내 투여되는 방법.

59. 구체예 57에 있어서, 질환이 육종, 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉육종, 자궁평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립성암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두암종, 유두선암종, 낭성암종, 수질성암종, 기관지암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 융모막암종, 고환종, 배아암종, 월름즈종양, 자궁경부암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경교종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 카포시육종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 지기신경교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 블러드-본종양 또는 다발골수종인 방법.

60. 유효량의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 암세포와 접촉시키는 것을 포함하여, 암세포의 성장을 억제시키는 방법.

61. 포유동물의 네센스변이를 함유하는 유전자를 전사하고, 유효량의 본 발명의 화합물을 포유동물에 제공하는 것을 포함하여, 포유동물의 단백질을 선택적으로 생성시키는 방법으로서, 상기 단백질이 포유동물에 의해 생성되는 방법.

도면의 간단한 설명

도 1은 네센스변이 억제를 평가하기 위한 루시페라아제 기재 검정을 위한 작제물을 나타낸 개략도이다.

도 2는 루시페라아제 단백질의 N-말단에 하나 이상의 에피토프 태그를 잠복시키도록 조작된 루시페라아제 작제물을 나타낸 개략도이다.

도 3은 리드쓰로 효율성을 평가하기 위한 루시페라아제 기재 검정을 위한 작제물을 나타낸 개략도이다.

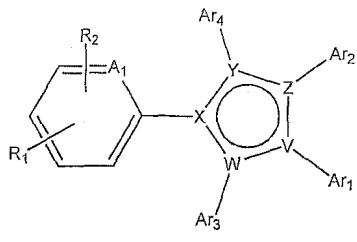
발명의 상세한 설명

조기 번역 종료는 치명적이거나, 비제한적인 예로서, 암, 리소좀 축적증, 근위영양증, 낭성섬유증 및 혈우병을 포함하는 많은 질환을 초래할 수 있는 이상 단백질을 생성시킬 수 있다. 본 발명에 있어서, 네센스변이를 억제하는 화합물이 확인되었으며, 이의 사용 방법이 제공된다.

A. 본 발명의 화합물

본 발명의 한 양태에서, 네센스변이의 억제에 유용한 본 발명의 화합물이 제공된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 네센스변이를 특정하게 억제하며, 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 네센스변이를 억제하고, 비제한적인 예로서, 암, 리소좀 축적증, 근위영양증, 낭성섬유증 및 혈우병을 포함하는 질환을 치료한다.

넌센스 변이의 억제에 유용한 본 발명의 바람직한 화합물은 하기 화학식 (1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 클러스레이트, 라세미체, 입체이성질체 또는 다형체를 포함한다.



1

상기 식에서,

A_1 는 C, CH 또는 N이며;

V 및 X는 독립적으로, N 또는 C로부터 선택되며;

W는 N, C 또는 CH로부터 선택되며;

여기서, V, W, 또는 X중 하나 이상이 N이며, W이 N인 경우, V 또는 X중 하나 이상이 N이며;

Y 및 Z는 독립적으로, N, C, $C-R_C$, $C=O$, $C=S$ 로부터 선택되며, 여기서 R_C 는 H, CH_3 , 또는 NH_2 이며; 단, Y 또는 Z중 하나는 $C=O$ 또는 $C=S$ 이며, 나머지는 또한, NH, S, 또는 O로부터 선택될 수 있으며;

R_1 은 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐, 시아노 또는 카르복시 그룹이며,

R_2 는 존재하지 않거나 니트로이며;

Ar_1 은 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_4 알킬; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_6 내지 C_{10} 아릴; 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 5원 내지 10원 헤테로사이클이거나; Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤테로사이클 및 Ar_2 와 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하거나; Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_3 와 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_2 는 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_2 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-2} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_3 은 존재하지 않거나, Ar_1 및 Ar_3 가 부착되는 헤�테로사이클 및 Ar_1 과 함께 Ar_{1-3} 로부터 선택된 고리 구조를 형성하며;

Ar_4 은 존재하지 않거나, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 티오알킬이거나, A_1 과 함께 4원 내지 7원 카르보사이클 또는 헤�테로사이클을 형성하며;

R은 수소; $-R_a$ 그룹; 또는 두개의 R 그룹이며, 여기서 R은 옥시 그룹을 포함할 수 있으며, 이들이 부착되는 페닐 또는 헤�테로사이클과 함께 RR로부터 선택된 고리 구조를 형성하며:

여기에서,

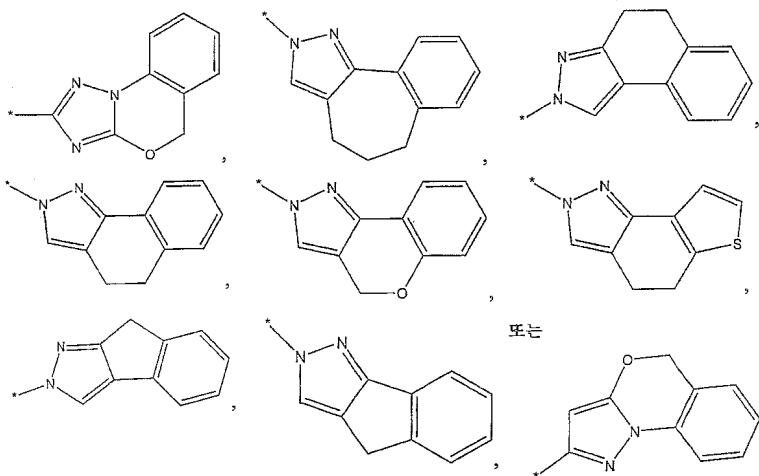
Ar_{1-2} 및 Ar_{1-3} 는 하나 이상의 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, 할로겐 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알콕시 그룹, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환된 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환된 11원 내지 14원 헤테로-트리사이클 고리 구조로부터 선택되며;

RR은 하나 이상의 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, 옥소 그룹 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 9원 내지 10원 비시클릭 고리 구조이며;

R_a 는 히드록시 그룹; 할로겐; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 히드록시 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 또는 페닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시; 하나 이상의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 옥소, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클; 2개의 고리 구조를 갖는 9원 내지 10원 헤�테로사이클; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르보닐; 1 또는 2개의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 카르바모일; 니트로 그룹; 시아노 그룹; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 티오; 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 설포닐; 또는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 설포닐, 또는 카르보닐 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노(여기서, 아미노설포닐 그룹은 히드록시, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환되며, 아미노카르보닐 그룹은 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬, 벤족시, 또는 $-\text{R}_b$ 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로 치환되거나 비치환됨)이며;

여기서, $-\text{R}_b$ 는 히드록시, 할로겐, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 할로알킬 그룹, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알콕시 그룹, 또는 하나 이상의 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_8$ 아릴이다.

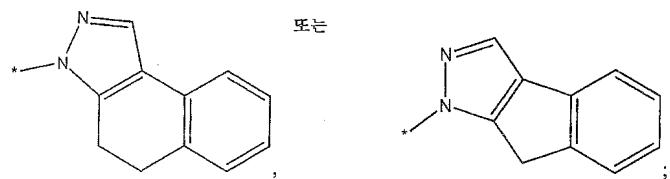
화학식 1의 바람직한 구체예에서, Ar_{1-2} 는 화학식 1에서와 같이 선택적으로 치환되는,



로부터 선택되며,

여기서, *는 Ar_{1-2} 가 화학식 1의 6원 고리로 부착되는 결합을 나타낸다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_{1-3} 는 화학식 1에서와 같이 선택적으로 치환되는,

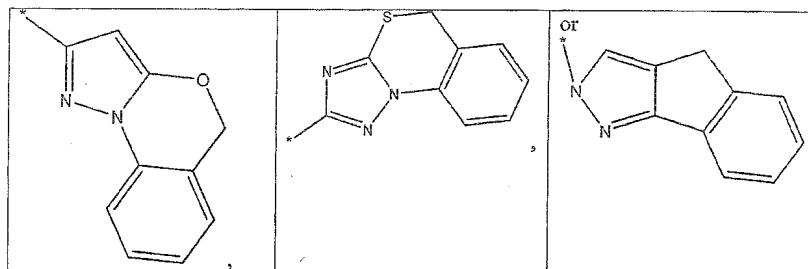


로부터 선택되며,

여기서, *는 Ar_{1-3} 가 화학식 1의 6원 고리로 부착되는 결합을 나타낸다.

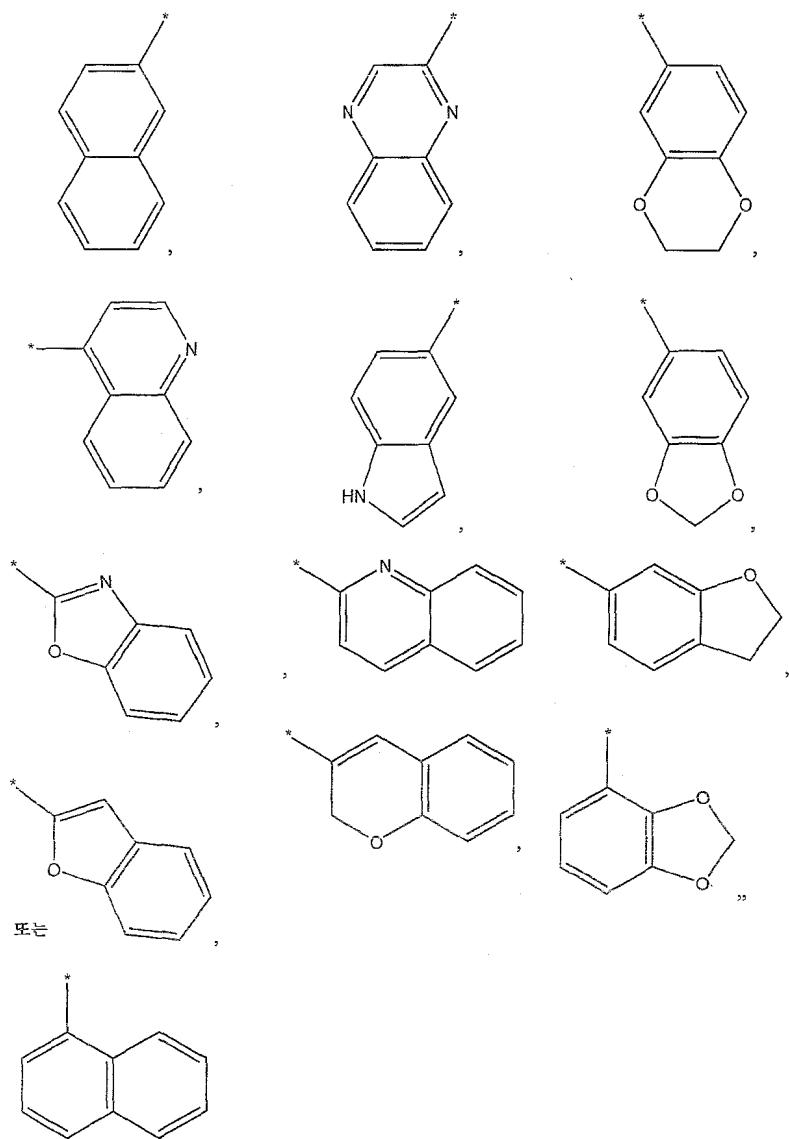
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_4-A_1 은, Ar_4-A_1 이 결합되는 V/W/X/Y/Z 함유 고리 및 A_1 과 함께 3, 4 또는 5원의 융합된 고리 구조를 형성할 수 있다. 화학식 1의 바람직한 구체예에서, Ar_4-A_1 은, Ar_4-A_1 이 결합되는 V/W/X/Y/Z 함유 고리 및 A_1 과 함께, 본원에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는 헤테로트리사이클을 형성한다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_4-A_1 은, Ar_4-A_1 이 결합되는 V/W/X/Y/Z 함유 고리 및 A_1 과 함께, 하기로부터 선택될 수 있으며;



여기서, *는 Ar_1 이 화학식 1의 Ar_4-A_1 , A_1 함유 고리 및 V/W/X/Y/Z 함유 고리간에 형성된 트리사이클로 부착되는 결합을 나타낸다.

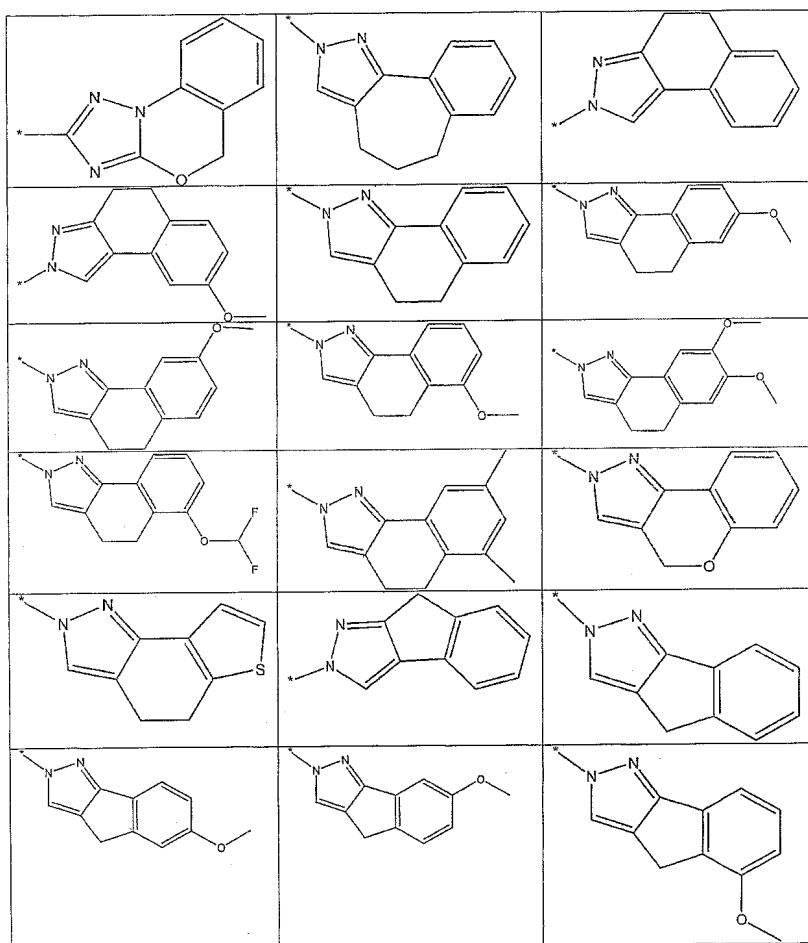
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, RR은 퀴놀린 그룹; 나프틸 그룹; 벤조[1,3]디옥솔 그룹; 벤조[1,4]디옥솔 그룹; 인돌릴 그룹; 또는 퀴녹살린 그룹;

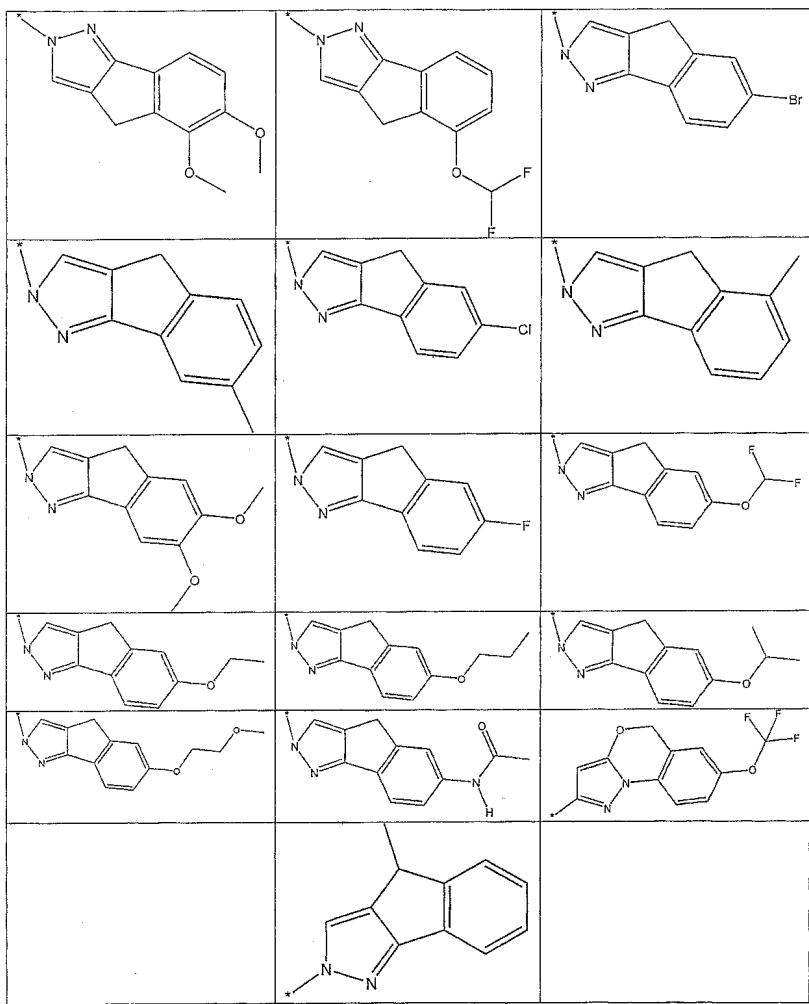


로부터 선택되며,

여기서, *는 RR₁O] 화학식 1의 5원 고리로 부착되는 결합을 나타낸다.

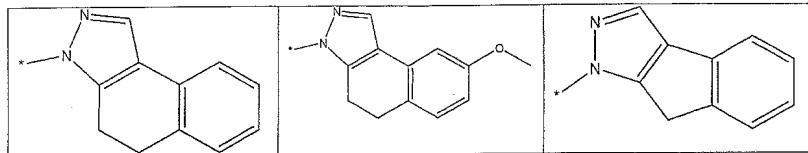
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar₁₋₂은 하기로부터 선택될 수 있으며;





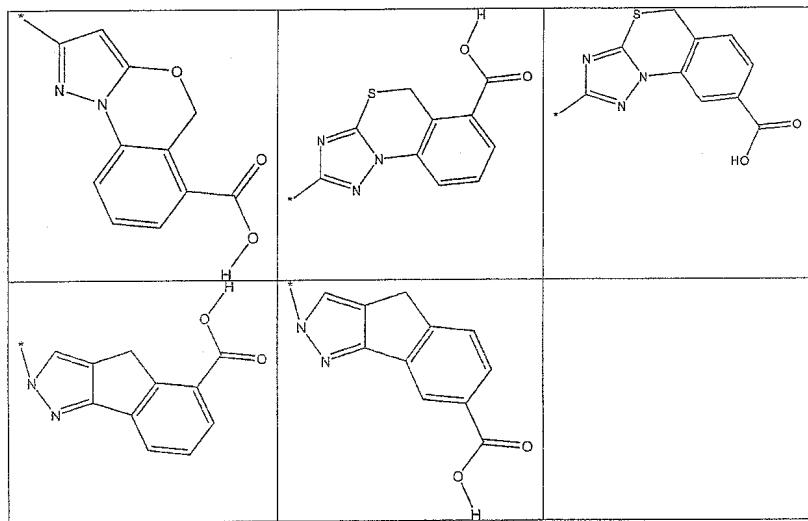
여기서, *는 Ar_{1-2} 가 화학식 1의 6원 고리로 부착되는 결합을 나타낸다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_{1-3} 은 하기로부터 선택될 수 있으며;



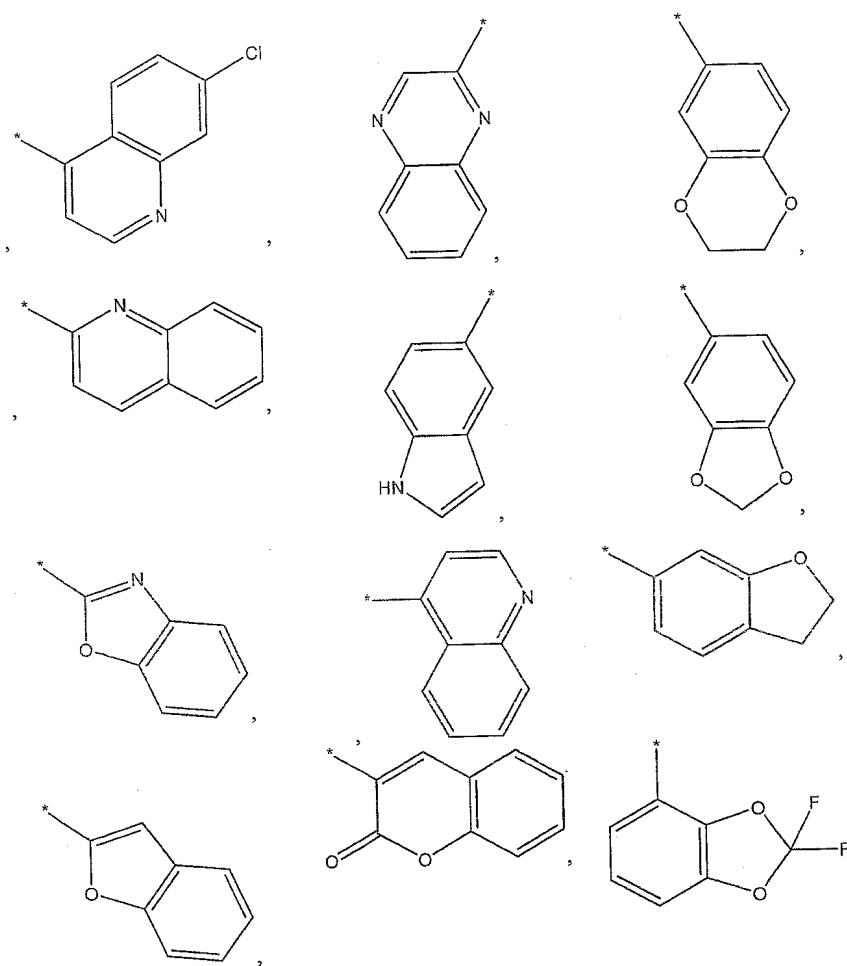
여기서, *는 Ar_{1-3} 가 화학식 1의 6원 고리로 부착되는 결합을 나타낸다.

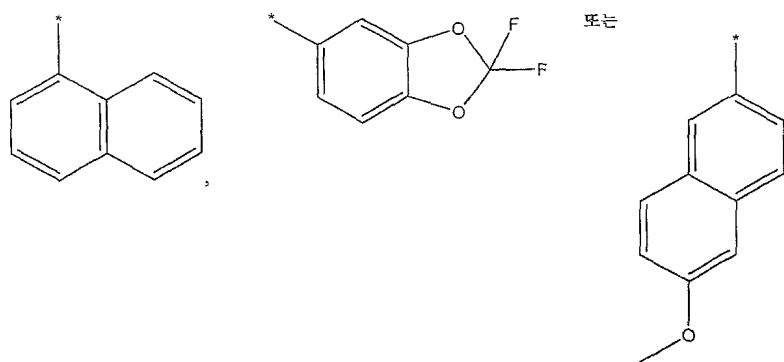
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_4-A_1 은, Ar_4-A_1 이 결합되는 V/W/X/Y/Z 합유 고리 및 A_1 과 함께, 하기로부터 선택되며;



여기서, *는 Ar₁이 화학식 1의 Ar₄-A₁, A₁ 함유 고리 및 V/W/X/Y/Z 함유 고리간에 형성된 트리사이클로 부착되는 결합을 나타낸다.

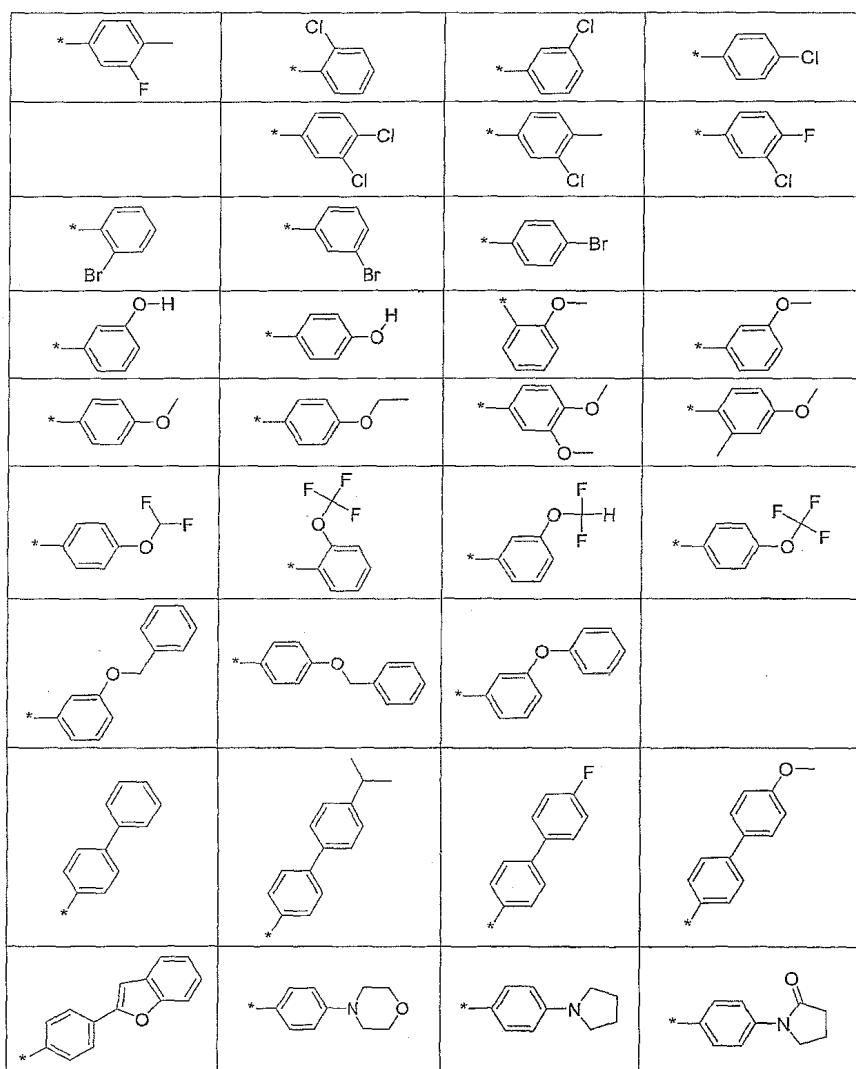
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, RR은 하기로부터 선택될 수 있다:

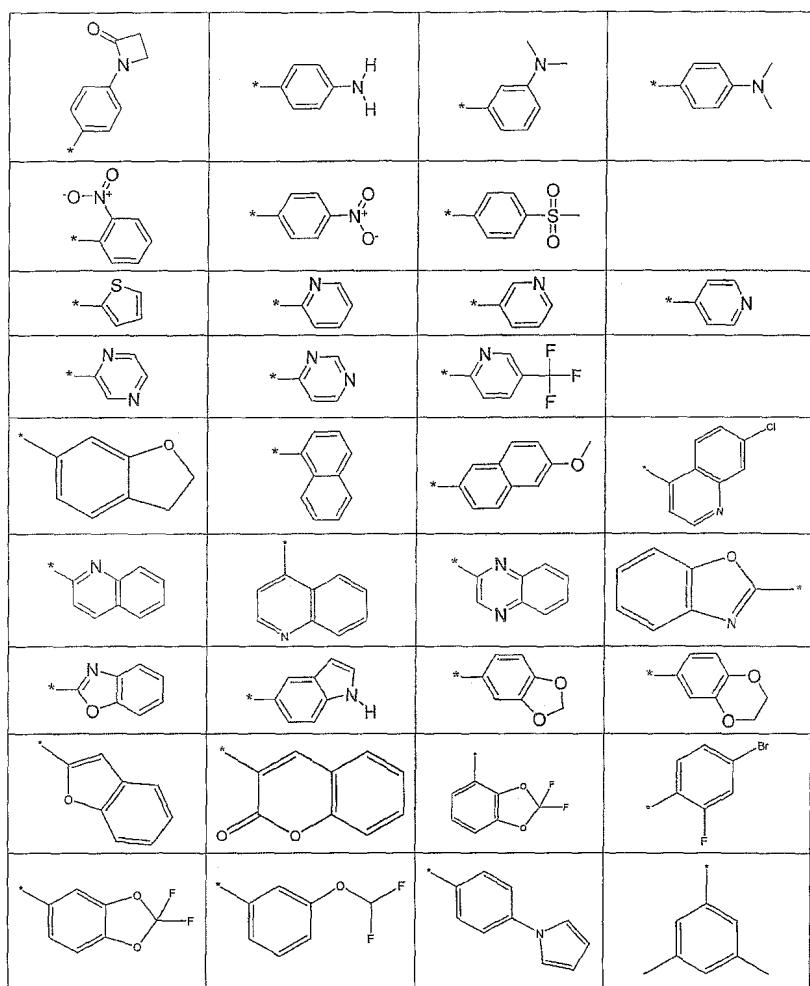


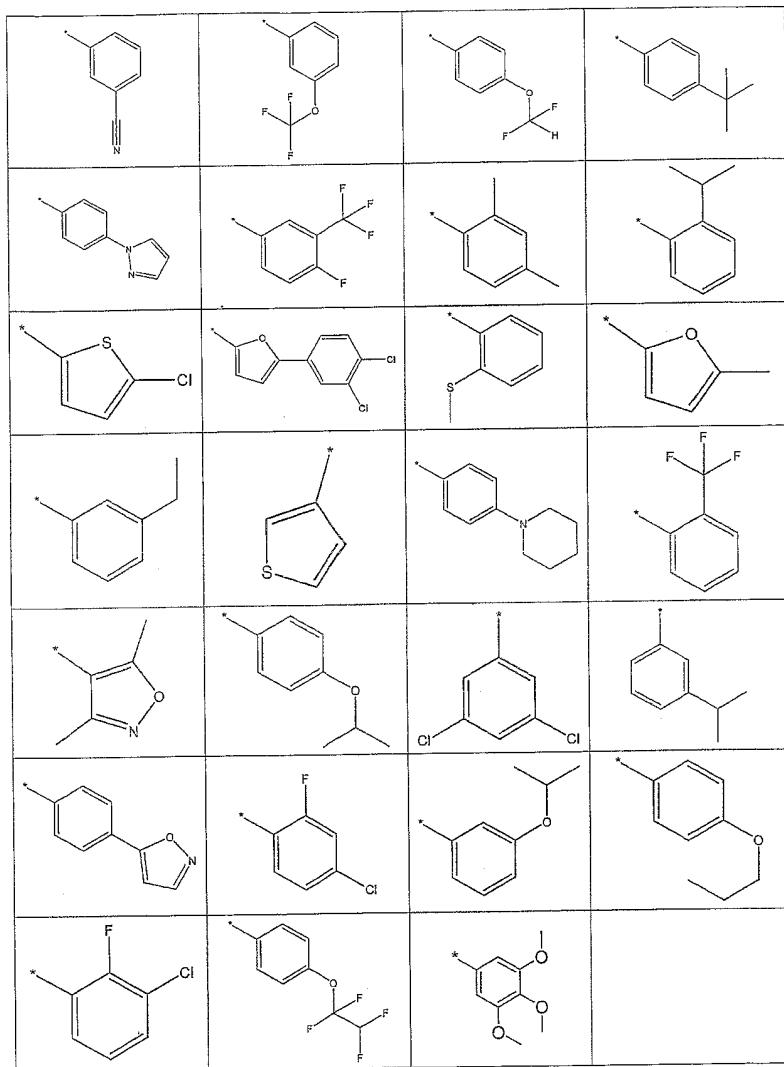


화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, A₁은 하기로부터 선택될 수 있으며;

<chem>*c1ccccc1</chem>	<chem>*c1ccccc1C</chem>	<chem>*c1ccccc1CC</chem>	<chem>*c1ccccc1CC(C)C</chem>
<chem>*c1ccccc1CC(C)C</chem>	<chem>*c1ccccc1CC(C)CC</chem>	<chem>*c1ccccc1CC(C)C(C)C</chem>	<chem>*c1ccccc1CC(C)C(C)C</chem>
<chem>*c1ccccc1CC(F)(F)F</chem>	<chem>*c1ccccc1CC(F)(F)C(F)F</chem>	<chem>*c1ccccc1CC(F)(F)C(F)C(F)F</chem>	
<chem>*c1ccccc1C(=O)O</chem>	<chem>*c1ccccc1C(=O)O</chem>	<chem>*c1ccccc1C(=O)C</chem>	<chem>*c1ccccc1OC(=O)</chem>
<chem>*c1ccccc1F</chem>	<chem>*c1cc(F)cc(F)c1</chem>	<chem>*c1cc(F)cc(F)c1</chem>	
<chem>*c1cc(F)cc(F)c1</chem>	<chem>*c1cc(F)cc(F)c1</chem>	<chem>*c1cc(F)cc(F)c1</chem>	<chem>*c1cc(F)cc(F)c1</chem>







여기서, *는 Ar_1 이 화학식 1의 5원 고리로 부착되는 결합을 나타낸다.

당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있으며, 따라서, 라세미체 혼합물 또는 거울상이성질체적으로 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "거울상이성질체적으로 순수한"은 실질적으로 단일 이성질체, 바람직하게는, 90%, 92%, 95%, 98%, 99% 또는 100%의 단일 이성질체로 이루어진 조성물을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 일반적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, 시클로헥실, n-헵틸, 옥틸, n-옥틸 등을 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 형태의 포화된 히드로카르빌 라디칼을 의미한다. 일부 구체예에서, 알킬 치환기는 C_1 내지 C_8 , C_1 내지 C_6 , 또는 C_1 내지 C_4 알킬 그룹일 수 있다. 특정 구체예에서, 알킬 그룹은 하나 이상의 할로겐 또는 알콕시 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 알킬 그룹은 모노할로알킬, 디할로알킬, 및 트리할로알킬을 포함하는 할로알킬일 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "알킬렌"은 일반적으로, 3-프로페닐을 포함하는 C_2 내지 C_6 알킬렌 그룹과 같이, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형, 분지형 또는 시클릭 알켄 라디칼을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 "아릴"은 카르보시클릭 방향족 고리 구조를 의미한다. 이러한 아릴 그룹의 범위에는 5 내지 20개 탄소 원자를 갖는 방향족 고리가 포함된다. 아릴 고리 구조는 하나 이상의 고리 구조를 갖는 화합물 예컨대, 모노-, 비-, 또

는 트리시클릭 화합물을 포함한다. 아릴 그룹의 예로는 폐닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 웜안트레닐 (즉, 웜안트렌), 및 나프틸 (즉, 나프탈렌) 고리 구조가 포함된다. 특정 구체예에서, 아릴 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "헵테로사이클"은 고리중의 하나 이상의 원자, 즉 헵테로원자(들)가 탄소 이외의 원소인 시클릭 고리 구조를 의미한다. 헵테로원자는 전형적으로, O, N 또는 S 원자이다. 헵테로사이클의 범위에 포함되는 독립적으로 선택가능한 것으로는 O, N 및 S 헵테로사이클 고리 구조가 있다. 고리 구조는 하나 이상의 고리 구조를 갖는 화합물 예컨대, 모노-, 비- 또는 트리시클릭 화합물을 포함할 수 있으며, 방향족일 수 있으며, 즉 고리 구조가 헵테로아릴일 수 있다. 헵테로시클로 그룹의 예로는 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 히단토이닐, 발데로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하드로푸라닐, 테트라하드로피라닐, 테트라하드로피리디닐, 테트라하드로피리미디닐, 테트라하드로티오페닐 또는 테트라하드로티오피라닐 등을 포함한다. 특정 구체예에서, 헵테로사이클은 선택적으로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "헵테로아릴"은 고리중의 하나 이상의 원자 즉, 헵테로원자가 탄소 이외의 원소인 시클릭 방향족 고리 구조를 의미한다. 헵테로원자는 전형적으로, O, N 또는 S 원자이다. 헵테로아릴의 범위에 포함되며 독립적으로 선택가능한 것으로는 O, N 및 S 헵테로아릴 고리 구조가 있다. 고리 구조는 하나 이상의 고리 구조를 갖는 화합물 예컨대, 모노-, 비- 또는 트리시클릭 화합물을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 헵테로아릴 그룹은 2개 이상의 헵테로원자, 3개 이상의 헵테로원자 또는 4개 이상의 헵테로원자를 함유하는 헵테로아릴 그룹으로부터 선택될 수 있다. 헵테로아릴 고리 구조는 5개 이상의 원자, 6개 이상의 원자, 또는 8개 이상의 원자를 함유하는 구조로부터 선택될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 헵테로아릴은 5 내지 10개의 원자를 포함한다. 헵테로아릴 고리 구조의 예로는 아크리딘, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 1,3-디아진, 1,2-디아진, 1,2-디아졸, 1,4-디아자나프탈렌, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 인돌, 이속사졸, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 옥사졸, 푸린, 피리다진, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피롤, 퀴놀린, 퀴녹살린, 티아졸, 티오펜, 1,3,5-트리아진, 1,2,4-트리아진, 테트라졸 및 퀴나졸린을 포함한다.

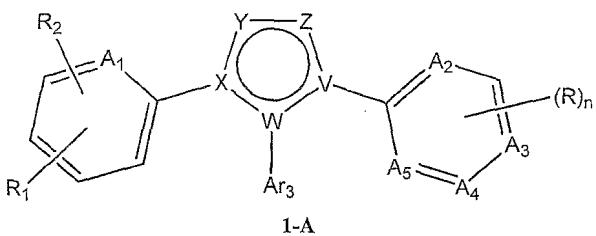
본원에 사용된 바와 같은 "알콕시"는 일반적으로 구조 -O-R을 갖는 그룹을 의미한다. 특정 구체예에서, R은 알킬 그룹, 예컨대, C₁ 내지 C₈ 알킬 그룹, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹, 또는 C₁ 내지 C₄ 알킬 그룹일 수 있다. 특정 구체예에서, 알콕시의 R 그룹은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 알콕시의 R 그룹은 할로알킬일 수 있으며, 즉 할로알콕시이다.

할로겐 치환기는 할로겐 예컨대, 불소, 염소, 브롬, 요오드 및 아스타틴으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

본 발명의 목적에 있어서, 하나 이상의 작용기 또는 치환기가 바람직한 구체예를 포함하는 본 발명의 화합물에 혼입되는 경우, 기술된 화합물내에 임의의 위치에 나타난 각각의 작용기 또는 치환기는 독립적으로 선택될 수 있으며, 적합하게는 독립적으로 치환될 수 있다. 또한, 더욱 일반적인 치환기가 본 발명의 분자중의 임의의 위치에 지정되는 경우, 이러한 일반적인 치환기는 더욱 특이적인 치환기로 대체될 수 있으며, 생성된 분자는 본 발명의 분자의 범위내에 있음이 이해될 것이다.

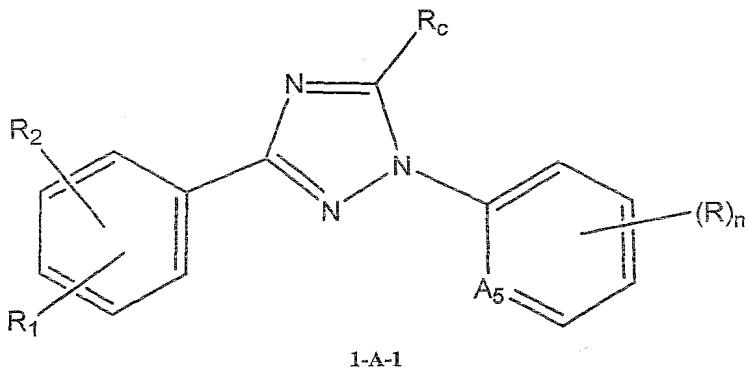
화학식 1에 있어서, 구체예에서, R은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재하며, 바람직하게는, 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 하나 이상의 C₁-C₄ 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노, -R_b 그룹, 피롤릴 그룹, 이미다졸릴 그룹이거나, 두개의 R 그룹은 폐닐 고리에 부착되어 함께 벤조[1,3]디옥솔 또는 2,3-디하드로-벤조[1,4]디옥시닐 그룹을 형성한다. 특히 바람직한 R 그룹은 하기 표에 기술된 것을 포함한다.

바람직한 구체예에서, 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 1-A의 화합물을 포함한다:



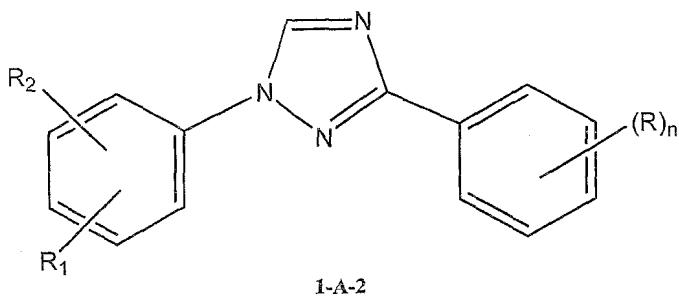
화학식 1-A에 있어서, 구체예에서, A_1, A_2, A_3, A_4 및 A_5 는 독립적으로 N, C 및 CH로부터 선택되며, n은 0, 1 또는 2이 다. 바람직한 구체예에서, R_2 는 존재하지 않으며, A_1, A_2, A_3, A_4 및 A_5 는 독립적으로, C 및 CH로부터 선택된다. R_1 은 바 람직하게는, 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 화학식 1-A의 추가의 구체예에서, R은 독립적으로, 수소; 헤드록시 그룹; C_1-C_4 알킬 그룹; 할로겐; C_1-C_4 할로알킬 그룹; C_1-C_4 알콕시 그룹; C_1-C_4 할로알콕 시 그룹; 폐닐옥시 그룹; 벤질옥시 그룹; 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹 및/또는 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_6-C_8 아릴; 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹; 시아노 그룹; $-C(O)-R_d$ 그룹 (여기서, R_d 는 헤드록시 그룹, C_1-C_4 알킬 그룹 또는 C_1-C_4 알콕시 그룹임); 메탄설포닐 그룹; 니트로 그룹; 벤조푸라닐 그룹; 피롤리디닐 그룹; 피롤리디노닐 그룹; 아제티디노닐 그룹; 모르폴리닐 그 룹으로부터 선택될 수 있거나, 두개의 R 그룹은 이들이 부착되는 폐닐 또는 헤테로사이클과 함께 RR로부터 선택된 고리 구조를 형성한다.

화학식 1-A의 바람직한 구체예에서, V, W 및 Y는 각각 N이며, X는 C이고, Z는 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소 또는 메틸 그룹이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-1의 화합물을 포함한다:



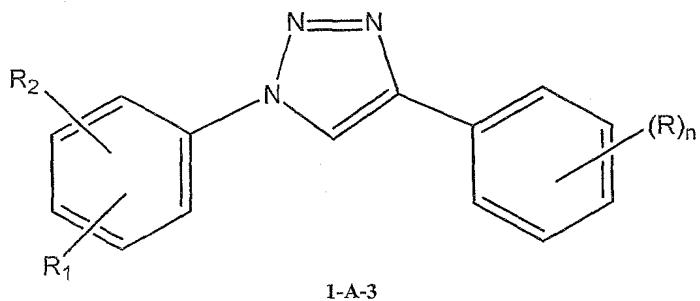
화학식 1-A-1에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재 한다. 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 구체예에서, R_c 는 바람직하게는 수소 또는 메틸 그룹이 다. 추가의 구체예에서, R은 바람직하게는, 독립적으로 할로겐; C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 할로알킬; 하나 이상의 할로겐으로 치 환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시; 하나 이상의 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된 C_6-C_8 아릴; 벤조푸릴 그룹; 피롤리디닐 그룹; 피롤리디노닐 그룹; 및/또는 아제티디노닐 그룹으로부터 선택된다. 또한, n은 바람직하게는 0, 1, 또는 2이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, W, X 및 Z는 각각 N이며, V는 C이고, Y는 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는, 수 소 또는 메틸 그룹이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-2의 화합물을 포함 한다:



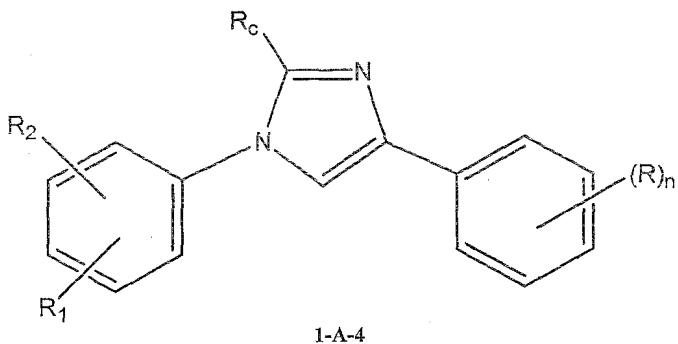
화학식 1-A-2에 있어서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 구체예에서, R_2 는 바람직하게는 존재하지 않는다. 또 다른 구체예에서, R은 바람직하게는 독립적으로, 히드록시, 할로겐; C_1-C_4 알콕시; 및/또는 벤질옥시 그룹으로부터 선택된다. 화학식 1-A-2의 추가의 구체예에서, n은 바람직하게는 0 또는 1이며, R 그룹은 바람직하게는, 메타 또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, X, Y 및 Z는 각각 N이며, V는 C이고, W는 CH이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-3의 화합물을 포함한다:



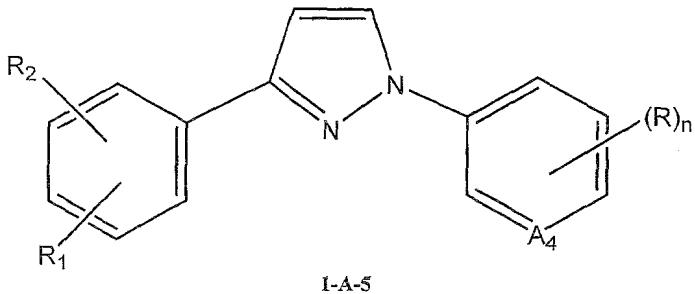
화학식 1-A-3에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 그룹이며, 바람직하게는, 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 화학식 1-A-3의 또 다른 구체예에서, R은 바람직하게는, 독립적으로 할로겐; C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 할로알킬; 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시로부터 선택되고/거나; 두개의 R 그룹은 이들이 부착된 6원 아릴과 함께 나프틸 그룹을 형성하며, 이는 하나 이상의 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환되거나 비치환된다. 추가의 구체예에서, n은 바람직하게는 0, 1, 또는 2이며, R 그룹은 바람직하게는, 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, X 및 Z는 모두 N이며, V는 C이고, W는 CH이며, Y는 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는, 수소 또는 아미노 그룹이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-4의 화합물을 포함한다:



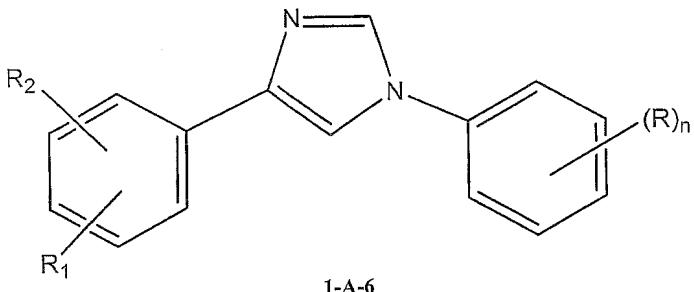
화학식 1-A-4에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 화학식 1-A-4의 또 다른 구체예에서, R_c 는 바람직하게는 수소 또는 아미노 그룹이다. 또 다른 구체예에서, R은 바람직하게는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그룹으로부터 선택된다. 화학식 1-A-4의 추가의 구체예에서, n은 바람직하게는 0 또는 1이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, V 및 W는 모두 N이며, X는 C이고, Y 및 Z는 모두 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-5의 화합물을 포함한다:



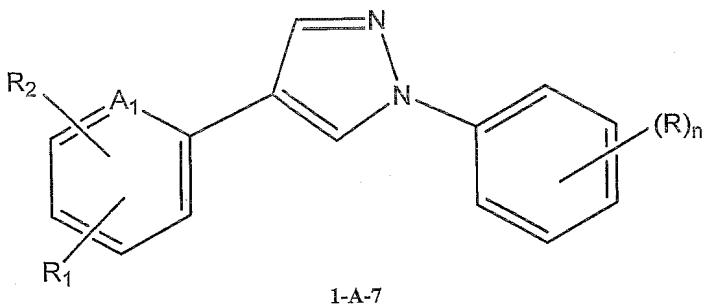
화학식 1-A-5에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 그룹 또는 시아노이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 화학식 1-A-5의 또 다른 바람직한 구체예에서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 화학식 1-A-5의 또 다른 구체예에서, R은 바람직하게는 독립적으로 히드록시; 할로겐; C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 할로알킬; 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시; 벤질옥시 그룹; 니트로 그룹; 1 또는 2개의 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로부터 선택되고/거나; 두개의 R 그룹은 이들이 부착되는 6원 아릴과 함께 벤조[1,3]디옥솔 그룹 또는 인돌릴 그룹을 형성한다. 추가의 구체예에서, n은 바람직하게는 0, 1, 또는 2이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, V 및 Y는 모두 N이며, X는 C이고, W는 CH이며, Z는 $C-R_c$ 이다. 구체예에서, R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-6의 화합물을 포함한다:



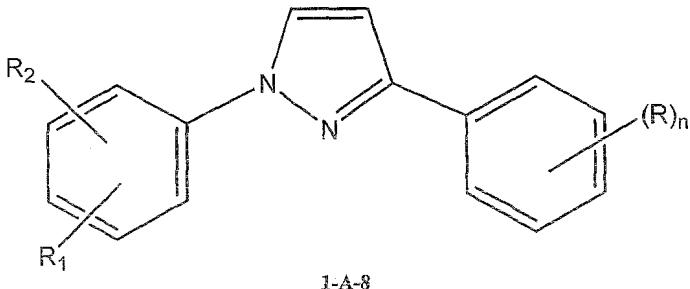
화학식 1-A-6에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또 다른 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 화학식 1-A-6의 구체예에서, R은 바람직하게는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그룹으로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, n은 바람직하게는 0 또는 1이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, V 및 Z는 모두 N이며, X는 C이고, W는 CH이며, Y는 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-7의 화합물을 포함한다:



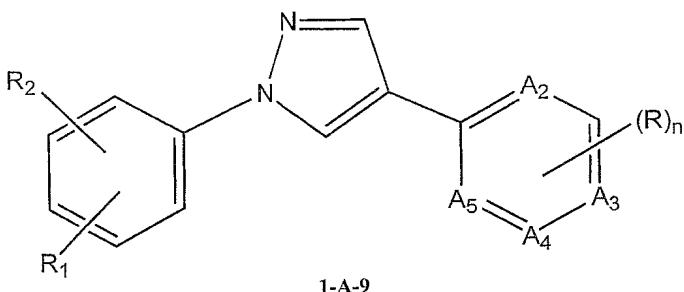
화학식 1-A-7에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 또는 시아노 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또 다른 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않거나 니트로 그룹이다. R_2 가 존재하는 경우, 바람직하게는, 오르토 위치에 존재한다. 화학식 1-A-7의 구체예에서, R은 바람직하게는, 독립적으로 히드록시; 할로겐; C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 할로알킬; 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시; $-C(O)-OCH_3$ 그룹으로부터 선택되고/거나; 두개의 R 그룹은 이들이 부착되는 6원 아릴과 함께 벤조[1,3]디옥솔 그룹을 형성한다. 화학식 1-A-7의 추가의 구체예에서, n은 바람직하게는 0, 1, 또는 2이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, W 및 X는 모두 N이며, V는 C이고, Y 및 Z는 모두 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-8을 포함한다:



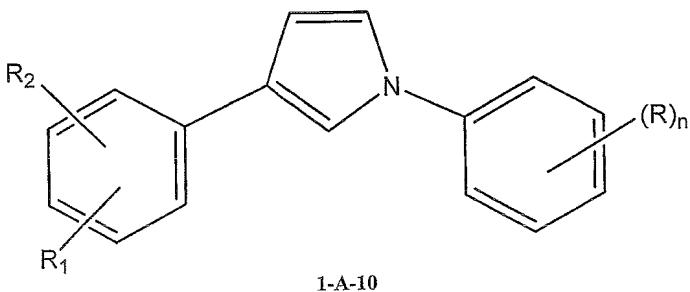
화학식 1-A-8에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 또는 $-C(O)-OCH_3$ 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또 다른 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 구체예에서, R은 바람직하게는 독립적으로 히드록시; 할로겐; C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 할로알킬; 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시; 시아노 그룹; 및/또는 모르폴리닐 그룹으로부터 선택된다. 화학식 1-A-8의 추가의 구체예에서, n은 바람직하게는 0, 1, 또는 2이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, X 및 Y는 모두 N이며, V는 C이고, W는 CH이며, Z는 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-9의 화합물을 포함한다:



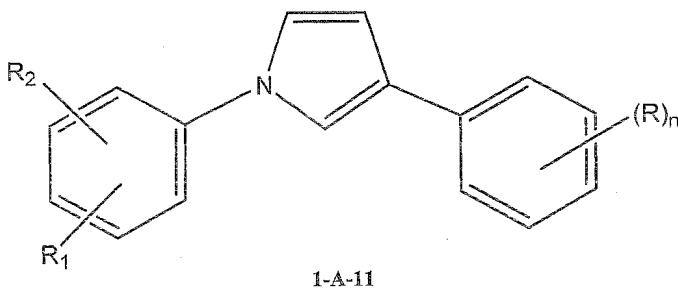
화학식 1-A-9에 있어서, 구체예에서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또 다른 구체예에서, R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 화학식 1-A-9의 추가의 구체예에서, R은 바람직하게는 독립적으로 히드록시; 할로겐; C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 할로알킬; 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시; 페닐옥시 그룹; 니트로 그룹; 1 또는 2개의 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환되거나 비치환된 아미노 그룹으로부터 선택되고/거나; 두개의 R 그룹은 이들이 부착되는 6원 아릴과 함께 벤조[1,3]디옥솔 그룹, 퀴놀린 그룹, 또는 퀴녹살린 그룹을 형성한다. 또한, n은 바람직하게는 0, 1, 또는 2이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, V는 N이며, X는 C이며, W는 CH이고, Y 및 Z는 모두 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-10의 화합물을 포함한다:



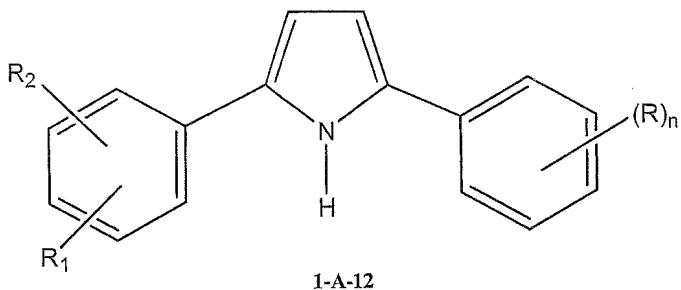
화학식 1-A-10에 있어서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. R은 바람직하게는 독립적으로 할로겐; C_1-C_4 알킬; C_1-C_4 할로알킬; 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_4 알콕시; 벤질옥시 그룹으로부터 선택되고/거나; 두개의 R 그룹은 이들이 부착되는 6원 아릴과 함께 벤조[1,4]디옥솔 그룹을 형성한다. 또한, n은 바람직하게는 0, 1, 또는 2이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, X는 N이며, V는 C이고, W는 CH이며, Y 및 Z는 모두 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-11의 화합물을 포함한다:



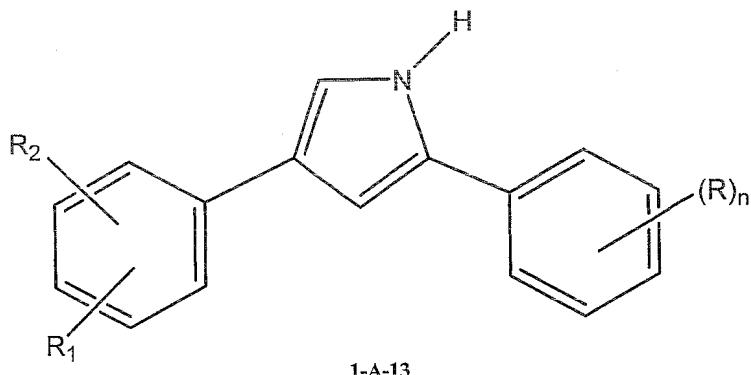
화학식 1-A-11에 있어서, R_1 은 바람직하게는, 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. R_2 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. R은 바람직하게는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그룹으로부터 선택된다. 또한, n은 바람직하게는 0 또는 1이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, W는 N이며, X 및 V는 모두 C이며, Y 및 Z는 모두 $C-R_c$ 이다. R_c 는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-12의 화합물을 포함한다:



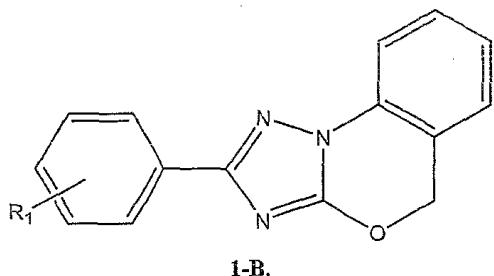
화학식 1-A-12에 있어서, R₁은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. R₂는 바람직하게는, 존재하지 않는다. R은 바람직하게는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 그룹으로부터 선택된다. 또한, n은 바람직하게는 0 또는 1이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1-A의 또 다른 바람직한 구체예에서, Z는 N이며, V 및 X는 C이며, W는 CH이고, Y는 C-R_c이다. R_c는 바람직하게는 수소이다. 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 1-A의 화합물은 하기와 같은 화학식 1-A-13의 화합물을 포함한다:



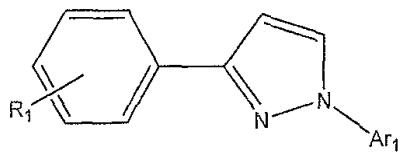
화학식 1-A-13에 있어서, R₁은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. R₂는 바람직하게는, 존재하지 않는다. R은 바람직하게는 독립적으로 C₁-C₄ 알킬 그룹으로부터 선택된다. 또한, n은 바람직하게는 0 또는 1이며, R 그룹은 바람직하게는 메타 및/또는 파라 위치에 존재한다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, V, W, 및 Y는 각각 N이며, X 및 Z는 모두 C이다. 또한, Ar₁ 및 Ar₂는 이들이 부착되는 헤테로사이클과 함께 하기와 같은 13원 헤테로-트리사이클 고리 구조 (화학식 1-B)를 형성한다:



화학식 1-B에 있어서, R₁은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다.

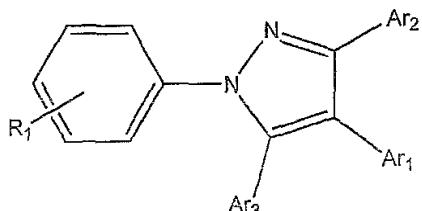
화학식 1의 또 다른 구체예에서, V 및 W는 모두 N이며, X는 C이고, Y 및 Z는 각각 CH이다 (화학식 1-C):



1-C.

화학식 1-C에 있어서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar_1 은 바람직하게는 티에닐 그룹이다.

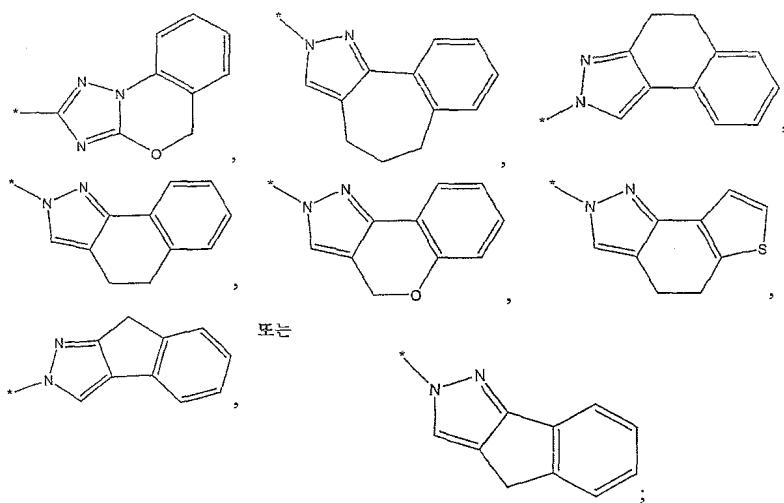
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, X 및 Y는 모두 N이며, V는 C이고, W 및 Z는 독립적으로 C 또는 CH이다 (화학식 1-D):



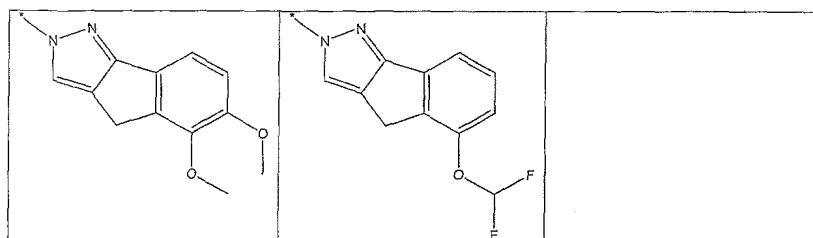
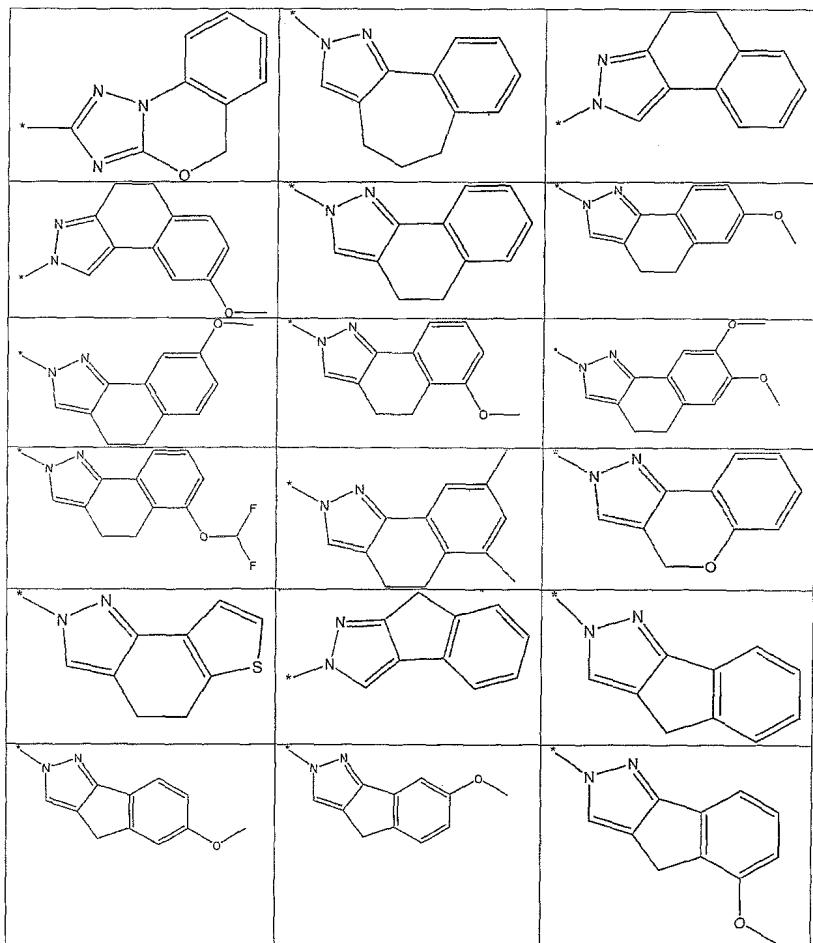
1-D

화학식 1-D에 있어서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar_2 및/또는 Ar_3 은 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 바람직하게는 벤조옥사졸그룹이다.

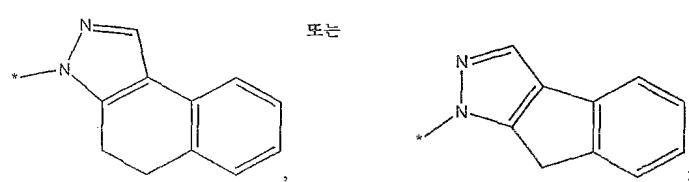
화학식 1-D의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_3 은 존재하지 않으며, Ar_1 및 Ar_2 는 이들이 부착되는 5원 고리와 함께 Ar_{1-2} 고리 구조를 형성한다. 화학식 1-D의 바람직한 구체예에서, Ar_{1-2} 는 화학식 1에서와 같이 선택적으로 치환된 하기로부터 선택된다:



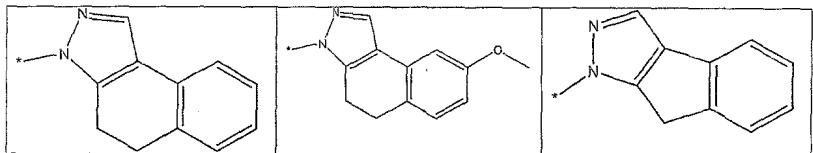
상기 식에서, *는 화학식 1의 6원 고리로의 Ar_{1-2} 의 결합을 나타낸다. 화학식 1-D의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_{1-2} 는 하기로부터 선택될 수 있다:



화학식 1-D의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_2 는 존재하지 않으며, Ar_1 및 Ar_3 은 이들이 부착되는 5원 고리와 함께 Ar_{1-3} 고리 구조를 형성한다. 화학식 1-D의 바람직한 구체예에서, Ar_{1-3} 은 화학식 1에서와 같이 선택적으로 치환된 하기로부터 선택된다:

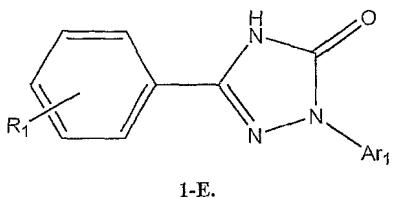


상기 식에서, *는 화학식 1의 6원 고리로의 Ar_{1-3} 의 결합을 나타낸다. 화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_{1-3} 는 하기로부터 선택될 수 있다:



상기 식에서, *는 화학식 1의 6원 고리로의 Ar_{1-3} 의 결합을 나타낸다.

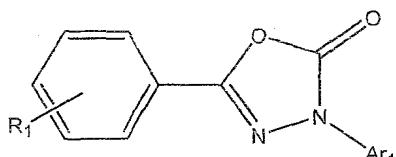
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, V 및 W는 각각 N이며, X는 C이고, Y는 NH이고, Z는 C=O이다 (화학식 1-E):



1-E.

화학식 1-E에 있어서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar_2 및/또는 Ar_3 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 바람직하게는, 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 비치환된 페닐 그룹이다. 또한, 1 또는 2개의 R 그룹은 바람직하게는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그룹 및 할로겐으로부터 선택된다.

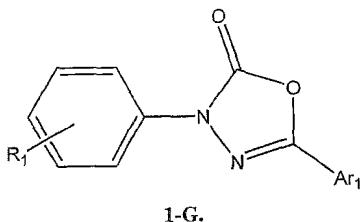
화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, V 및 W는 각각 N이며, X는 C이고, Y는 O이며, Z는 C=O이다 (화학식 1-F):



1-F.

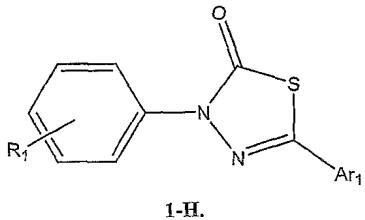
화학식 1-F에 있어서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar_2 및/또는 Ar_3 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 바람직하게는, 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 또한, 1 또는 2개의 R 그룹은 바람직하게는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그룹, 할로겐, C_1-C_4 할로알킬, 및 메탄설포닐 그룹으로부터 선택되거나, 2개의 R 그룹이 함께 퀴놀린 그룹을 형성한다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, V는 C이고, W 및 X는 각각 N이며, Y는 C=O이고, Z는 O이다 (화학식 1-G):



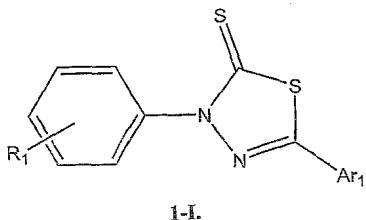
화학식 1-G에 있어서, R₁은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar₂ 및/또는 Ar₃는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar₁은 바람직하게는 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 또한, 1 또는 2개의 R 그룹은 바람직하게는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬 및 시아노 그룹으로부터 선택된다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, V는 C이며, W 및 X는 각각 N이고, Y는 C=O이며, Z는 S이다 (화학식 1-H):



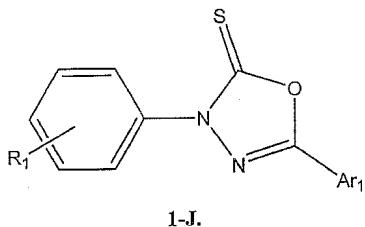
화학식 1-H에 있어서, R₁은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar₂ 및/또는 Ar₃는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar₁은 바람직하게는 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 또한, 1 또는 2개의 R 그룹은 바람직하게는 독립적으로 C_{1-C4} 알킬 그룹으로부터 선택된다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, V는 C이며, W 및 X는 각각 N이고, Y는 C=S이며, Z는 S이다 (화학식 1-I):



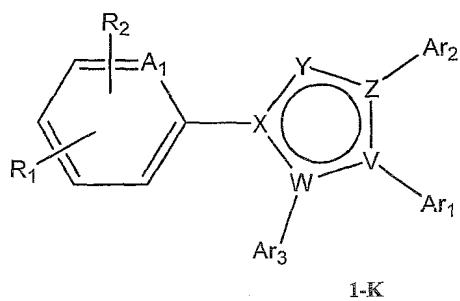
화학식 1-I에 있어서, R₁은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar₂ 및/또는 Ar₃는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar₁은 바람직하게는 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 또한, 1 또는 2개의 R 그룹은 바람직하게는 독립적으로 C_{1-C4} 알킬 그룹으로부터 선택된다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, V는 C이며, W 및 X는 각각 N이고, Y는 C=S이며, Z는 O이다 (화학식 1-J):



화학식 1-J에 있어서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 또한, Ar_2 및/또는 Ar_3 은 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 바람직하게는 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 또한, 1 또는 2개의 R 그룹은 바람직하게는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그룹으로부터 선택된다.

화학식 1의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 존재하지 않는다 (화학식 1-K):



화학식 1-K의 구체예에서, 화학식 1-A 내지 1-J에 설명된 바와 같은 치환 패턴이 바람직할 수 있다.

화학식 1의 구체예에서, Ar_4 는 C_1-C_4 알킬이며, A_1 과 함께 4원 내지 7원 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성한다 (화학식 1-L).

화학식 1-L의 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 C_1-C_4 알킬이며, 이는 A_1 과 함께 4원 내지 7원 카르보사이클을 형성한다. 화학식 1-L의 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 C_1-C_4 알킬이며, 이는 A_1 에 부착되어 5원 내지 6원 카르보사이클을 형성한다. 화학식 1-L의 구체예에서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 메틸렌 그룹이다. 화학식 1-L의 추가의 바람직한 구체예에서, Ar_2 및 Ar_3 은 바람직하게는, 존재하지 않는다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 바람직하게는 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 추가의 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, 또는 C_1-C_4 할로알콕시 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, 또는 C_1-C_4 할로알콕시 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 추가의 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 할로겐 및 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 불소 및 메틸 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 C_1-C_4 할로알콕시 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 트리플루오로메톡시 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다.

화학식 1의 구체예에서, Ar_4 는 C_1-C_4 알콕시이며, 이는 A_1 에 부착되어 4원 내지 7원 헤테로사이클을 형성한다 (화학식 1-M).

화학식 1-M의 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 C_1-C_4 알콕시이며, 이는 A_1 에 부착되어 5원 내지 6원 헤테로사이클을 형성한다. 화학식 1-M의 구체예에서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 화학식 1-M의 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 메톡시 그룹이다. 화학식 1-M의 추가의 구체예에서, Ar_2 및 Ar_3 는 바람직하게는, 존재하지 않는다. 화학식 1-M의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 존재하지 않는다. 화학식 1-M의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 1 또는 2개의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다.

화학식 1-M의 추가의 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, 또는 C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 할로알킬 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 화학식 1-M의 추가의 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 할로겐, C_1-C_4 알킬 그룹, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 할로알킬 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 화학식 1-M의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 하나의 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 화학식 1-M의 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 하나의 불소, 염소, 메틸, 메톡시, 또는 트리플루오로메톡시 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 화학식 1-M의 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 3개의 C_1-C_4 알콕시 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 화학식 1-M의 추가의 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 3개의 메톡시 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다.

화학식 1의 구체예에서, Ar_4 는 C_1-C_4 티오알킬이며, 이는 A_1 에 부착되어 4원 내지 7원 헤테로사이클을 형성한다 (화학식 1-N).

화학식 1-N의 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 C_1-C_4 티오알킬이며, 이는 A_1 에 부착되어 5원 내지 6원 헤�테로사이클을 형성한다. 화학식 1-N의 구체예에서, R_1 은 바람직하게는 카르복시 그룹이며, 바람직하게는 메타 또는 파라 위치에 존재한다. 화학식 1-N의 바람직한 구체예에서, Ar_4 는 티오메틸 그룹이다. 화학식 1-N의 추가의 바람직한 구체예에서, Ar_2 및 Ar_3 는 바람직하게는, 존재하지 않는다.

화학식 1-N의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 하나 이상의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 화학식 1-N의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 하나의 R 그룹으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이다. 화학식 1-N의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 C_1-C_4 알킬 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다. 화학식 1-N의 또 다른 바람직한 구체예에서, Ar_1 은 메틸 그룹으로 치환된 페닐 그룹이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기와 같은 표 X의 화합물을 포함한다:

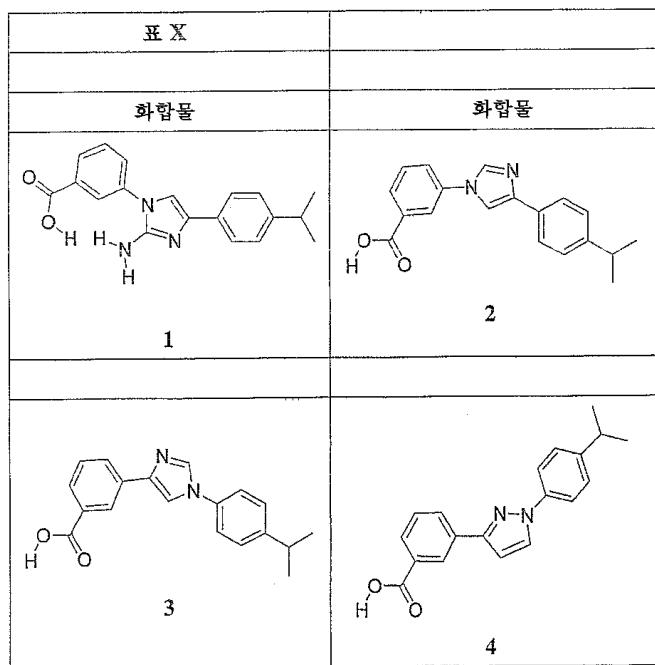


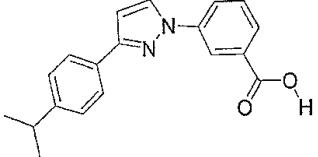
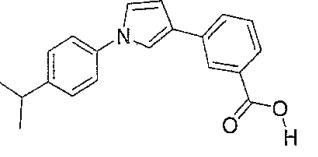
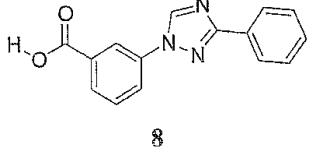
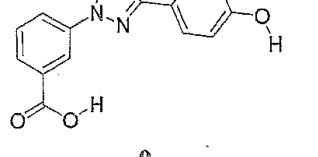
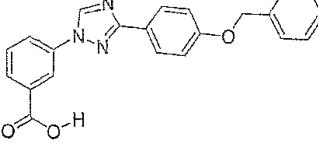
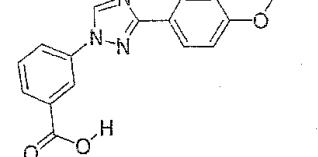
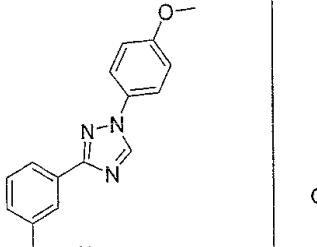
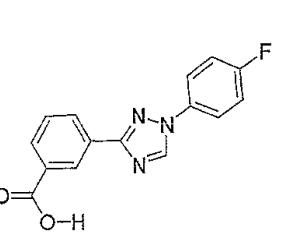
표 X	
화합물	화합물
	
	
	
	

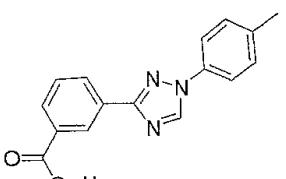
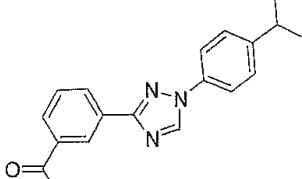
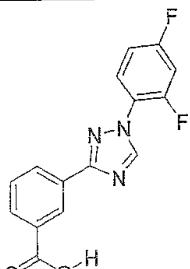
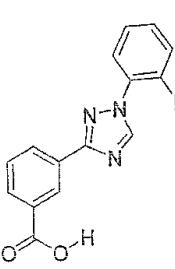
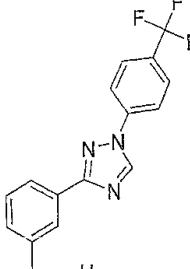
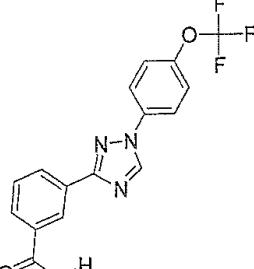
표 X	
화합물	화합물
 14	 15
 16	 17
 18	 19

표 X

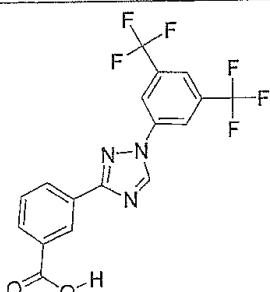
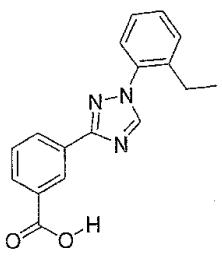
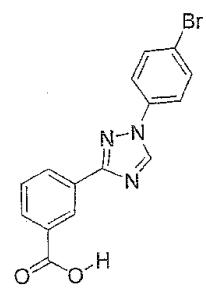
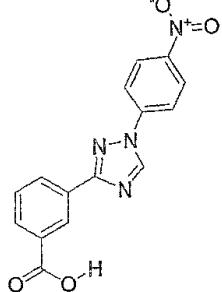
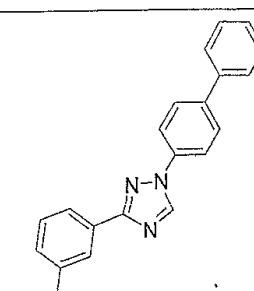
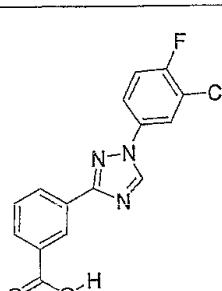
화합물	화합물
 20	 21
 22	 23
 24	 25

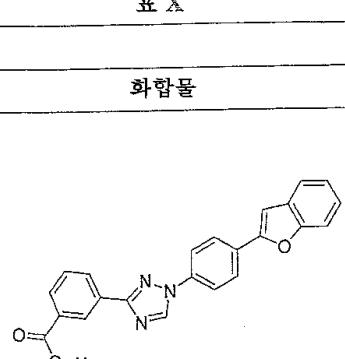
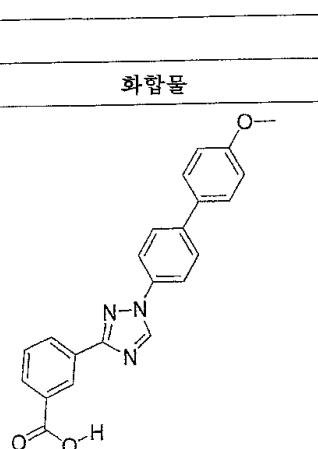
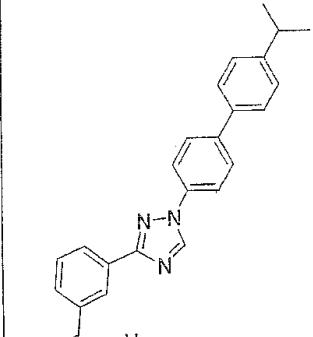
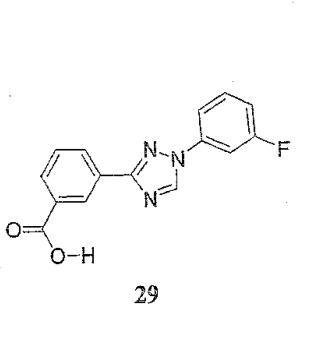
표 X	
화합물	화합물
 <p>26</p>	 <p>27</p>
 <p>28</p>	 <p>29</p>

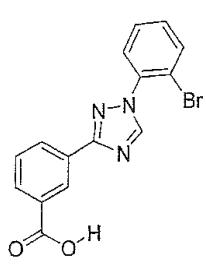
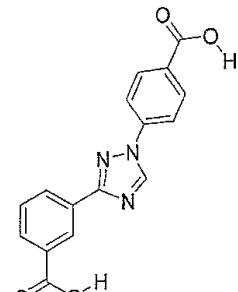
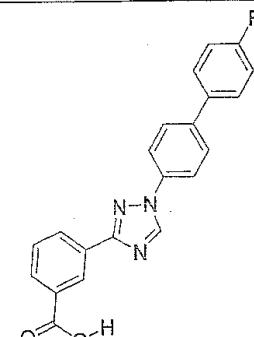
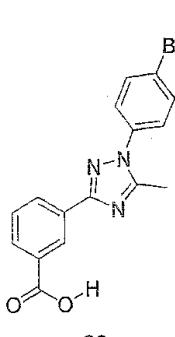
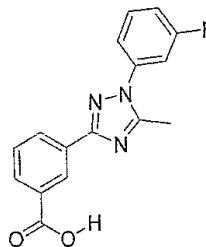
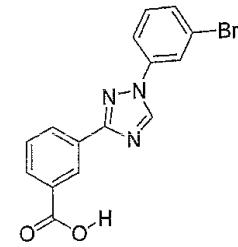
표 X	
화합물	화합물
 <p>30</p>	 <p>31</p>
 <p>32</p>	 <p>33</p>
 <p>34</p>	 <p>35</p>

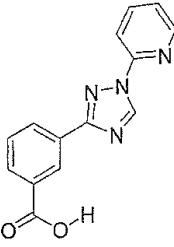
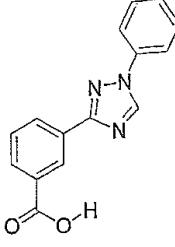
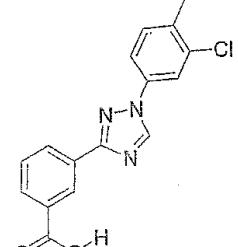
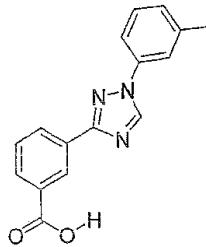
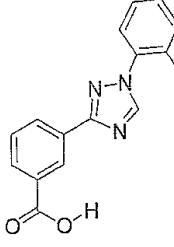
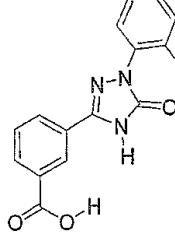
표 X	
화합물	화합물
	
36	37
	
38	39
	
40	41

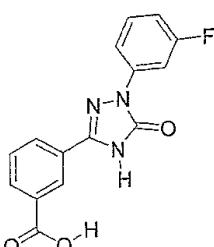
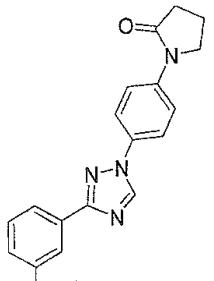
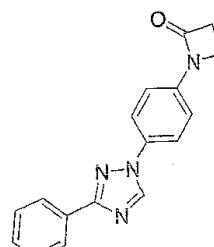
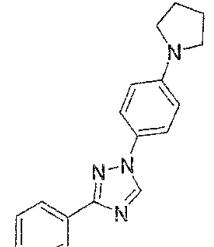
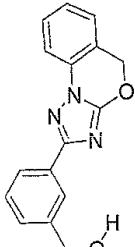
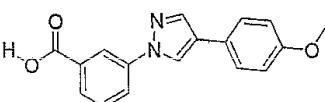
표 X	
화합물	화합물
 42	 43
 44	 45
 46	 47

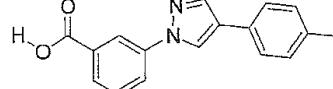
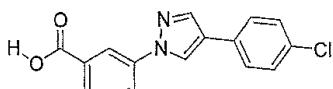
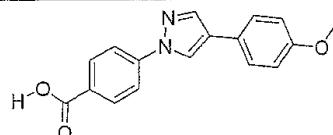
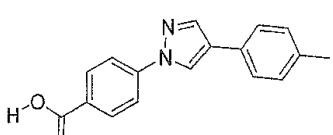
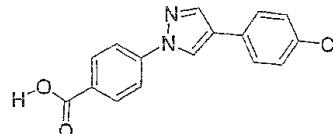
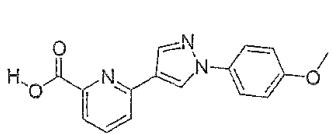
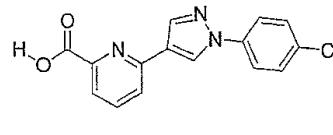
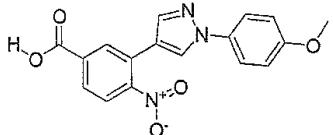
표 X	
화합물	화합물
 48	 49
 50	 51
 52	 53
 54	 55

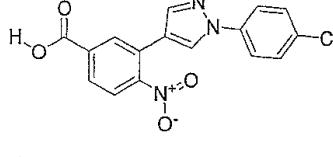
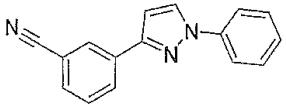
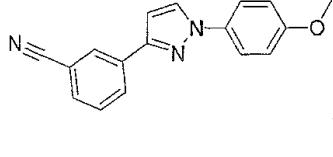
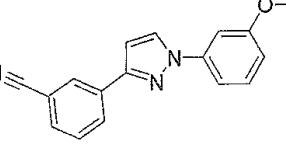
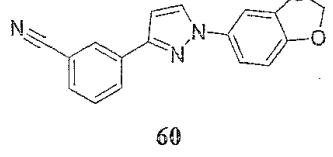
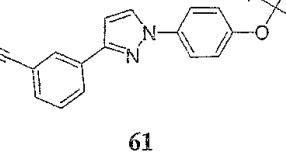
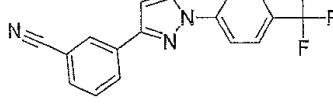
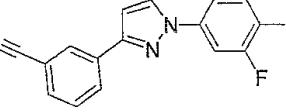
표 X	
화합물	화합물
 56	 57
 58	 59
 60	 61
 62	 63

표 X	
화합물	화합물
 64	 65
 66	 67
 68	 69
 70	 71

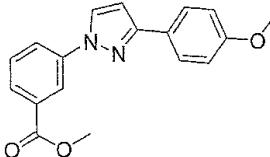
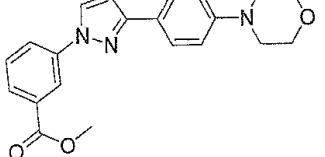
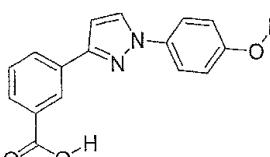
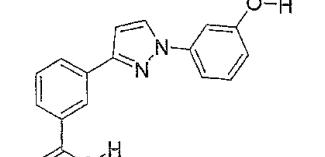
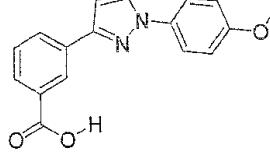
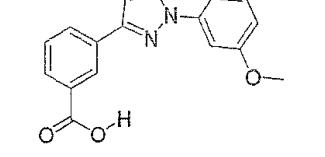
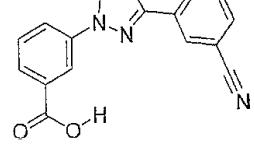
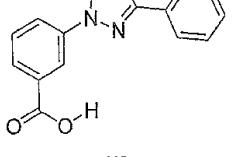
표 X	
화합물	화합물
 72	 73
 74	 75
 76	 77
 78	 79

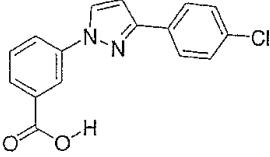
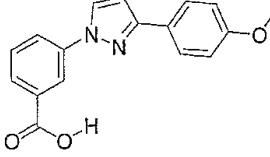
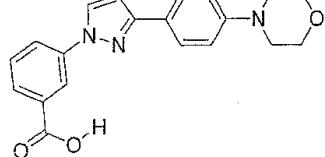
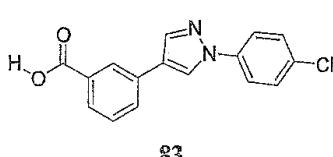
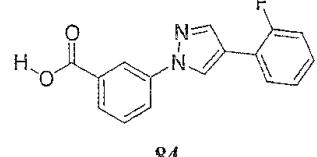
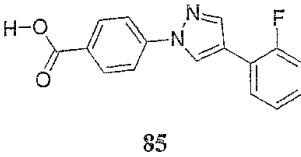
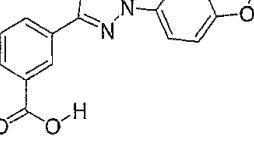
표 X	
화합물	화합물
 80	 81
 82	 83
 84	 85
 86	 87

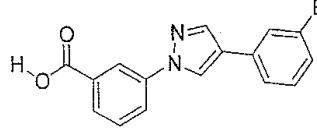
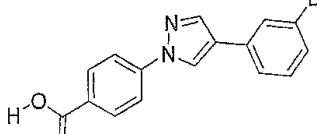
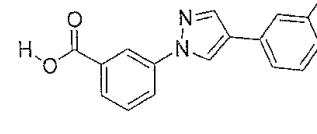
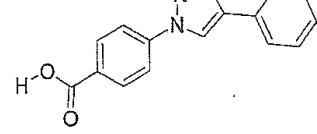
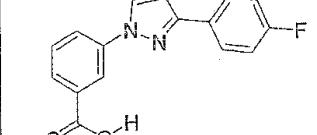
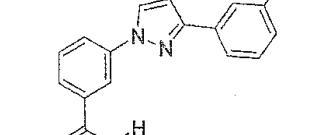
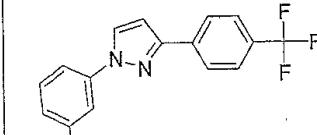
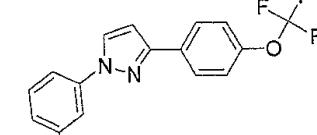
표 X	
화합물	화합물
 88	 89
 90	 91
 92	 93
 94	 95

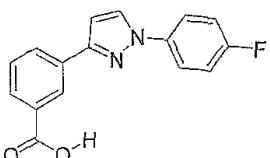
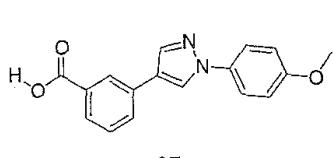
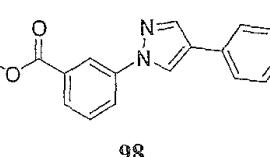
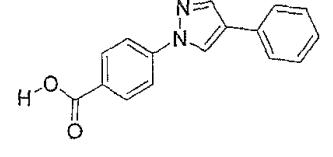
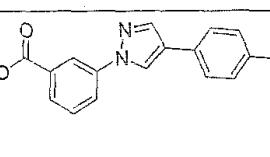
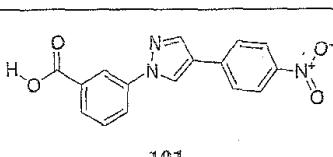
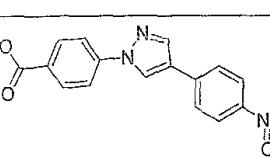
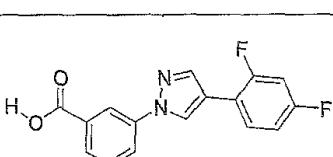
표 X	
화합물	화합물
 96	 97
 98	 99
 100	 101
 102	 103

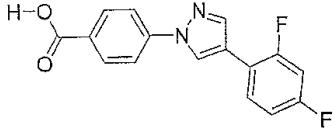
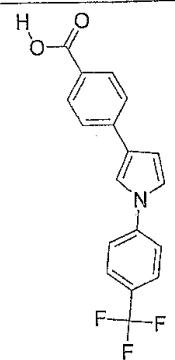
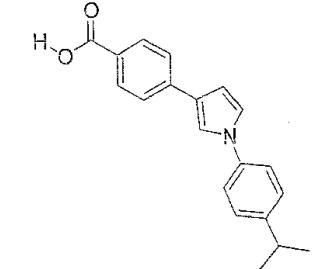
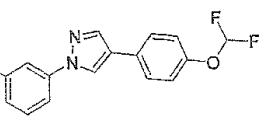
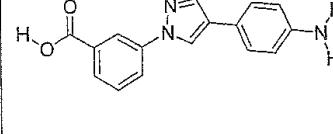
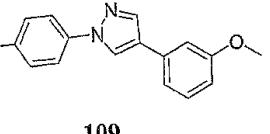
표 X	
화합물	화합물
 104	 105
 106	 107
 108	 109

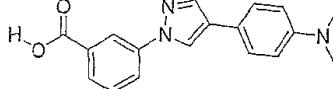
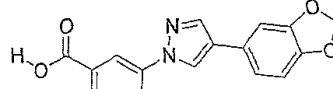
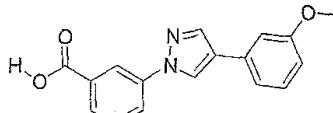
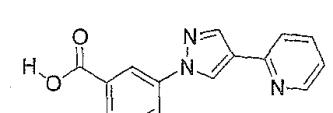
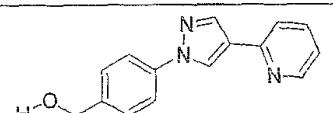
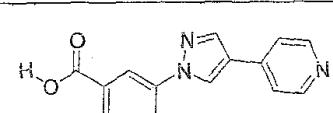
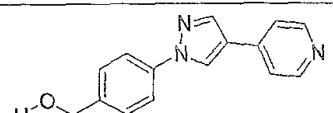
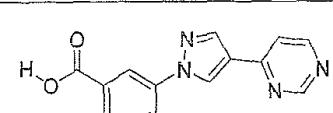
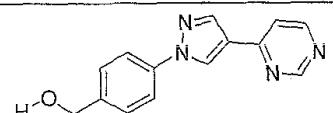
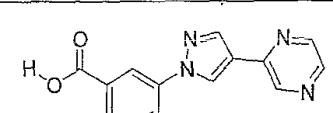
표 X	
화합물	화합물
	
110	111
	
112	113
	
114	115
	
116	117
	
118	119

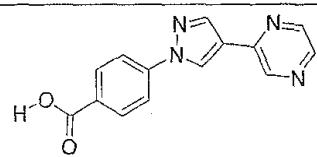
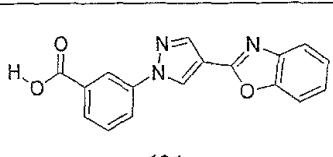
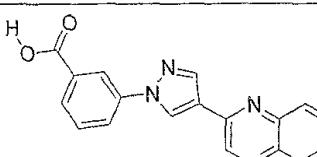
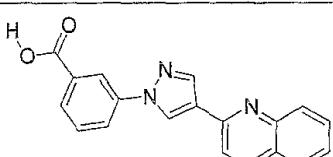
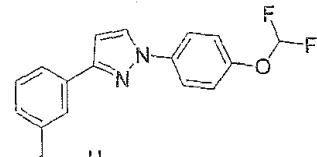
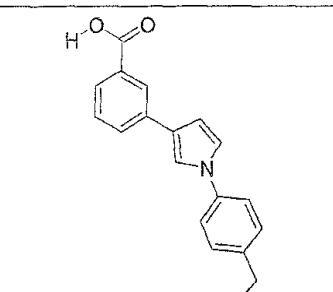
표 X	
화합물	화합물
	
120	121
	
122	123
	
124	125

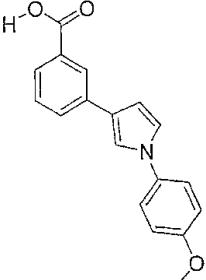
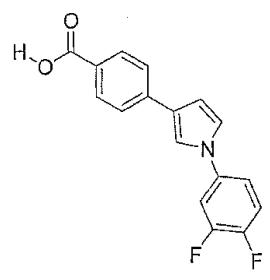
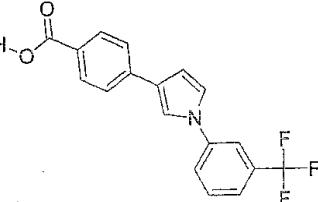
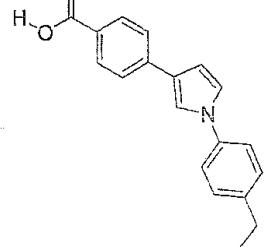
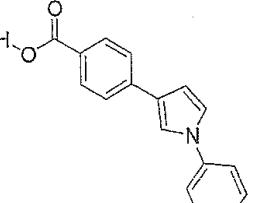
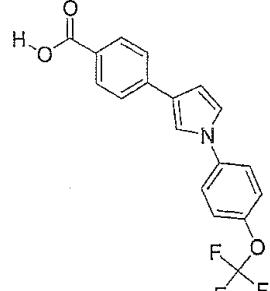
표 X	
화합물	화합물
 126	 127
 128	 129
 130	 131

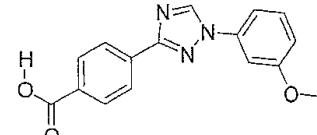
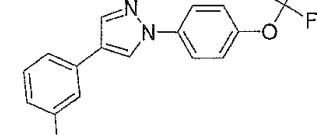
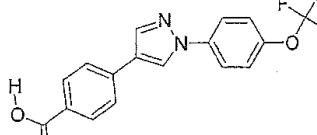
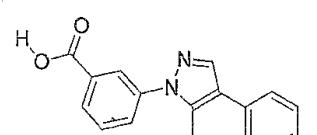
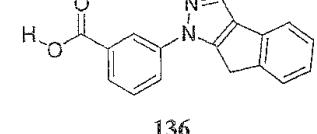
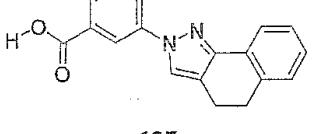
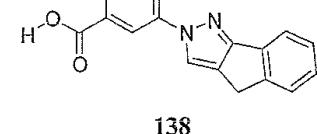
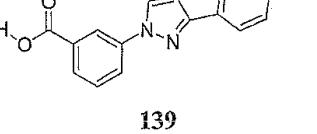
표 X	
화합물	화합물
 132	 133
 134	 135
 136	 137
 138	 139

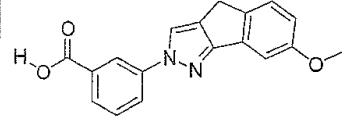
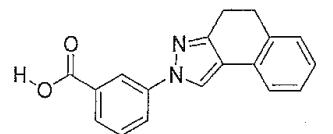
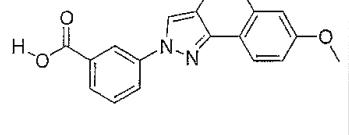
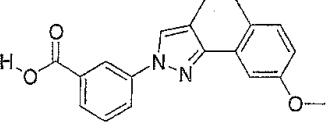
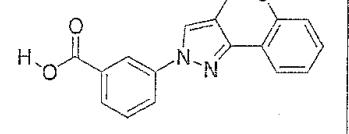
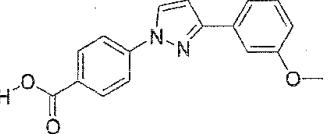
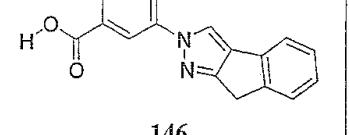
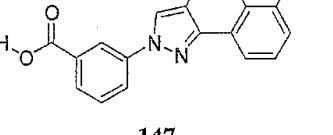
표 X	
화합물	화합물
	
140	141
	
142	143
	
144	145
	
146	147

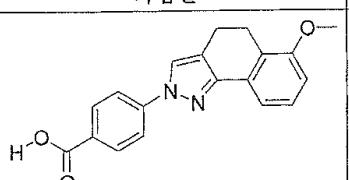
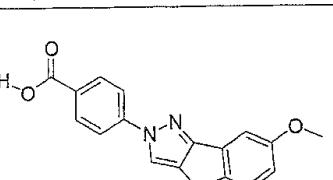
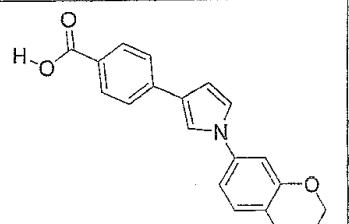
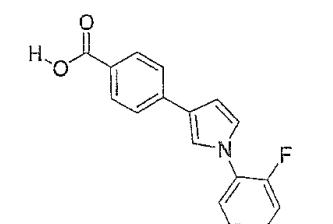
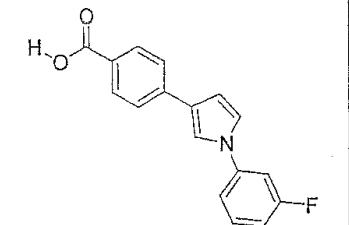
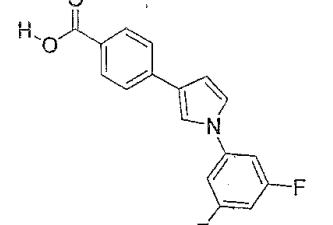
표 X	
화합물	화합물
 148	 149
 150	 151
 152	 153

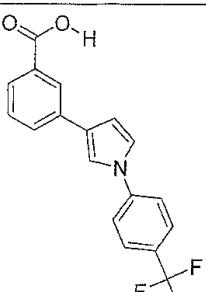
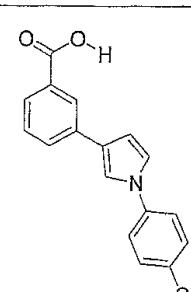
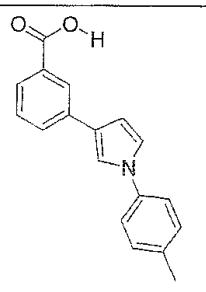
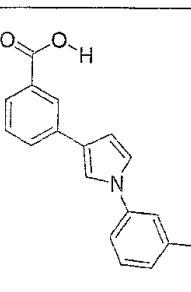
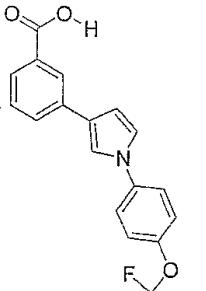
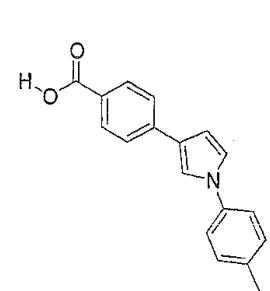
표 X	
화합물	화합물
 154	 155
 156	 157
 158	 159

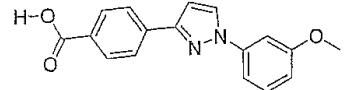
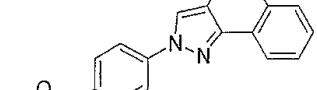
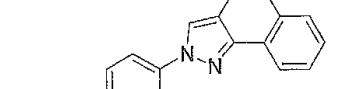
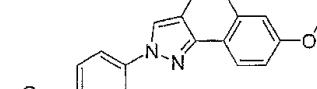
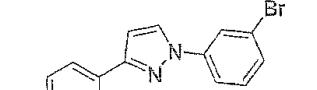
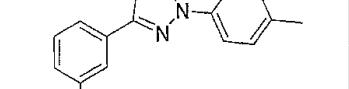
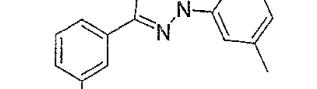
표 X	
화합물	화합물
	
160	161
	
162	163
	
164	165
	
166	167

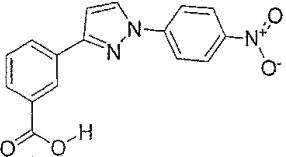
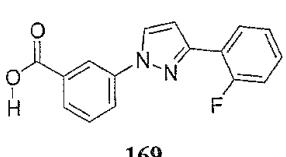
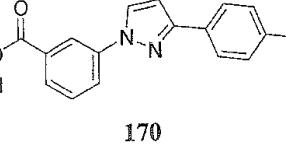
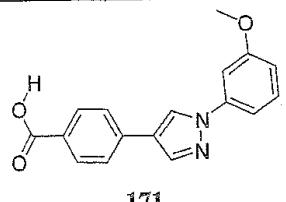
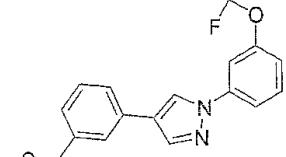
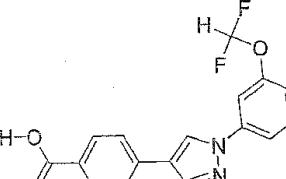
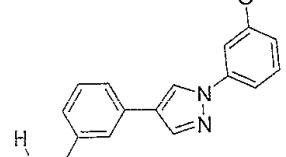
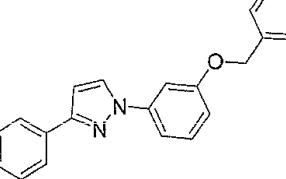
표 X	
화합물	화합물
 168	 169
 170	 171
 172	 173
 174	 175

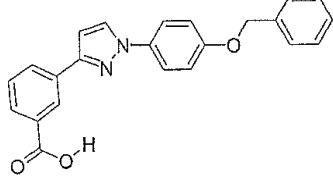
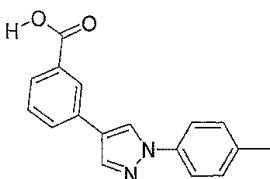
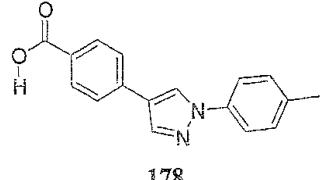
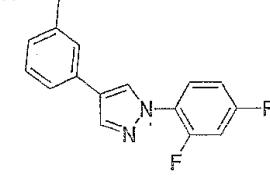
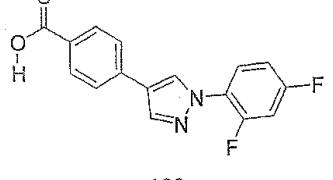
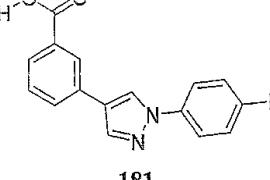
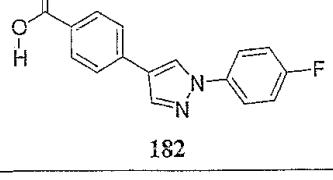
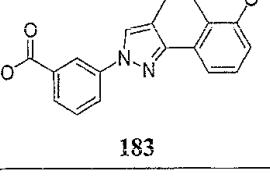
표 X	
화합물	화합물
	
176	177
	
178	179
	
180	181
	
182	183

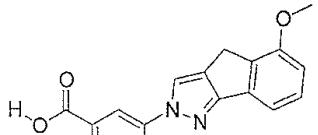
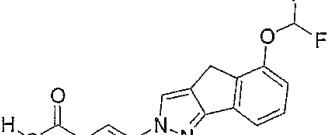
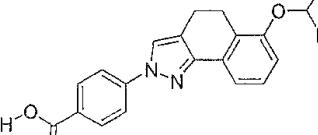
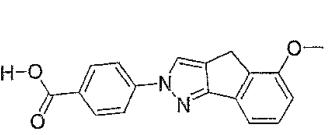
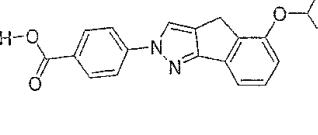
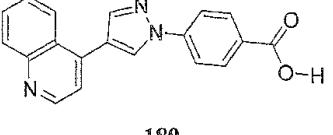
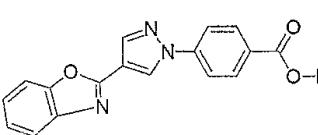
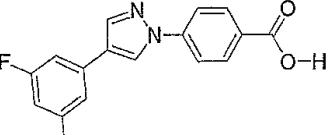
표 X	
화합물	화합물
	
184	185
	
186	187
	
188	189
	
190	191

표 X	
화합물	화합물
 192	 193
 194	 195
 196	 197

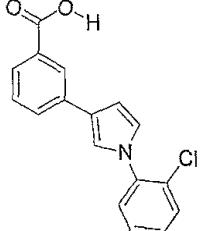
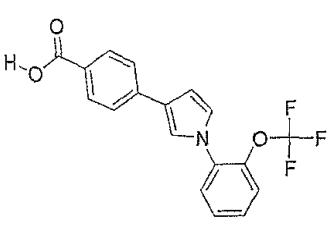
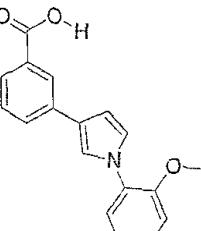
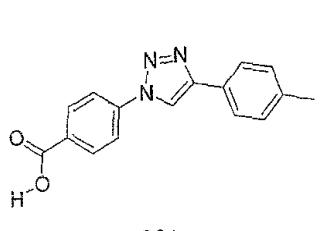
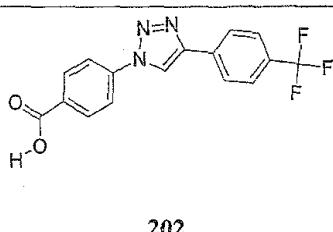
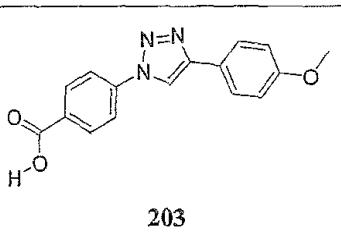
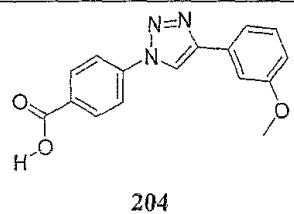
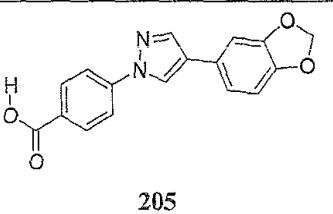
표 X	
화합물	화합물
 198	 199
 200	 201
 202	 203
 204	 205

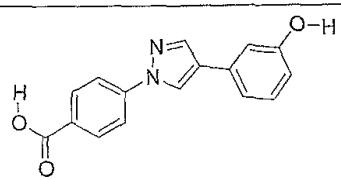
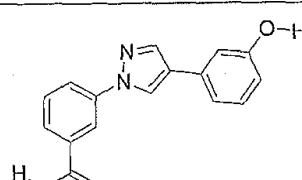
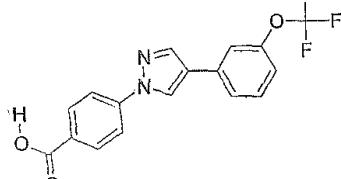
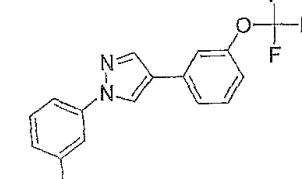
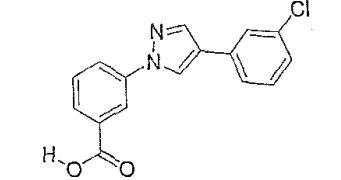
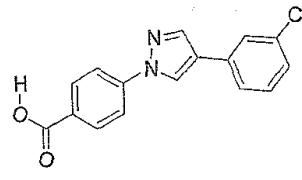
표 X	
화합물	화합물
 206	 207
 208	 209
 210	 211

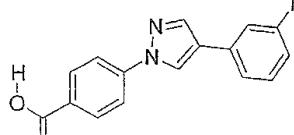
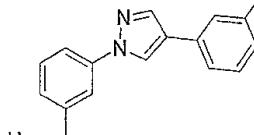
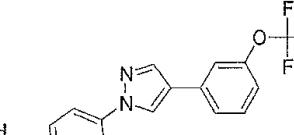
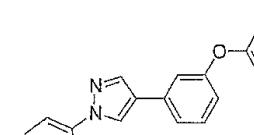
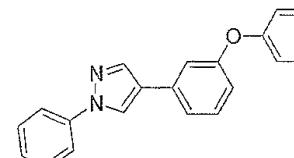
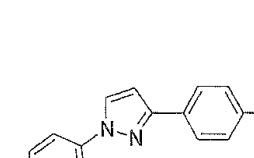
표 X	
화합물	화합물
 212	 213
 214	 215
 216	 217

표 X

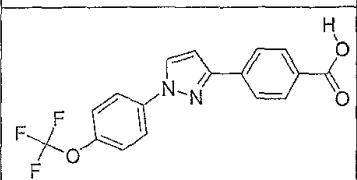
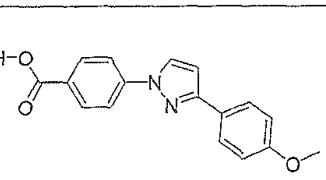
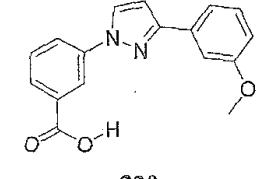
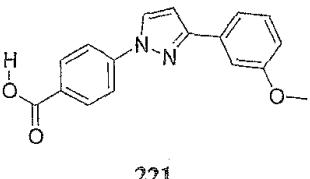
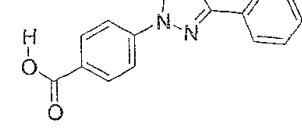
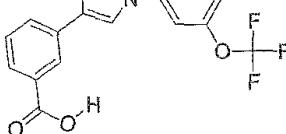
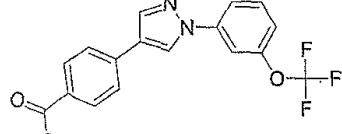
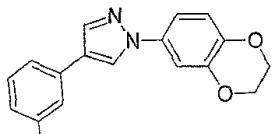
화합물	화합물
 218	 219
 220	 221
 222	 223
 224	 225

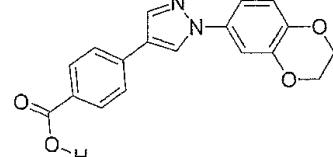
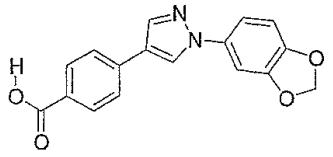
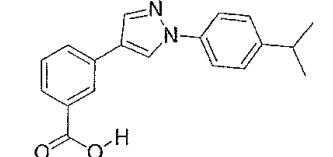
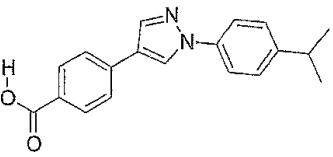
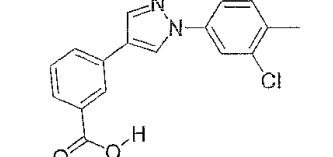
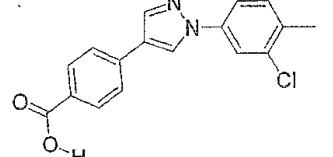
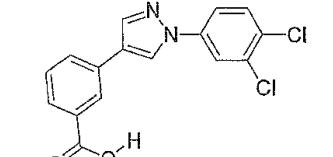
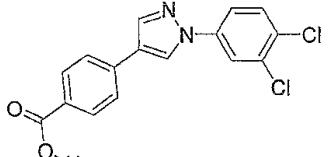
표 X	
화합물	화합물
 226	 227
 228	 229
 230	 231
 232	 233

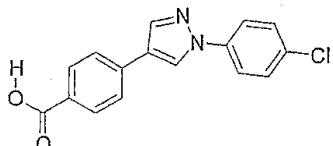
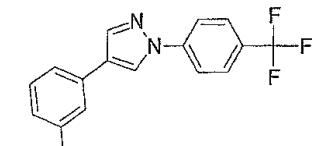
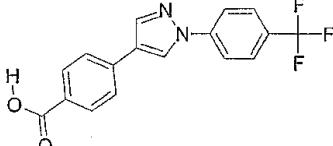
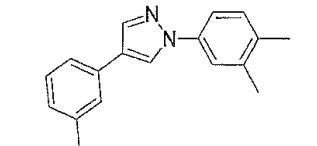
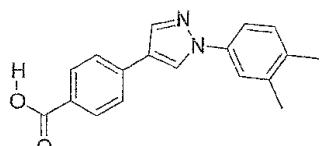
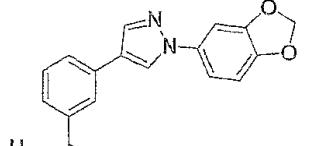
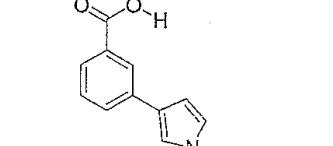
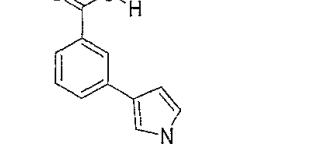
표 X	
화합물	화합물
 234	 235
 236	 237
 238	 239
 240	 241

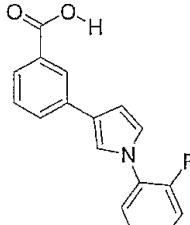
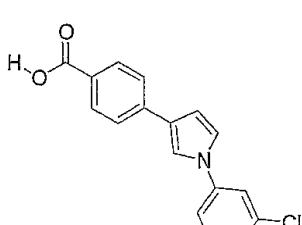
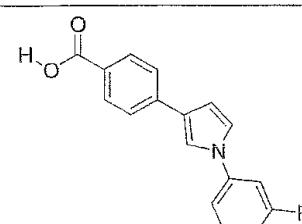
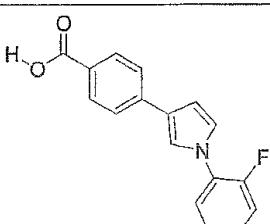
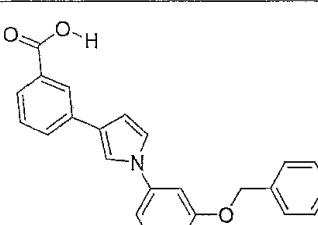
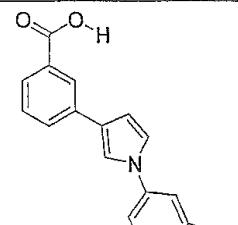
표 X	
화합물	화합물
	 243
 244	 245
 246	 247

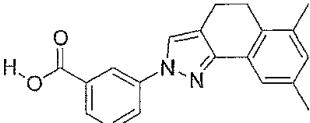
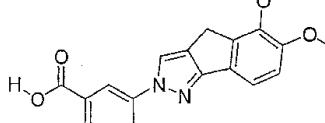
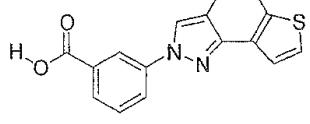
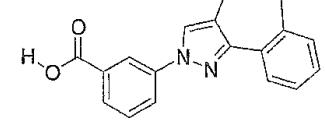
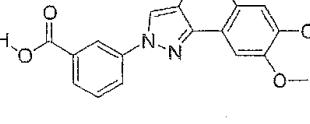
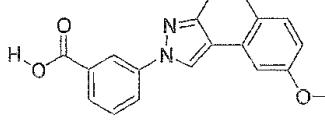
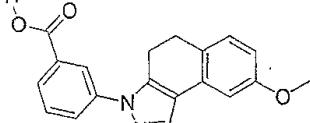
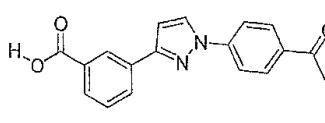
표 X	
화합물	화합물
 248	 249
 250	 251
 252	 253
 254	 255

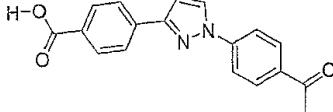
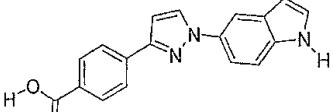
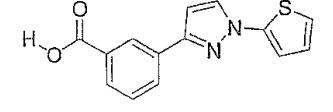
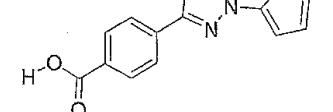
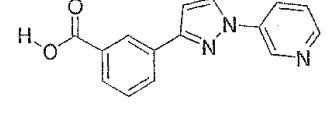
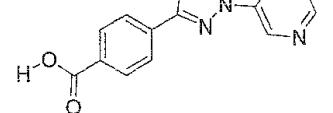
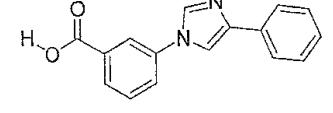
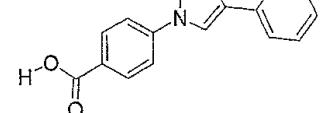
표 X	
화합물	화합물
 256	 257
 258	 259
 260	 261
 262	 263

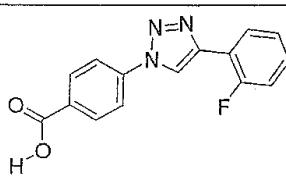
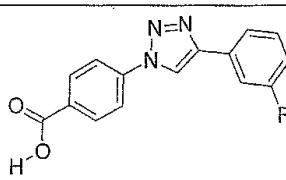
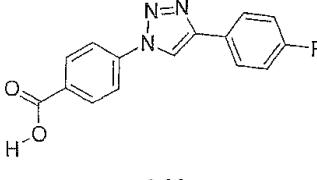
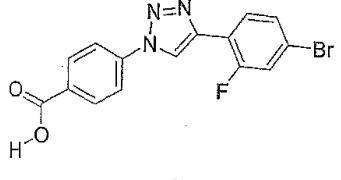
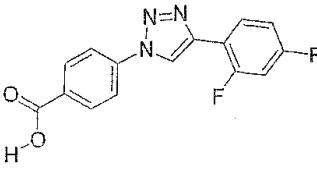
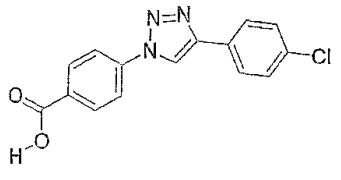
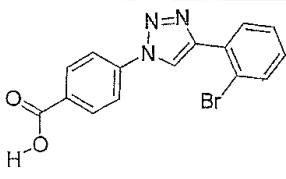
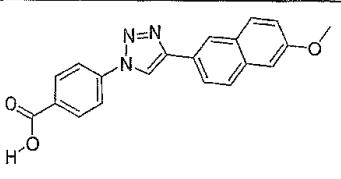
표 X	
화합물	화합물
 264	 265
 266	 267
 268	 269
 270	 271

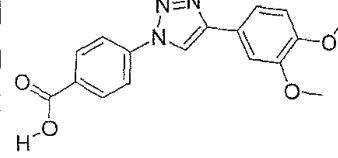
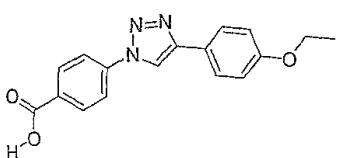
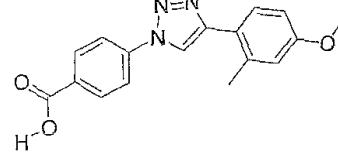
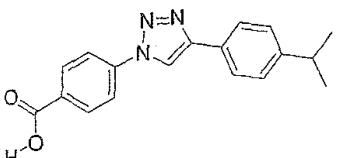
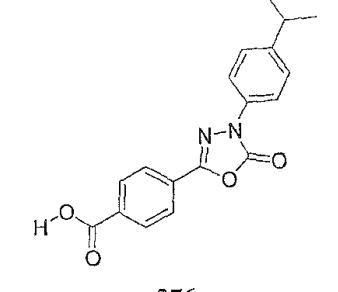
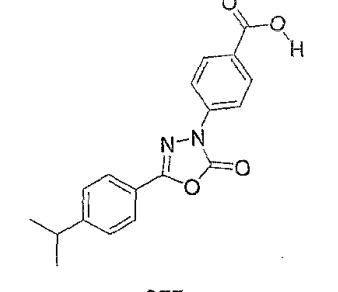
표 X	
화합물	화합물
	
272	273
	
274	275
	
276	277

표 X	
화합물	화합물
 278	 279
 280	 281
 282	 283

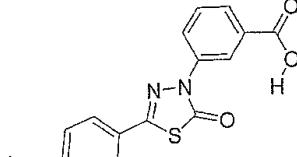
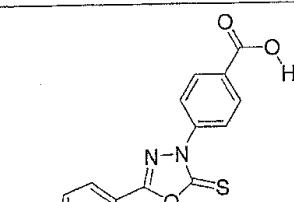
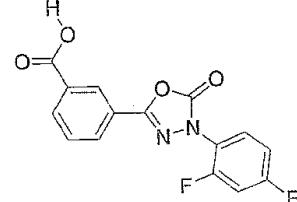
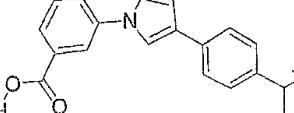
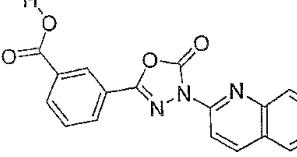
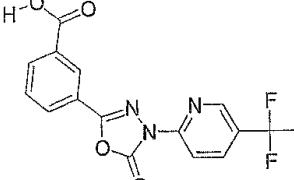
표 X	
화합물	화합물
 284	 285
 286	 287
 288	 289

표 X	
화합물	화합물
290	291
292	293

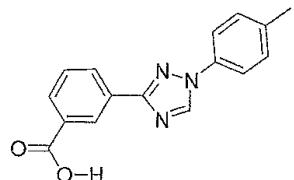
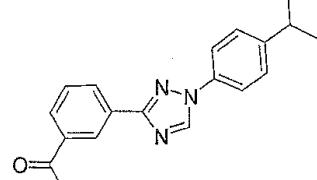
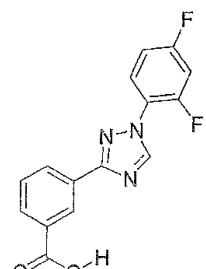
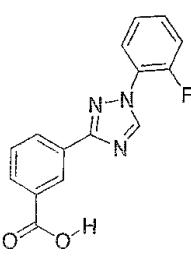
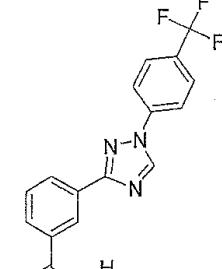
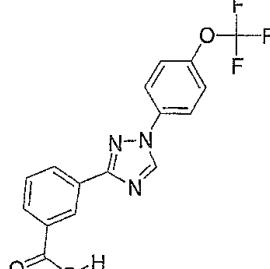
표 X	
화합물	화합물
 294	 295
 296	 297
 298	 299

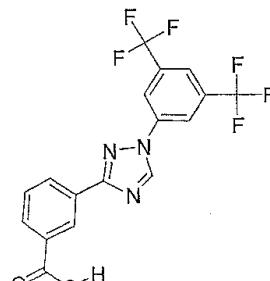
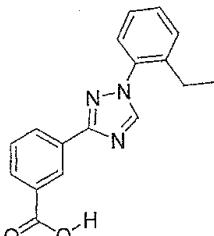
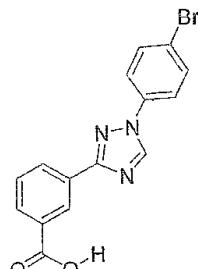
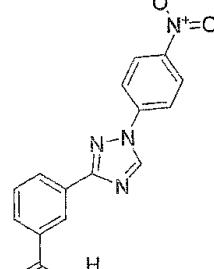
표 X	
화합물	화합물
 300	 301
 302	 303

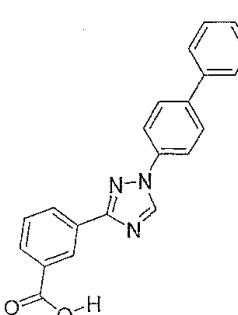
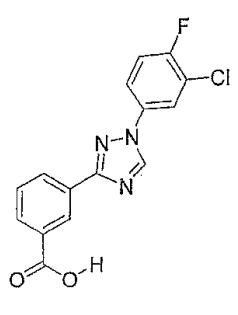
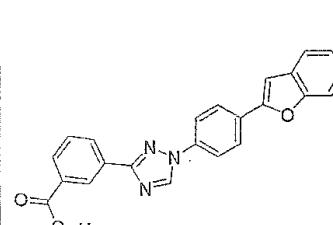
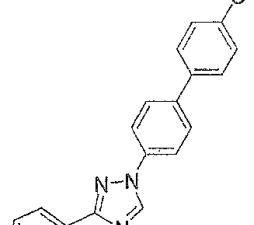
표 X	
화합물	화합물
 <p>304</p>	 <p>305</p>
 <p>306</p>	 <p>307</p>

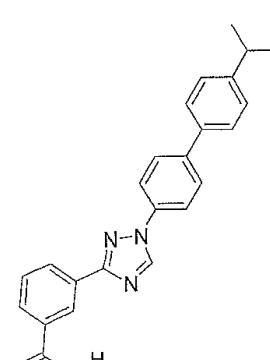
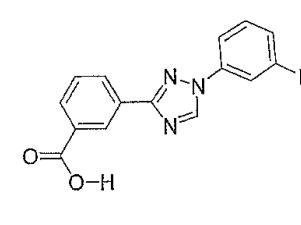
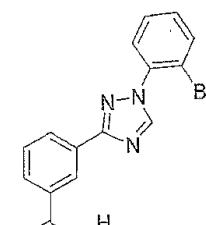
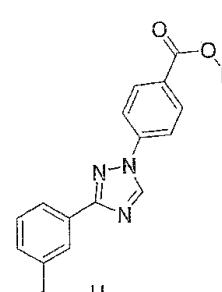
표 X	
화합물	화합물
 <p>308</p>	 <p>309</p>
 <p>310</p>	 <p>311</p>

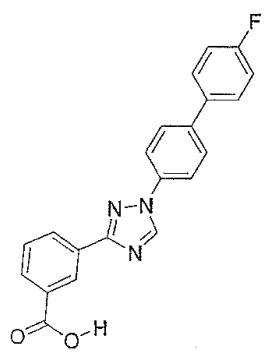
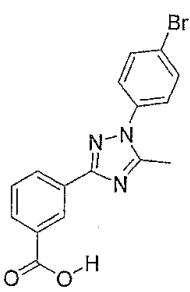
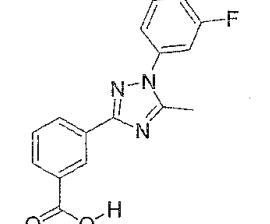
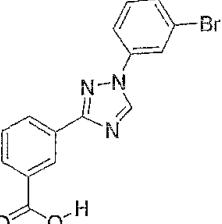
표 X	
화합물	화합물
 <p>312</p>	 <p>313</p>
 <p>314</p>	 <p>315</p>

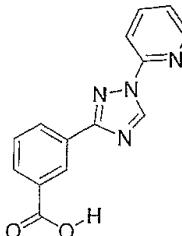
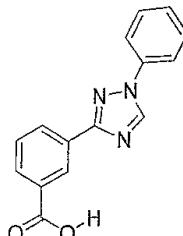
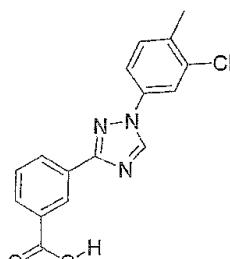
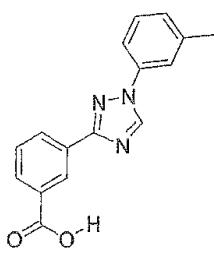
표 X	
화합물	화합물
 316	 317
 318	 319

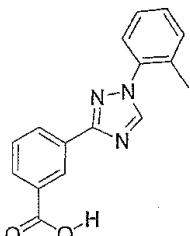
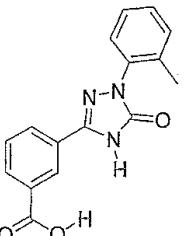
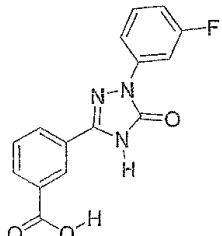
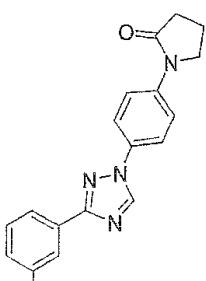
표 X	
화합물	화합물
 <p>320</p>	 <p>321</p>
 <p>322</p>	 <p>323</p>

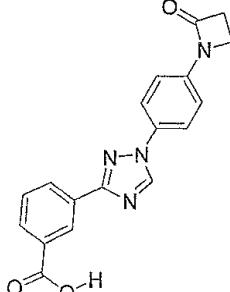
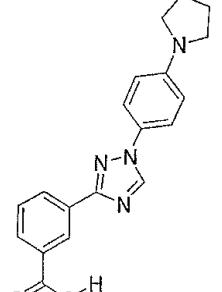
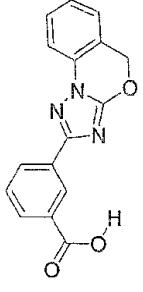
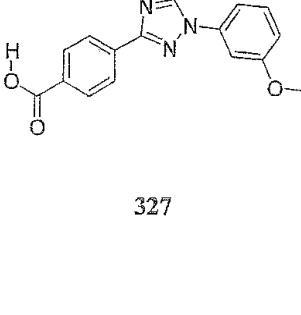
표 X	
화합물	화합물
 <p>324</p>	 <p>325</p>
 <p>326</p>	 <p>327</p>

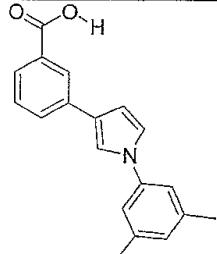
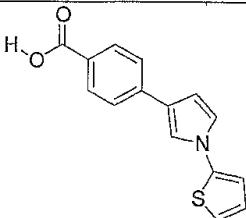
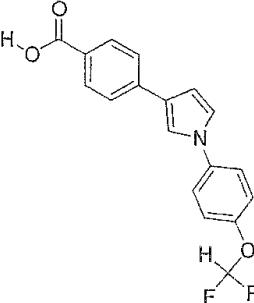
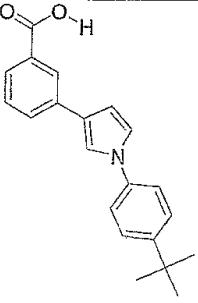
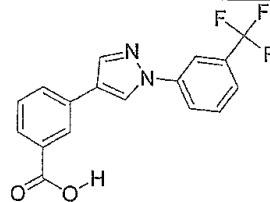
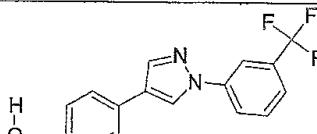
표 X	
화합물	화합물
 328	 329
 330	 331
 332	 333

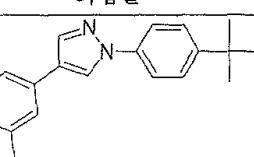
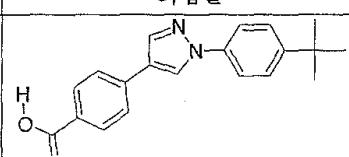
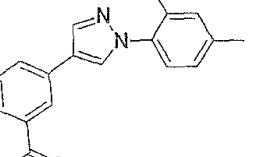
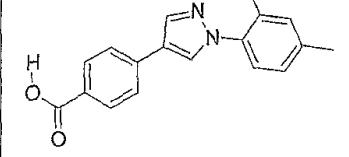
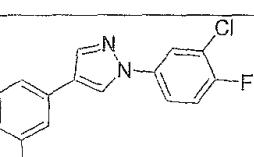
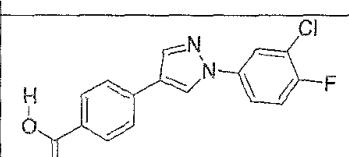
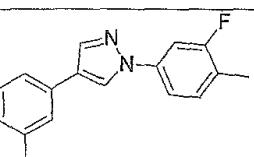
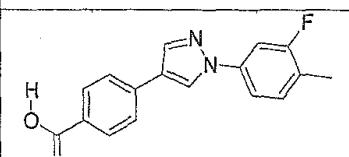
표 X	
화합물	화합물
	
334	335
	
336	337
	
338	339
	
340	341

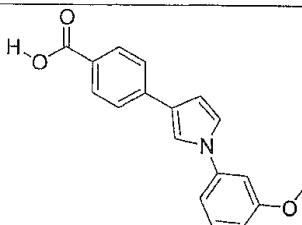
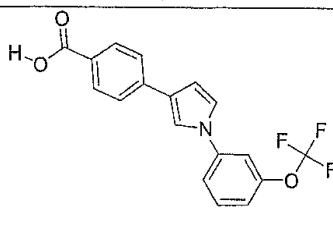
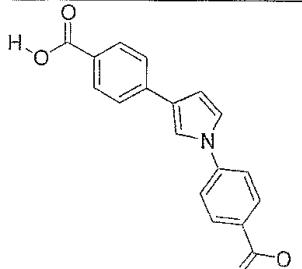
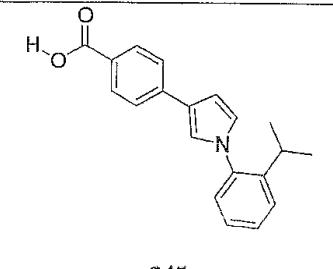
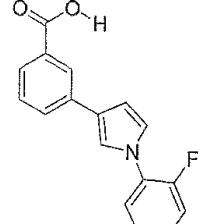
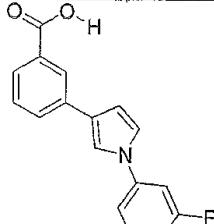
표 X	
화합물	화합물
	 343
	 345
	 347

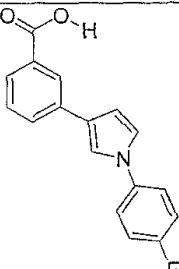
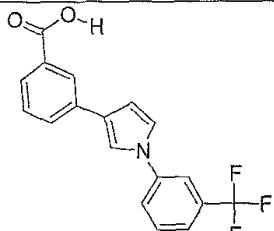
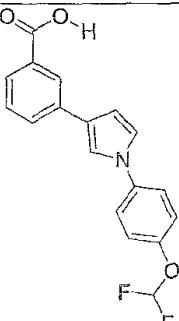
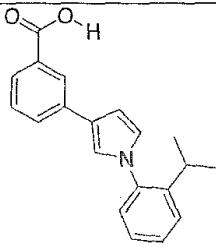
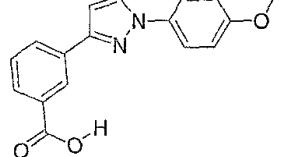
표 X	
화합물	화합물
 348	 349
 350	 351
 352	 353

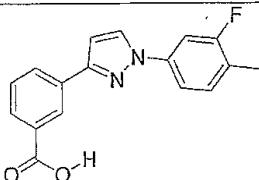
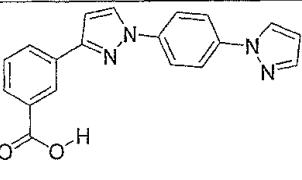
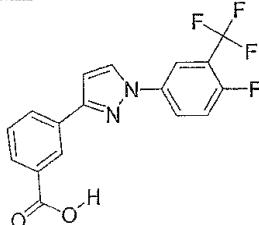
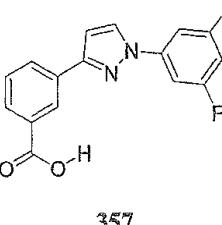
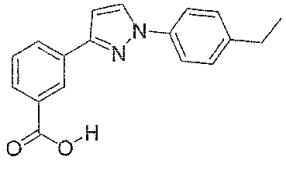
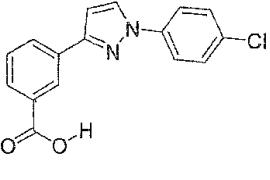
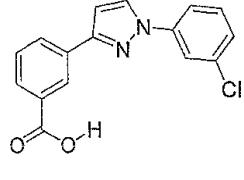
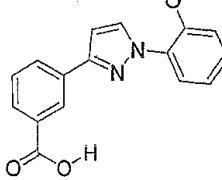
표 X	
화합물	화합물
 354	 355
 356	 357
 358	 359
 360	 361

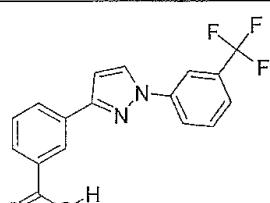
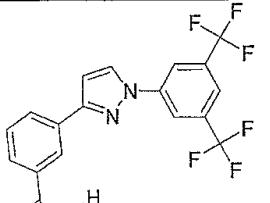
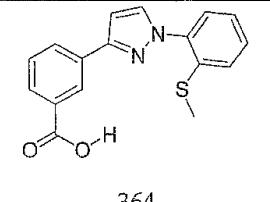
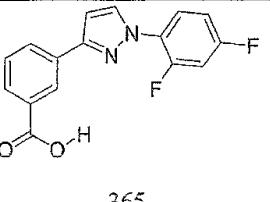
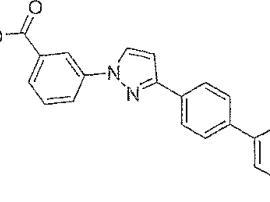
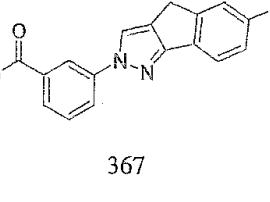
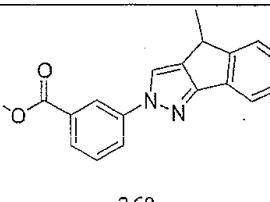
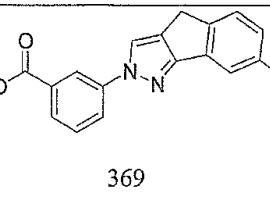
표 X	
화합물	화합물
 362	 363
 364	 365
 366	 367
 368	 369

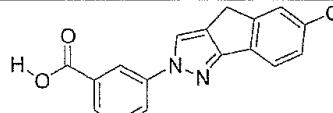
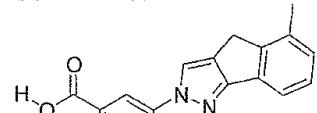
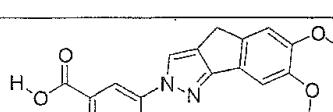
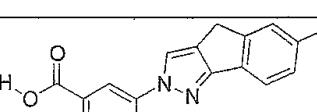
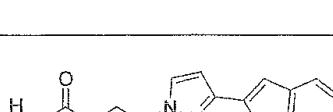
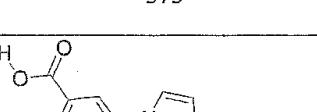
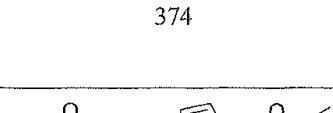
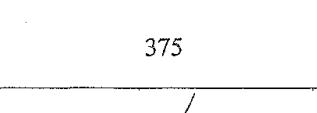
표 X	
화합물	화합물
 370	 371
 372	 373
 374	 375
 376	 377

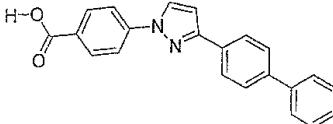
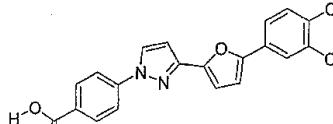
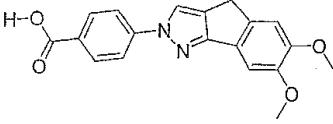
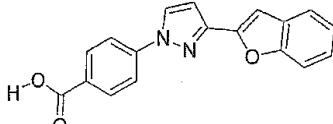
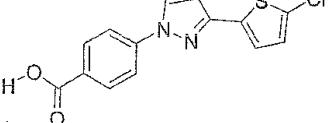
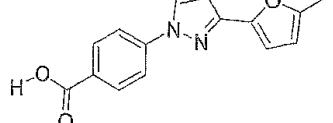
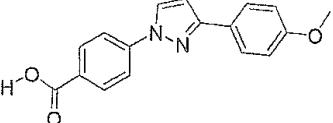
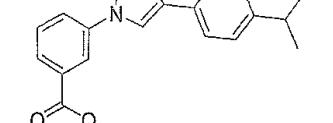
표 X	
화합물	화합물
 378	 379
 380	 381
 382	 383
 384	 385

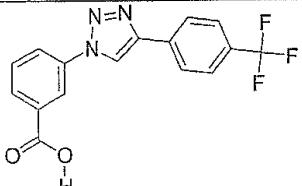
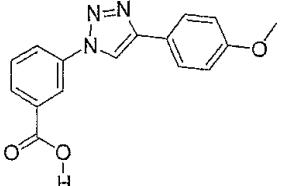
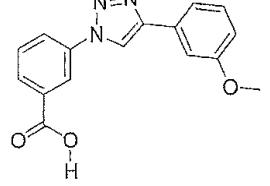
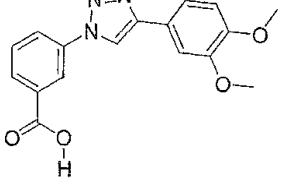
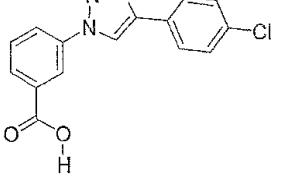
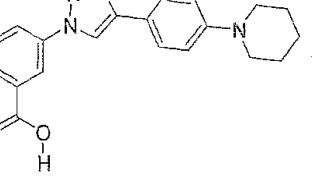
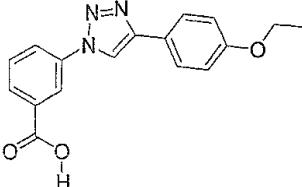
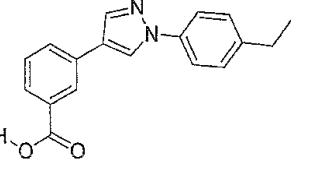
표 X	
화합물	화합물
 386	 387
 388	 389
 390	 391
 392	 393

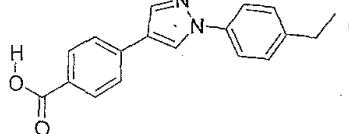
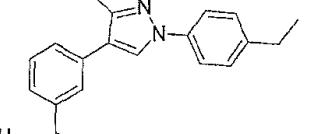
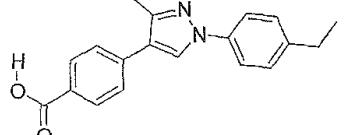
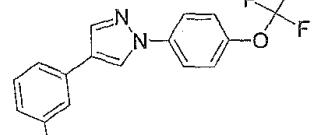
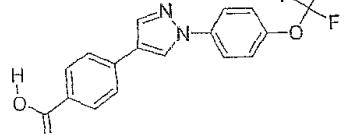
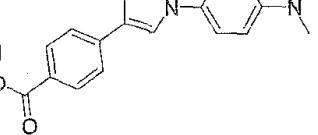
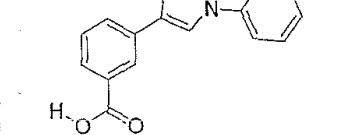
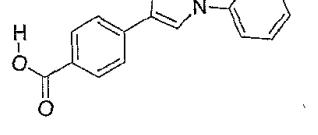
표 X	
화합물	화합물
 394	 395
 396	 397
 398	 399
 400	 401

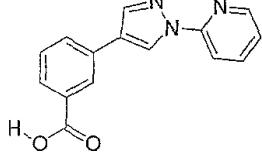
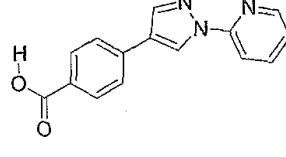
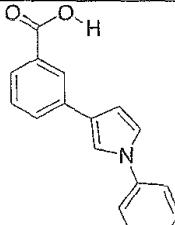
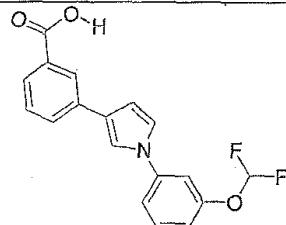
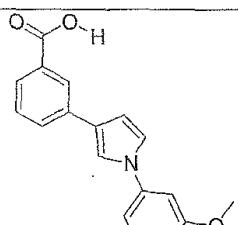
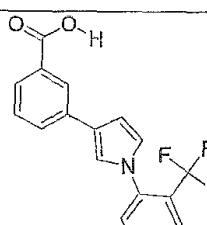
표 X	
화합물	화합물
 402	 403
 404	 405
 406	 407

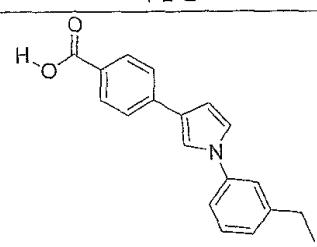
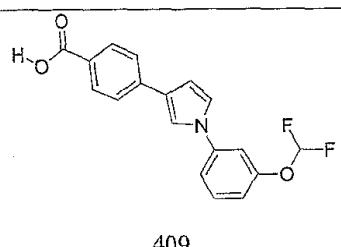
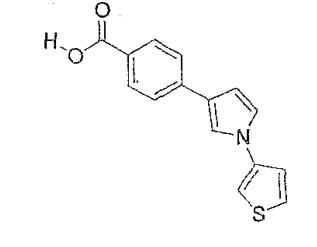
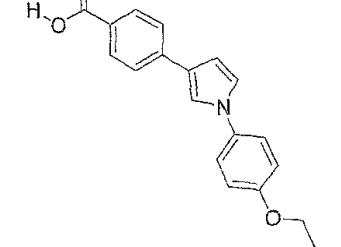
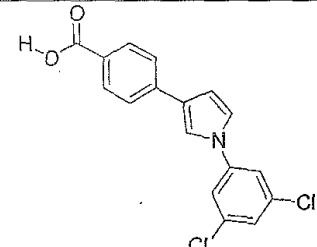
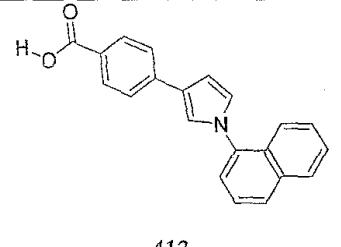
표 X	
화합물	화합물
 408	 409
 410	 411
 412	 413

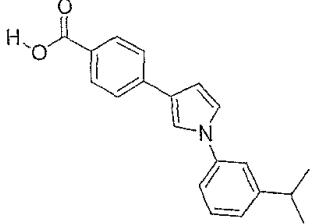
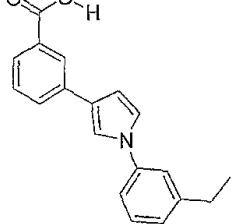
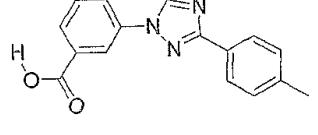
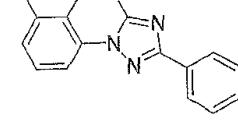
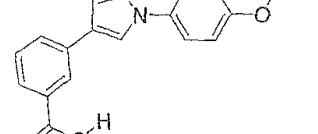
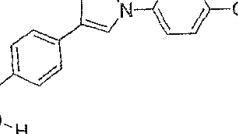
표 X	
화합물	화합물
 414	 415
 416	 417
 418	 419

표 X

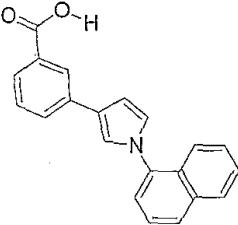
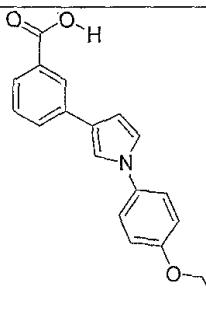
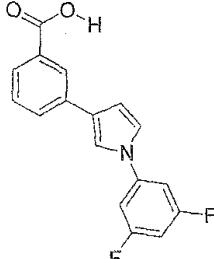
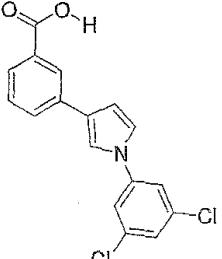
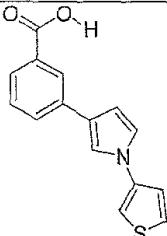
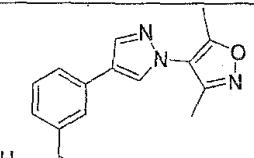
화합물	화합물
 420	 421
 422	 423
 424	 425

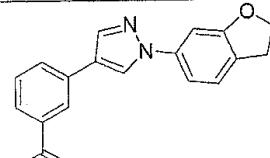
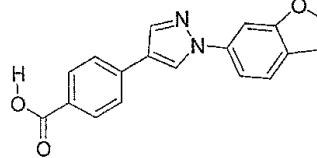
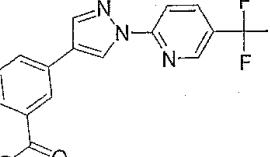
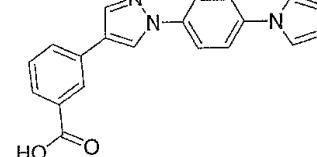
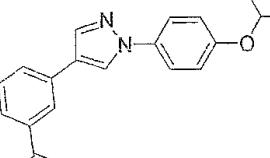
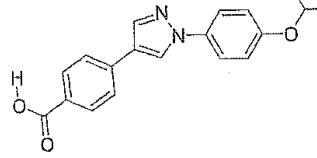
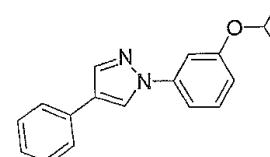
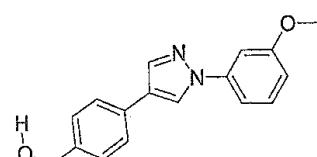
표 X	
화합물	화합물
	
426	427
	
428	429
	
430	431
	
432	433

표 X

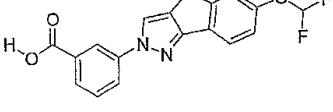
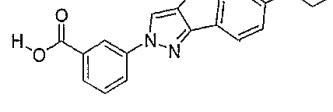
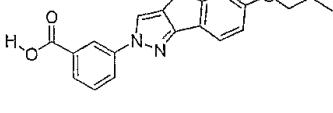
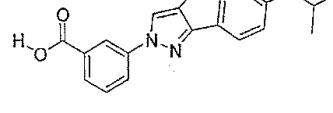
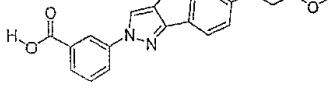
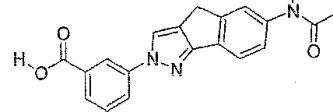
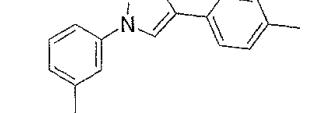
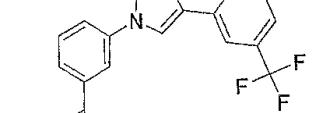
화합물	화합물
 434	 435
 436	 437
 438	 439
 440	 441

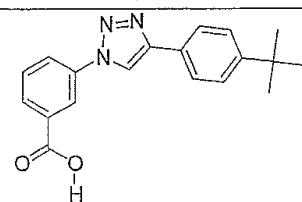
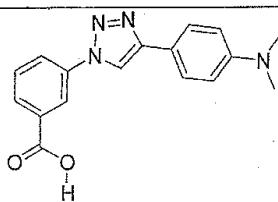
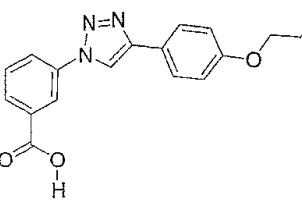
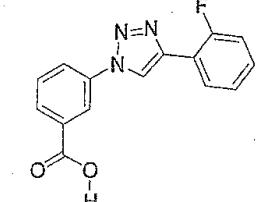
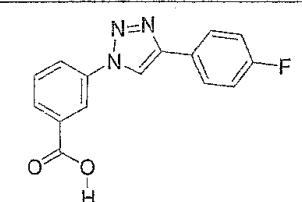
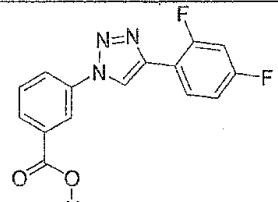
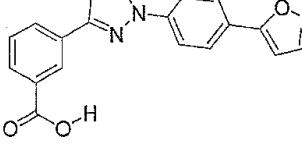
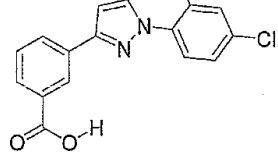
표 X	
화합물	화합물
 442	 443
 444	 445
 446	 447
 448	 449

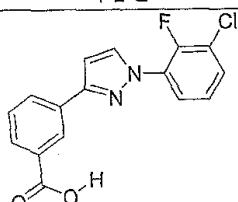
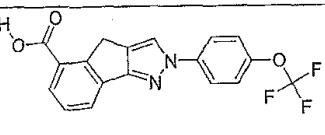
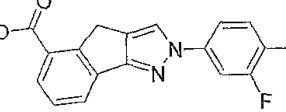
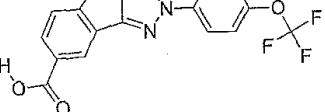
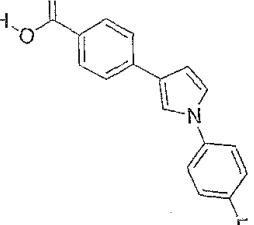
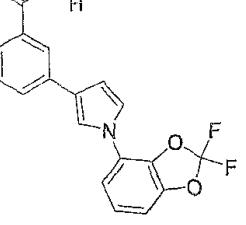
표 X	
화합물	화합물
 450	 451
 452	 453
 454	 455

표 X

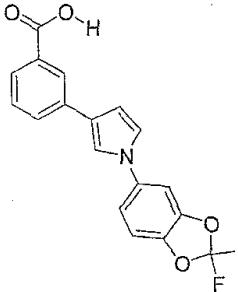
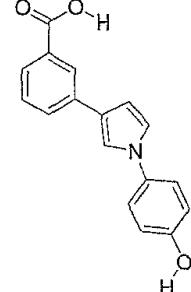
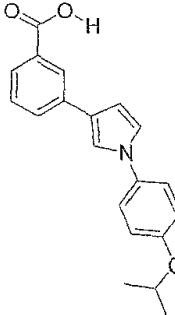
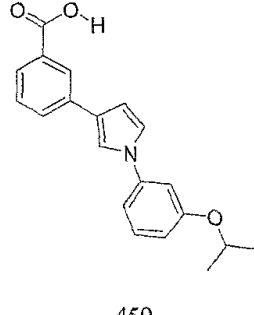
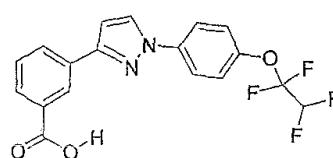
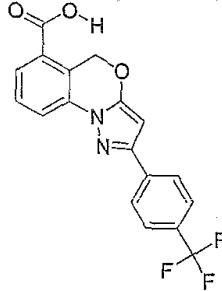
화합물	화합물
 456	 457
 458	 459
 460	 461

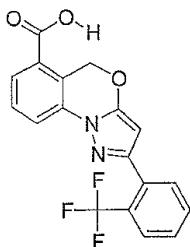
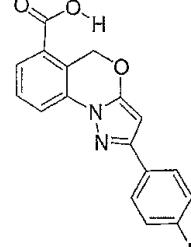
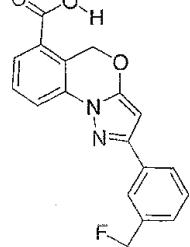
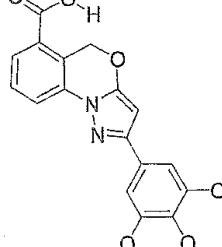
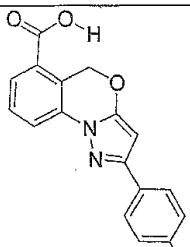
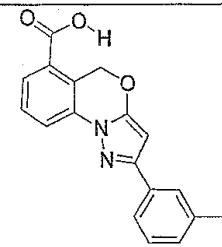
표 X	
화합물	화합물
 462	 463
 464	 465
 466	 467

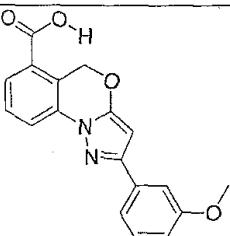
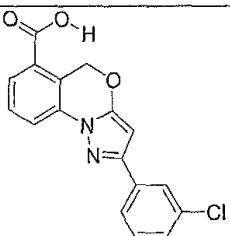
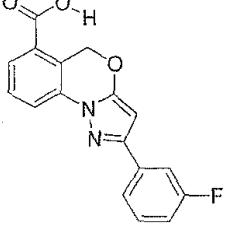
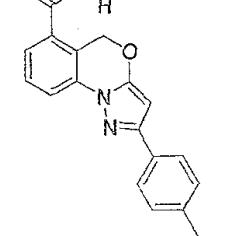
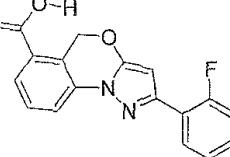
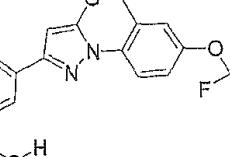
표 X	
화합물	화합물
	
468	469
	
470	471
	
472	473

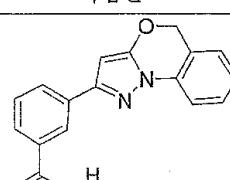
표 X	
화합물	화합물
	
474	

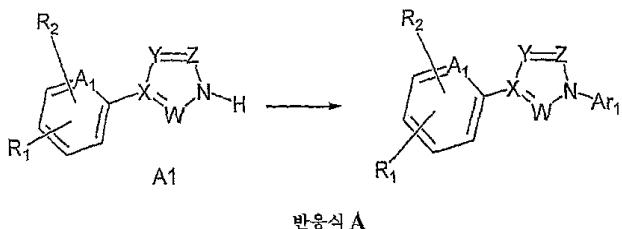
표 X에서 예시된 바와 같이: 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 12는 화합물 292와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 13은 화합물 293과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 14는 화합물 294와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 15는 화합물 295와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 16는 화합물 296와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 17는 화합물 297과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 18은 화합물 298과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 19는 화합물 299와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 20은 화합물 300과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 21은 화합물 301과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 22는 화합물 302와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 23은 화합물 303와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 24는 화합물 304와 동일한 구조이다. 본원에 사용된

바와 같이, 화합물 25는 화합물 2305 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 26은 화합물 306와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 27은 화합물 307와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 28은 화합물 308과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 29는 화합물 309와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 30은 화합물 310과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 31은 화합물 311과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 32는 화합물 312와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 33은 화합물 313과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 34는 화합물 314와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 35는 화합물 315와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 36는 화합물 316과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 37는 화합물 317과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 38는 화합물 318과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 39는 화합물 319와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 40은 화합물 320과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 41는 화합물 321과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 42는 화합물 322와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 43은 화합물 323과 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 44는 화합물 324와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 45는 화합물 325와 동일한 구조이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 46은 화합물 326와 동일한 구조이다.

특히 바람직한 화합물은 화합물: 47, 48, 66, 76, 81, 87, 105, 106, 109, 110, 133, 138, 139, 140, 146, 148, 154, 157, 167, 174, 177, 186, 196, 204이다. 상기 화합물들은 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예를 제공하기 위해 기술한 것이다. 본 기술에 기초하여, 당업자는 본원에 상술된 방법에 유용할 청구된 발명의 범위내에 포함되는 기타 화합물을 인지할 수 있을 것이다.

B. 본 발명의 화합물의 제법

본 발명의 화합물은 당해분야에 공지된 방식으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 개별적 아진 고리 코어 구조에 관한 하기 반응식에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, V가 N인 화학식 1의 화합물은 반응식 A에 도시된 방법으로 제조될 수 있다.

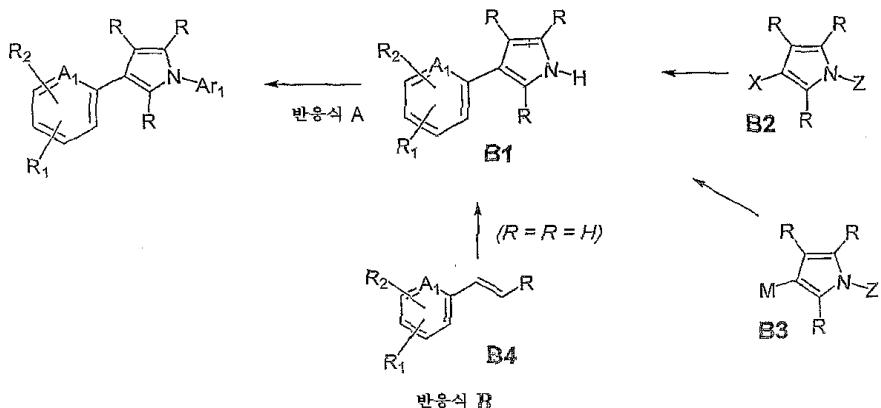


반응식 A에 있어서, 화합물 A1의 아졸 고리상의 비치환된 질소 원자는 가교 반응에서 치환될 수 있다. 이러한 반응 타입은 $\text{Ar}_1\text{-X}$ (여기서 X는 브로마이드 또는 요오다이드와 같은 할로겐, 또는 메탄솔포네이트와 같은 유사할라이드이다) 또는 $\text{Ar}_1\text{-M}$ (여기서 M은 봉산 또는 트리알콕시실란과 같은 기이다)과 같은 물질을 사용하여 달성될 수 있다. 반응을 위한 촉매로는 구리 염(예를 들어 구리(II) 옥사이드, 구리(II) 아세테이트 등), 팔라듐 염(예를 들어 팔라듐(II) 아세테이트, 테트라카이스트리페닐포스핀 팔라듐 등), 및 촉매 성질을 갖는 기타 촉매 전이금속염을 포함할 수 있다. 이러한 가교 반응의 한 특정 예는 문헌[Buchwald, et al., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727]에 기재되어 있으며, 이는 대개 1,4-디옥산, 디메톡시에탄, 톨루엔 등과 같은 고비점 용매 중, 칼륨 포스페이트 또는 칼륨 카르보네이트와 같은 적절한 염기의 존재하에서 디아민 리간드를 갖는 구리 요오다이드의 존재에 의해 촉매화된 아졸과 아릴 브로마이드 또는 요오다이드의 반응을 포함한다. 아졸 가교 반응의 다른 특정 예로는 문헌[Lam, et al., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3415]의 방법이 있다. 이러한 방법은 구리(II) 아세테이트, 아민 시약(예를 들어, 피리딘, 트리에틸아민 등) 및 분자체의 존재하에 화합물(A1)과 같은 아졸 화합물과 아릴봉산 시약과의 반응을 포함한다. 본 발명에서 화합물의 합성을 위해 유용한 이러한 가교 반응은 이들 두개의 특정 예로 제한되지 않는다.

특정 작용기는 본 발명에서 기술된 방법을 통해 보호된 형태로 수행된 후, 후속 단계에서 유리될 수 있다. 이를 보호하는 방법은 유기 합성 분야에서 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 교과서[Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York]에 개시되어 있다. 예를 들어, 카르복실산은 다양한 유기 합성을 통해 카르복실산 에스테르 화합물로 수행된 후 적절한 시점에서 카르복실산으로 분할시킬 수 있다. 분할 반응은 주변 온도 내지 용매의 환류점의 온도에서 적절한 용매(물, 에탄올, 테트라히드로푸란 또는 이들의 혼합물)에서 히드록시드(나트륨 히드록시드, 리튬 히드록시드 등)와의 반응을 포함할 수 있다. 대안적으로는, 몇몇 에스테르기는 용매, 예를 들어 피리딘, 디메틸

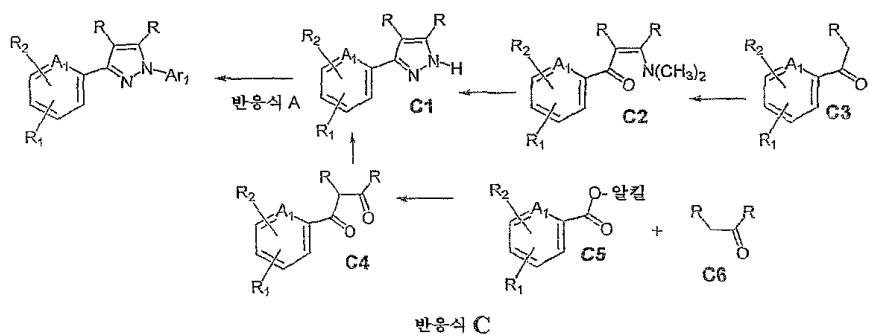
슬록시드 또는 디메틸포름아미드 중에서 친핵체 시약(리튬 요오다이드, 리튬 티오페닐레이트 등)에 의해 분할될 수 있다. 용이한 카르복실레이트기의 차단된 형태인 다른 기는 시아노이다. 아릴 니트릴 화합물은 산성(예를 들어, 진한 염산 또는 무수 염화수소 가스 후, 알코올분해/가수분해) 또는 염기성(예를 들어, 나트륨 히드록시드) 조건하에서 가수분해될 수 있다.

통상적인 헤테로시클릭 합성은 화학식 (1)의 다양한 구체예에 대해 사용될 수 있다. 예를 들어, 중심 피롤 고리를 포함하는 화합물과 관련하여, 상기에서 논의된 아릴화 방법은 화학식 (B1)의 피롤 화합물에 대해 사용될 수 있다(반응식 B).



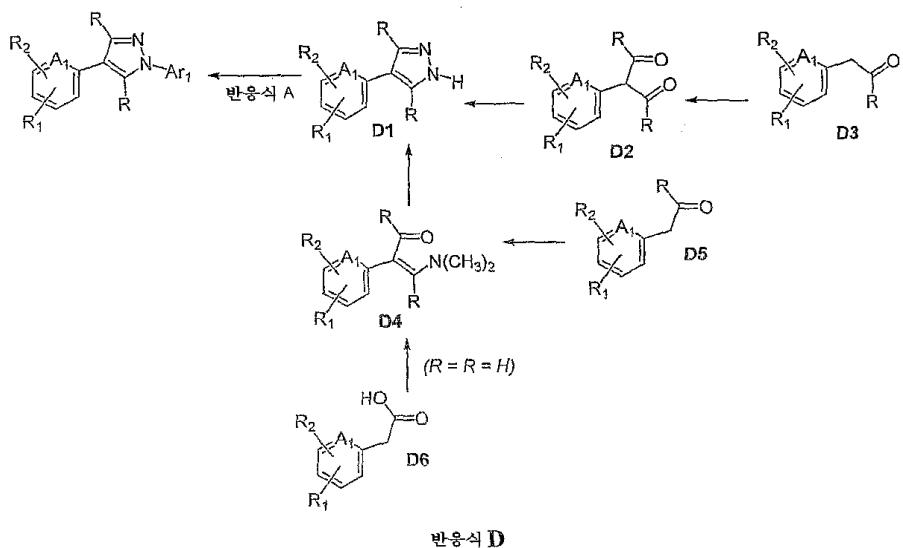
반응식 B에 따라, 화합물 (B1)은 두개의 경로 중 하나에 의해 제조될 수 있다. 첫번째 경로는 화학식 (B2)의 화합물의 가교를 포함하며, 여기서 X는 할로겐 또는 유사할로겐기이고, Z는 수소 원자 또는 보호기를 나타낸다. 적절한 보호기로는 3차-부톡시카르보닐, 트리틸, 트리이소프로필실릴 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 다른 가교 성분은 시약 Ar-M으로 구성되며, 여기서 M은 가교 반응을 수행하는 금속 또는 다른 원자를 나타내고, Mg, Zn, B 또는 Si로 구성된 리스트로부터 선택될 수 있으며, 여기에 기술된 원자는 또한 선택된 M 원자의 원자가에 알맞게 다양한 다른 기에 결합된다. 가교 반응은 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 적절한 촉매로는 Pd, Cu 또는 Ni를 함유한 다양한 화합물을 포함한다. 가교 반응 후에, 아릴화된 생성물은 Z 기를 제거하므로써 탈보호되어 화합물(B1)을 형성할 수 있다. 탈보호 조건은 선택된 Z 기에 따르며, 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 이러한 첫번째 방법의 변형은 M 기 (B3)를 지닌 피롤 시약과 함께 개시되고, 가교는 상술된 바와 같이 화학식 Ar-X의 시약과 함께 수행된다. 이러한 경로를 사용하는 한 방법은 M 기가 B(OH)₂이고, X가 Br 또는 I이며; 이러한 반응을 위해 선택된 촉매는 Pd(0) 화합물(예를 들어 Pd(PPh₃)₄) 또는 Pd(II) 화합물(예를 들어 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 또는 Pd(OAc)₂)이며, Na₂CO₃ 또는 CsF와 같은 염기가 존재한다. 화학식 (B1)의 화합물의 세번째 합성은 화학식 (B4)의 올레핀성 화합물과 함께 개시된다. 이는 염기성 조건하에서 시약 톨루엔술포닐메틸 이소시아드 (TosMIC)로 처리된다. 얻어진 생성물을 화합물 (B1)의 형태이며, 여기서 R 및 R 모두는 수소 원자이다. 화합물 (B1)은 이후 반응식 A에서 논의된 아릴화 방법으로 수행된다.

중심 피라졸 고리로 이루어진 화학식 (1)의 화합물에 대해, 상기에서 논의된 아릴화 방법은 화학식 (C1)의 피라졸 화합물에 대해 이용될 수 있다(반응식 C).



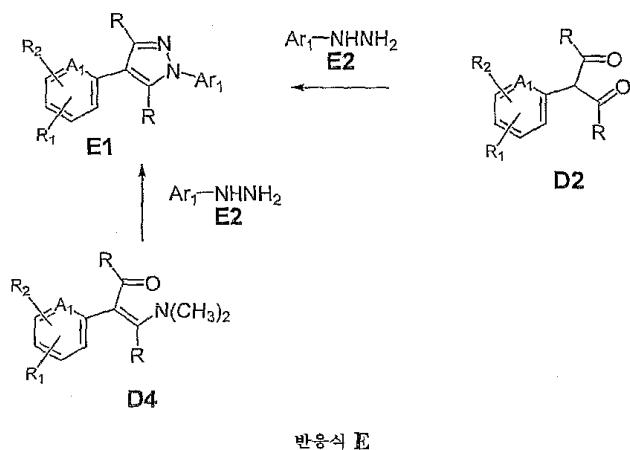
반응식 C에 따라, 화합 물(C1)은 화학식 (C2)의 비닐위치 아미드 화합물 또는 화학식 (C4)의 디카르보닐 화합물로부터 유도될 수 있다. 물질은 에탄올 또는 아세트산과 같은 양성자성 용매에서, 임의적으로 염산과 같은 산 촉매의 존재하에서 히드라진 수화물로 처리될 수 있다. 이러한 반응은 통상적으로 상승된 온도에서 수행된다. 화학식 (C2)의 비닐위치 아미드 화합물은 화학식 (C3)의 케톤 화합물과 아미드의 아세탈과의 축합에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응은 통상적으로 용매의 환류 온도에서 1 당량 이상의 아세탈 시약 자체와, 또는 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 화학식 (C4)의 디케톤 시약은 화학식 (C5)의 아로일 에스테르와 화학식 (C6)의 케톤과의 축합에 의해 제조될 수 있다. 이러한 축합 반응은 대개 다양한 용매 중 염기성 조건(예를 들어 나트륨 히드리드)하에서 수행되거나, 화합물 (C6)의 에놀레이트 음이온이 먼저 강염기 조건(예를 들어 리튬 디이소프로필아미드, 저온, 비양성자성 용매)하에서 발생되며 이후 에스테르 (C5)가 첨가된다.

피라졸 고리의 4-위치에 부착된 아릴 기 중 하나인 화합물의 피로졸 부류의 변형을 위해, 상기에서 논의된 아릴화 방법은 화학식 (D1)의 화합물에 대해 사용될 수 있다(반응식 D).



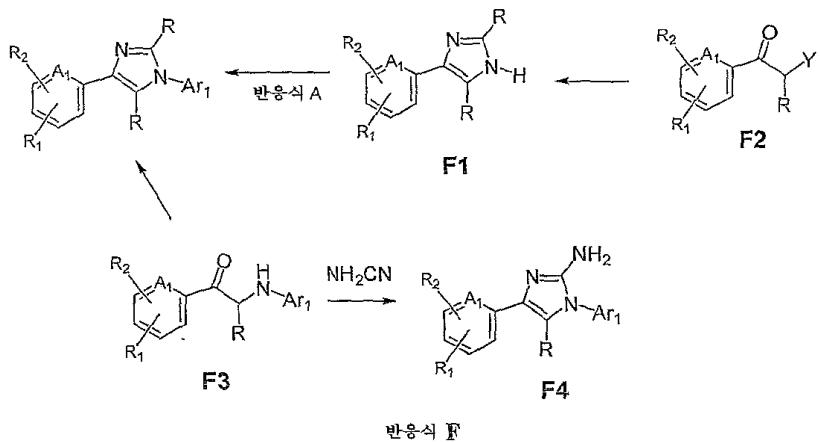
상기와 같은 반응식 D에 따라, N-비치환된 피라졸은 히드라진과, 화학식 (D2)의 디카르보닐 화합물 또는 화학식 (D4)의 비닐위치 아미드 화합물과의 시클로축합 반응에 의해 형성될 수 있다. 이들 시약은 상술된 방법과 유사하게 케톤 (D3) 및 (D5)로부터 각각 유도된다. R=R=H인 경우에 대해, 문헌[Coppola et al., J. Het. Chem. 1974, 11, 51-56]의 방법이 사용될 수 있다. 이는 화학식 (D6)의 아릴아세트산 시약과 인 옥시클로라이드 및 디메틸포름아미드의 사전형성된 혼합물과의 처리를 포함한다. 이후 염기성 워크업(workup)이 포르밀 엔아민 생성물 (D4)을 산출한다.

아릴기 중 하나가 피라졸 고리의 4-위치에 부착된 화학식 (1)의 시약의 대안적인 합성은 반응식 E에 나타내었다.



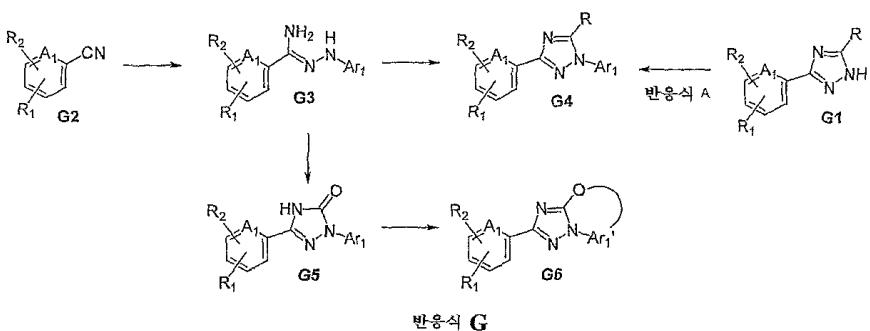
반응식 E에 따라, 전술된 화합물 (D2) 및 (D4)는 비치환된 히드라진 자체의 반응에 대해 사용된 것과 유사한 조건하에서, 화학식 (E2)의 아릴히드라진 화합물과 직접적으로 축합될 수 있다. R≠R인 경우에서, 위치선택성은 R기의 크기에 의해 조절될 수 있으며, 당업자에게 알려진 크로마토법은 생성물을 분리하는데 필수적일 수 있다.

중심 이미다졸 고리로 이루어진 화학식 (1)의 화합물을 위해, 상술된 아릴화 방법은 화학식 (F1)의 이미다졸 화합물에 대해 사용될 수 있다(반응식 F).



반응식 F에 따라, Y가 할로겐, 아민 또는 히드록실기인 화학식 (F2)의 시약은 시클로축합 반응을 통해 화합물 (F1)으로 전환될 수 있다. R=H인 경우에, α-브로모케톤 (F2, Y=Br)은 고온(>150°C)에서 포름아미드와 처리되어 이미다졸 생성물을 산출할 수 있다. 이미다졸 (F1)의 가교 반응은 아릴 및 R의 크기가 상이한 경우, 우수한 위치선택성으로 양호하게 처리될 수 있으며; 그밖에 두개의 위치이성질체가 초래될 수 있으며, 이는 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 본 발명의 이미다졸은 또한 아릴아미노 케톤 물질 (F3)과, 니트릴 또는 이미데이트와 같은 시약의 시클로축합 반응에 의해 제조될 수 있다. 2-아미노치환을 갖는 화합물에 대해, 화합물 (F3)은 또한 시안아미드로 처리되어 2-아미노이미다졸을 산출할 수 있다. 1차 아미노기는 이후 선택하므로써 작용화될 수 있다.

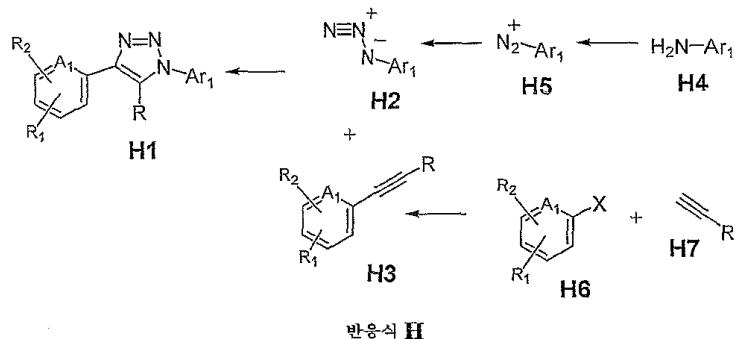
중심 1,2,4-트리아졸 고리로 이루어진 화학식 (1)의 화합물을 위해, 상기에서 논의된 아릴화 방법은 화학식 (G1)의 화합물에 대해 사용될 수 있다(반응식 G).



반응식 G에 따라, 다른 경로는 니트릴 시약 (G2)로 개시되고, 이는 먼저 알코올 용매 중에서 무수 산(가스상 HCl 또는 산염화물로부터의 동일계 발생된 HCl)로 처리된다. 중간체 이미데이트 염은 이후 아릴히드라진 시약으로 처리되어 화합물 (G3)을 산출한다. 이러한 화합물은 이후, 화학식 R-C(OR')₃의 오르토에스테르 시약과 시클로축합 반응을 수행하여 생성물 (G4)를 산출하거나, 카르보닐디이미다졸과 같은 시약과 시클로축합 반응을 수행하여 화합물 (G5)을 산출한다. 화합물 (G5)가 1,2,4-트리아졸 산소 원자와 반응할 수 있는 작용성을 갖는 Ar₁기(예를 들어 Ar₁ 고리의 오르토 위치에서 CH₂-Br기)를 지니는 경우, 다른 고리는 알킬화 반응에 의해 형성될 수 있다. 주변온도 내지 100°C의 온도에서 디메틸포름아미드 용매 중 나트륨 히드리드 또는 칼륨 카르보네이트와 같은 염기성 시약 및/또는 조건은 이러한 내부 알킬화를 수행하여

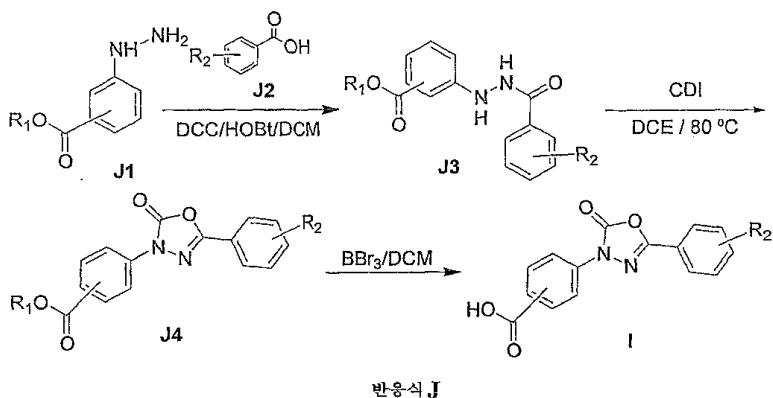
화학식 (G6)의 화합물을 제공하는데 사용될 수 있다. 오르토-CH₂Br기는 CH₃기를 자유 라디칼 브롬화에 의해 CH₂Br로 전환하므로써 Ar₁ 고리 상에 제조될 수 있다. 이러한 반응은 탄소 테트라클로리드 또는 클로로포름과 같은 용매를 지닌 환류 용액에서 N-브로모숙신이미드와 같은 시약과 함께 수행될 수 있다. 촉매량의 자유-라디칼 개시제, 예를 들어 2,2'-아조비스(2-메틸프로페오니트릴)의 존재는 이러한 방법에서 유익함을 증명할 수 있다.

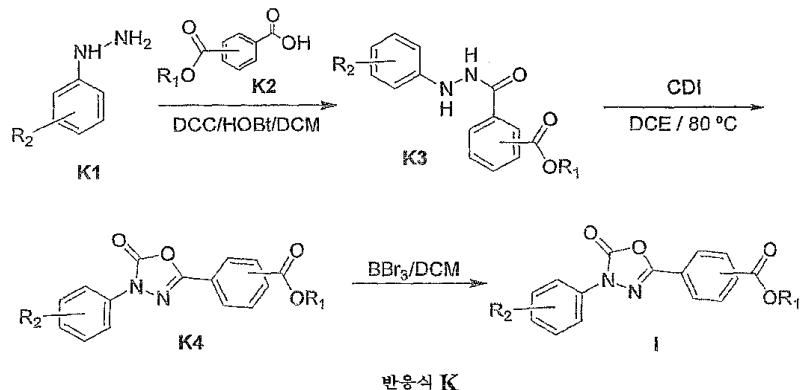
중심 1,2,3-트리아졸 고리로 이루어진 화학식 (1)의 화합물을 위해, 하기 방법은 화합물 (H1)에 대해 사용될 수 있다(반응식 H).



반응식 H에 따라, 트리아졸은 화학식 (H2)의 아지도 시약과 화학식 (H3)의 알ки닐 시약의 시클로첨가 반응에 의해 제조될 수 있다. 이러한 시클로첨가 반응은 상승된 온도, 적절한 비양성자성 용매에서 열적으로 수행될 수 있다(필요한 경우 밀봉된 용기에서). 대안적으로는, 이러한 반응은 문헌[Sharpless et al., Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2002, 41 2596-2599]의 방법에 따라, 구리 술페이트 펜타히드레이트-아스코르브산과 같은 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 이들 조건은 보다 높은 생성률 수율 및 보다 양호한 위치선택성을 위한 것이다. 아지도 화합물을, 먼저 화학식 (4)의 아닐린 화합물을 나트륨 니트리트/산 또는 알킬 니트리트 시약과 같은 시약을 사용하여 디아조늄 염 (H5)로 전환시키므로써 제조될 수 있다. 이후 디아조늄 염을 나트륨 아지드와 같은 아지도 염으로 처리하여 아지도 화합물 (H2)를 산출한다. 단지 이러한 변형의 예는 문헌[Carnazzi et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 1841]의 실험에서 발견될 수 있다. 알킨 화합물 (H3)은 화학식 (H6)의 아릴 할라이드 시약과 화학식 (H7)의 말단 아세틸렌 시약의 팔라듐-촉매 가교 반응에 의해 제조될 수 있다. Pd(0) 또는 Pd(II)를 함유한 촉매, 예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드는 이러한 반응에 유용하다. 이러한 가교 반응은 대개 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매와 함께 공동용매로서, 구리 촉매, 및 구리 리간드와 같은 모노-, 디- 또는 트리알킬아민의 존재에 의해 대개 매개될 수 있다. 이러한 반응은 적절한 경우, 상승된 온도에서 수행될 수 있다.

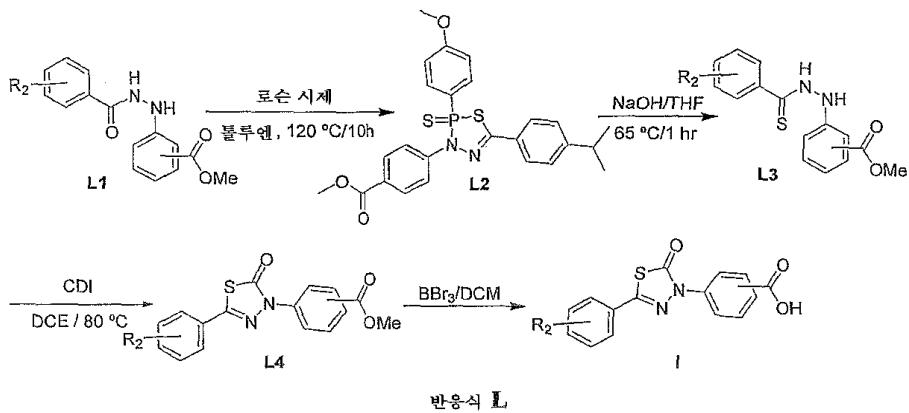
중심 옥사디아졸론을 함유하는 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 J 및 K에 나타낸 방법에 따라 제조될 수 있다.





반응식 J 및 K에 따라, 유사한 조건은 한쪽 측면 또는 다른쪽 측면 상에 카르복실 치환을 갖는 최종 생성물을 제공하는 개시 물질로 개시되는 둘 모두의 변형에 대해 사용된다. 아릴히드라진 시약 (J1 또는 K1)은 카르복실산 시약 (J2 또는 K2)로 아실화되어 히드라지드 (J3 또는 K3)를 제공한다. 이러한 축합은 또한 적절하게는 치환된 아로일 클로라이드 시약 및 유기 또는 무기 염기를 사용하여 수행될 수 있다. 고리는 카르보닐디이미다졸과 같은 시약을 사용하여 시클로축합 반응에서 형성되며, 얻어진 에스테르 화합물 (J4 또는 K4)은 가수분해되어 카르복실산을 산출한다. 다른 비-친핵성 에스테르-분열 조건은 이러한 변형에 대해 사용될 수 있다. 이러한 방법은 또한 고체 지지체에 중간체를 부착시키고, 중간체를 빠르게 분리하고 순수한 최종 생성물로 유리하므로써 수행될 수 있다.

티아디아졸론 코어 고리를 지닌 화합물은 반응식 L에 나타낸 방법을 사용하여 제조된다.



반응식 L에 따라, 반응식 J 및 K에서 논의된 히드라지드 중간체는 로손 시약(Lawesson's reagent)으로 처리하여 중간체 인-함유 혼합물로 처리하여 제거되고, 얻어진 티오히드라지드 (L3)는 옥사디아졸론과 유사한 방식으로 시클로축합되어 티아디아졸론 (L4)을 산출한다. 유리 카르복실기는 이후 상기에서 논의된 바와 같은 방법에 의해 유리된다.

특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 당해분야에 공지된 방법에 의해 거울상이성질체적으로 순수한 조성물로 분해되거나, 거울상이성질체적으로 순수한 조성물로서 합성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체 혼합물의 직접적인 결정화, 거울상이성질체의 부분입체이성질체 염 형성, 부분입체이성질체의 형성 및 분리, 또는 라세미체 혼합물의 효소적 분해에 의해 분해될 수 있다.

이러한 및 기타 반응 방법론이 당업자에게 인지되는 바와 같이 본 발명의 화합물의 제조에 유용할 수 있다. 상기 반응식 및 공정에 대한 다양한 변형이 당업자에게는 자명할 것이며, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법에 의해 특정하게 제한되지 않는다.

C. 본 발명의 방법

본 발명의 또 다른 양태에서, 넌센스 변이와 관련될 수 있는 조기 번역 종료의 억제 및 질환의 예방 또는 치료를 위한 방법이 제공된다. 바람직한 구체예에서, 이러한 질환은 mRNA의 변이 특히, 넌센스 변이와 관련된다. 예시적 질환으로는 암, 리소좀 축적증, 근위영양증, 낭성섬유증, 혈우병, 표피수포증 및 전통적인 영아 후기형 신경 세로이드 리포푸스신증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 구체예에서, 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 피검체에 투여하는 것을 포함하여, 암, 리소좀 축적증, 근위영양증, 낭성섬유증, 혈우병 또는 전통적인 영아 후기형 신경 세로이드 리포푸스신증을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 특이적인 작용 단백질의 발현을 증가시키기 위한 방법에 관한 것이다. 본 발명의 모든 화합물이 작용 단백질의 발현을 특이적으로 증가시키는데 사용될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 피검체에 투여함으로써 조기 번역 종료를 억제하는 경우, 작용 단백질 발현의 특이적 증가가 발생한다. 바람직한 구체예에서, 조기 번역 종료는 mRNA에서 넌센스 변이와 관련된다. 또 다른 구체예에서, 환자에서 mRNA 붕괴가 감소하는 경우, 작용 단백질 발현에서의 특이적 증가가 발생한다. 바람직한 구체예에서, 환자에서의 이상은 변이-매개된 mRNA 붕괴에 의해 초래된다. 특히 바람직한 구체예에서, 변이-매개된 mRNA 붕괴는 넌센스 변이의 결과이다. 본 발명의 방법은 특정 이론에 제한되지 않는다.

본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 치료 또는 예방이 필요한 환자에 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 조기 번역 종료, 넌센스-매개된 mRNA 붕괴, 또는 조기 번역 종료와 넌센스-매개된 mRNA 붕괴의 억제에 의해 개선되는 질환 또는 장애를 치료하고 예방하는 방법을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 조기 번역 종료, 넌센스-매개된 mRNA 붕괴, 또는 조기 번역 종료와 넌센스-매개된 mRNA 붕괴를 나타내는 유전자와 관련된 질환의 치료법 또는 예방법을 포함한다. 한 구체예에서, 이러한 질환은 부분적으로는, 조기 정지 코돈으로부터 초래되는 유전자의 감소되거나 결여된 발현으로 인한 것이다. 조기 번역 종료 및/또는 넌센스-매개된 mRNA 붕괴를 나타낼 수 있는 유전자 및 조기 번역 종료 및/또는 넌센스-매개된 mRNA 붕괴와 관련된 질환의 특정 예는 문헌 [U.S. Provisional Patent Application No. 60/390,747, titled: Methods For Identifying Small Molecules That Modulate Premature Translation Termination And Nonsense Mediated mRNA Decay, filed June 21, 2002, and International Application PCT/US03/19760, filed June 23, 2003]에 기술되어 있으며, 상기 문헌은 전체가 본원에 참고문헌으로 인용되었다.

조기 번역 종료, 넌센스-매개된 mRNA 붕괴, 또는 조기 번역 종료와 넌센스-매개된 mRNA 붕괴의 억제에 의해 개선되는 질환은 유전적 질환, 체질환, 암, 자가면역 질환, 혈액 질환, 콜라겐 질환, 당뇨, 퇴행성신경 질환, 중식성 질환, 심혈관 질환, 폐 질환, 염증 질환 또는 중추 신경계 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

한 구체예에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 환자에 투여함으로써 치료되거나 예방되는 질환으로는 아밀로이드증, 혈우병, 알츠하이머병, 테이삭스병, 니만페크병, 죽상경화증, 거인증, 난장이증, 갑상샘저하증, 갑상샘과대증, 노화, 비만, 파킨슨병, 낭성섬유증, 근위영양증, 심장질환, 신장 결석, 모세혈관확장성조화운동불증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 망막색소상피 변성증, 뒤시엔느 근위영양증, 표피수포증 및 마르팡 증후군을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 한 구체예에서, 질환은 넌센스 변이와 관련된다.

한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 자가면역 질환을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 한 구체예에서, 자가면역 질환은 넌센스 변이와 관련있다. 바람직한 구체예에서, 자가면역 질환은 류마티스 관절염 또는 이식편대 숙주병이다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물을 혈액 질환을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 한 구체예에서, 혈액 질환은 넌센스 변이와 관련있다. 바람직한 구체예에서, 혈액 질환으로는 혈우병, 폰 빌레브란트병, 모세혈관확장성조화운동불증, β -지중해빈혈증 또는 신장 결석이 있다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물을 콜라겐 질환을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 한 구체예에서, 콜라겐 질환은 넌센스 변이와 관련있다. 바람직한 구체예에서, 콜라겐 질환으로는 불완전골형성증 또는 경화증이 있다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 당뇨병을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 한 구체예에서, 당뇨병은 넌센스 변이와 관련있다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 염증 질환을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 한 구체예에서, 염증 질환은 넌센스 변이와 관련있다. 바람직한 구체예에서, 염증 질환으로는 관절염, 류마티스 관절염 또는 골관절염이 있다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 중추신경계 질환을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 한 구체예에서, 중추신경계 질환은 넌센스 변이와 관련있다. 한 구체예에서, 중추신경계 질환으로는 퇴행성신경 질환이 있다. 바람직한 구체예에서, 중추 신경계 질환으로는 다발성 경화증, 근위영양증, 뒤시엔느 근위영양증, 알츠하이머병, 테이삭스병, 니만피크병, 영아 후기형 신경 세로이드 리포푸스신증 (LINCL) 또는 파킨슨병이 있다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 특히 인간의 암의 치료 또는 예방에 유용하다. 바람직한 구체예에서, 암은 머리 및 목, 눈, 피부, 구강, 목, 식도, 가슴, 뼈, 혈액, 폐, 대장, S자 결장, 직장, 위, 전립선, 유방, 난소, 신장, 간, 췌장, 뇌, 장, 심장 또는 부신의 암이다. 한 구체예에서, 암은 고형 종양이다. 한 구체예에서, 암은 넌센스 변이와 관련있다. 또 다른 구체예에서, 암은 유전자 넌센스 변이와 관련이 있다. 또 다른 구체예에서, 암은 체세포 변이와 관련이 있다. 이론에 국한되지 않으면서, 암에 대한 본 발명의 화합물의 용도는 p53 유전자의 변이에 대한 이의 작용과 관련이 있을 수 있다.

한 구체예에서, 암은 혈액 암이 아니다. 또 다른 구체예에서, 암은 백혈병이 아니다. 또 다른 구체예에서, 암은 다발골수종이 아니다. 또 다른 구체예에서, 암은 전립선 암이 아니다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 종양 억제인자 유전자의 변이와 관련된 암을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 이러한 유전자로는 PTEN, BRCA1, BRCA2, Rb 및 p53 유전자를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 한 구체예에서, 변이는 유전자 변이이다. 또 다른 구체예에서, 변이는 체세포 변이이다. 본 발명의 방법은 특히, 종양 억제인자 유전자에서 넌센스 변이와 관련된 암을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법은 아폽토시스에서 p53의 역할로 인한 p53 유전자와 관련된 암을 치료하거나 예방하는데 특히 유용하다. 이론에 국한되지 않으면서, 아폽토시스는 넌센스 변이의 억제를 초래하는 유효량의 본 발명의 화합물을 세포와 접촉시킴으로써 유도될 수 있으며, 이어서 전장 p53이 생성되게 된다. 넌센스 변이는 p53 유전자에서 확인되었으며, 이는 암과 관련이 있다. p53 유전자에서의 여러 넌센스 변이가 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Masuda *et al.*, 2000, Tokai J Exp Clin Med. 25(2):69-77; Oh *et al.*, 2000, Mol Cells 10(3):275-80; Li *et al.*, 2000, Lab Invest. 80(4):493-9; Yang *et al.*, 1999, Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 21(2):114-8; Finkelstein *et al.*, 1998, Mol Diagn. 3(1):37-41; Kajiyama *et al.*, 1998, Dis Esophagus. 11(4):279-83; Kawamura *et al.*, 1999, Leuk Res. 23(2):115-26; Radig *et al.*, 1998, Hum Pathol. 29(11):1310-6; Schuyer *et al.*, 1998, Int J Cancer 76(3):299-303; Wang-Gohrke *et al.*, 1998, Oncol Rep. 5(1):65-8; Fulop *et al.*, 1998, J Reprod Med. 43(2):119-27; Ninomiya *et al.*, 1997, J Dermatol Sci. 14(3):173-8; Hsieh *et al.*, 1996, Cancer Lett. 100(1-2):107-13; Rail *et al.*, 1996, Pancreas. 12(1):10-7; Fukutomi *et al.*, 1995, Nippon Rinsho. 53(11):2764-8; Frebourg *et al.*, 1995, Am J Hum Genet. 56(3):608-15; Dove *et al.*, 1995, Cancer Surv. 25:335-55; Adamson *et al.*, 1995, Br J Haematol. 89(1):61-6; Grayson *et al.*, 1994, Am J Pediatr Hematol Oncol. 16(4):341-7; Lepelley *et al.*, 1994, Leukemia. 8(8):1342-9; McIntyre *et al.*, 1994, J Clin Oncol. 12(5):925-30; Horio *et al.*, 1994, Oncogene. 9(4):1231-5; Nakamura *et al.*, 1992, Jpn J Cancer Res. 83(12):1293-8; Davidoff *et al.*, 1992, Oncogene. 7(1):127-33; 및 Ishioka *et al.*, 1991, Biochem Biophys Res Commun. 177(3):901-6] 참조; 이들 문헌은 전체가 본원에 참고문헌으로 인용됨). 상기 참고문헌에 기술된 넌센스 변이를 포함하나 이에 제한되지 않는 조기 번역 코돈을 엔코딩하는 p53 유전자와 관련된 질환은 본 발명의 화합물에 의해 치료되거나 예방될 수 있다.

또 다른 구체예에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 환자에 투여함으로써 치료하거나 예방되는 질환으로는 고형 종양 예컨대, 육종, 암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉육종, 자궁평활근육종, 횡문근육종, 대장암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립성암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두암종, 유두선암종, 낭성암종, 수질성암종, 기관지암종, 신세포암종, 간암, 담관암종, 융모암종, 고환종, 배아암종, 월름즈종양, 자궁경부암, 고환종양, 폐암종, 소세포폐암종, 방광암종, 상피암종, 신경교종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 카포시육종, 송파체종, 혈관모세포종, 청신경종, 지기신경교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종, 망막모세포종, 블러드-본 (blood-born) 종양 또는 다발골수종을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

또 다른 구체예에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에 투여함으로써 치료하거나 예방되는 질환으로는 블러드-본 종양 예컨대, 급성 림프성모구성 백혈병, 급성 림프성모구성 B-세포 백혈병, 급성 림프성모구성 T-세포 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병성 백혈병, 급성 거핵구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 급성 미분형 백혈병, 만성 골구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 유모세포 백혈병 또는 다발골수종을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌 [Harrison's Principles of Internal medicine, Eugene Braunwald *et al.*, eds., pp. 491-762 (15th ed. 2001)] 참조.

또 다른 구체예에서, 본 발명은 고형 종양 또는 혈액 종양에 걸린 인간의 치료법을 포함한다.

바람직한 구체예에서, 본 발명은 조기 번역 종료, 넌센스-매개된 mRNA 붕괴, 또는 조기 번역 종료와 넌센스 매개된 mRNA 붕괴를 조정함으로써 완화되는 질환을 치료하거나 예방하거나, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 세포와 접촉시키는 것을 포함하여 상기와 관련된 하나 이상의 증상을 완화시키는 방법을 포함한다. 본 방법에 포함된 세포로는 동물 세포, 포유동물 세포, 박테리아 세포, 및 바이러스 감염된 세포를 포함한다. 한 구체예에서, 넌센스 변이는 유전자 변이이다 (즉, 넌센스 코돈이 원종 DNA에 존재한다). 또 다른 구체예에서, 넌센스 변이는 체세포 변이이다 (즉, 넌센스 코돈이 자연적으로 또는 돌연변이원에 의해 발생한다).

특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 조기 번역 종료, 넌센스-매개된 mRNA 붕괴, 또는 조기 번역 종료와 넌센스-매개된 mRNA 붕괴와 관련된 질환에 대한 예방적 분량으로서 식물, 과충류, 조류, 양서류 또는 바람직하게는, 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간을 포함하나 이에 제한되지 않는 피검체에 투여된다.

바람직한 구체예에서, 먼저 환자가 조기 번역 종료 및/또는 넌센스-매개된 mRNA 붕괴와 관련된 질환으로 고통받는지를 결정한다. 또 다른 구체예에서, 환자를 허용가능한 넌센스 변이 스크리닝 검정법에 의해 피검체 또는 이로부터 추출된 세포를 스크리닝하는 단계를 포함하는, 넌센스 변이의 존재 여부를 측정하기 위한 스크리닝 공정으로 처리한다. 바람직한 구체예에서, 넌센스 변이가 환자의 DNA중에 존재하는지를 측정하기 위해, 환자의 DNA는 시퀀싱되거나, 서던 블롯, 솟 탠덤 리피트 (Short Tandem Repeat: STR)를 이용한 중합효소 연쇄 반응 (PCR), 또는 제한효소의 단편길이의 다형성 (RFLP) 검정법으로 처리될 수 있다. 한 구체예에서, 원종 DNA와의 비교에 의해 넌센스 변이가 유전자 변이인지 또는 체세포 변이인지가 결정된다. 대안적으로, 환자에서 넌센스 변이를 갖는 변형된 수준의 단백질이 발현되는지의 여부가 웨스턴 블롯 또는 기타 면역검정법에 의해 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 환자는 넌센스 변이의 존재에 대해 자궁내에서 스크리닝 처리된 태아이다. 본 발명의 화합물은 출생 전 또는 후에 투여될 수 있다. 관련된 구체예에서, 환자를 넌센스 변이 스크리닝 검정에 대해 스크리닝하고, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함으로써 치료하는 치료법은 개인적이다; 특히, 환자는 예를 들어, 질환의 유형, 세포 유형 및 문제의 유전자에 따라 문제의 변이에 대해 특히 적합한 화합물로 치료될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

또 다른 구체예에서, 세포 (예를 들어, 동물 세포, 포유동물 세포, 박테리아 세포, 식물 세포 및 바이러스 감염된 세포)는 상기 기술된 바와 같은 방법에 의해 조기 번역 종료 및/또는 넌센스-매개된 mRNA 붕괴에 대해 스크리닝된다 (즉, 넌센스 변이가 세포의 DNA에 존재하는지의 여부를 측정하기 위해, 세포의 DNA가 시퀀싱되거나, 서던 블롯, STR을 사용한 중합효소 연쇄 반응 (PCR), 또는 RFLP 검정법으로 처리될 수 있다; 세포의 RNA는 전사물 존재비를 측정하기 위해 정량적 실시간 PCR 처리될 수 있다).

본 발명의 특이적 방법은 추가의 치료제 (즉, 본 발명의 화합물 이외의 치료제)의 투여를 포함한다. 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 기타 치료제와 함께 사용될 수 있다. 치료제는 비마약성 진통제; 비스테로이드성 항염증제; 스테로이드, 진토제; β -아드레날린성 차단제; 항경련제; 항울제; Ca^{2+} -채널 차단제; 항암제(들) 및 항생제 및 이들의 혼합물과 함께 사용될 수 있다.

특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항암제와 함께 투여되거나 제형화될 수 있다. 적합한 항암제로는 알킬화제; 질소 머스터드; 폴레이트 안타고니스트; 퓨린 안타고니스트; 피리미딘 안타고니스트; 스핀들 독소; 토포아이조머라아제 억제제; 아폽토시스 유도제; 혈관신생 억제제; 포도필로톡신; 니트로소우레아; 시스플라틴; 카르보플라틴; 인터페론; 아스파라기나아제; 타목시펜; 류프롤리드 (leuprolide); 플루타미드; 메게스트롤; 미토마이신; 블레오마이신; 독소루비신; 이리노테칸 및 틱솔을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항생제와 함께 투여되거나 제형화될 수 있다. 특정 구체예에서, 항생제는 아미노글리코시드 (예를 들어, 토브라마이신), 세팔로스포린 (예를 들어, 세팔렉신, 세프라딘, 세푸록심, 세프프로질, 세파클로, 세파심 또는 세파드록실), 클라리티로마이신 (예를 들어, 클라리트로마이신), 마크로라이드 (예를 들어, 에티트로마이신), 페니실린 (예를 들어, 페니실린 V) 또는 퀴놀론 (예를 들어, 오플록사신, 시프로플록사신 또는 노르플록사신)이다. 바람직한 구체예에서, 항생제는 슈도모나스 애루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*)에 대해 활성이다.

이론에 국한되지 않으면서, 본 발명의 방법은 넌센스 변이를 억제하는 메카니즘의 조합을 통해 작용한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물 예를 들어, 화학식 1의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물의 상대적 활성은 본원의 실시예 2에 기술된 검정법을 포함하는 당해분야에 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다.

본 발명의 화합물은 시험관내 루시페라아제 넌센스 억제 검정으로 특성결정될 수 있다. 루시페라아제 검정법은 본 발명의 방법에 포함된다. 루시페라아제는 작용성 리포터 유전자 검정법으로서 사용될 수 있으며 (단백질이 작용성일 경우에만 광이 생성됨), 루시페라아제는 극도로 민감하다 (광도는 nM 범위의 루시페라아제 농도에 비례한다). 한 구체예에서, 본 발명의 검정법은 세포-기재 루시페라아제 리포터 검정법이다. 바람직한 세포-기재 루시페라아제 리포터 검정법에서, 조기 종료 코돈 (UGA, UAA 또는 UAG)을 함유하는 루시페라아제 리포터 작제물은 293 인간 배아 신장 세포로 안정하게 트랜스페션된다.

본 발명의 또 다른 검정법에서, 바람직한 검정법은 래빗 망상적혈구 용해체 및 넌센스-함유 루시페라아제 리포터 mRNA로 이루어진 생화학 검정법이다. 본 발명의 또 다른 검정법에서, 검정법은 제조되고 최적화된 세포 추출물로 이루어진 생화학 검정법이다 (Lie & Macdonald, 1999, Development 126 (22):4989-4996 및 Lie & Macdonald, 2000, Biochem. Biophys. Res. Commun. 270 (2):473-481). 생화학 검정법에서, 조기 종료 코돈 (UGA, UAA 또는 UAG)를 함유하는 mRNA는 tRNA, 헤민, 크레아틴 키나아제, 아미노산, KOAc, Mg(OAc)₂ 및 크레아틴 포스페이트로 보충된 래빗 망상적혈구 용해체를 사용한 실험관내 번역 반응에 리포터로서 사용된다. mRNA의 번역은 바이러스 유래된 리더 서열내에서 개시되며, 이는 캡핑된 RNA가 요구되지 않기 때문에 검정 비용을 현저하게 감소시킨다. 합성 mRNA는 T7 프로모터 및 메가스크립트 (Megascript) 실험관내 전사 키트를 사용하여 실험관내에서 제조된다 (Ambion, Inc.; Austin, Texas). 본 발명의 검정법에서, 젠타마이신 즉, 조기 종료 코돈의 리드쓰로(readthrough)를 허용하는 공지된 아미노글리코사이드의 첨가는 루시페라아제 활성을 증가시키며, 내부 기준으로 사용될 수 있다. 본 발명의 검정법은 고처리량 스크린에 이용될 수 있다. 수십만 화합물들이 본 발명의 세포 기재 생화학 검정법으로 스크리닝될 수 있다. 바람직한 양태에서, 기술된 것과 유사한 작용성 세포-기재 검정법이 있다.

본 발명의 화합물은 조기 종료 코돈을 포함하는 mRNA 분자로부터 특이적인 작용성 단백질 발현을 증가시킬 수 있는 화합물을 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 우선적으로 조기 번역 종료를 억제할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 변이가 UAA를 유도하는 경우 넌센스 변이를 억제할 수 있으나, 변이가 UAG를 유도하는 경우 넌센스 변이를 억제할 수 없다. 변이가 UAA를 유도하고, 이어서 +1 위치에서 시토신이 인-프레임 (in-frame)에 존재하는 경우, 본 발명의 화합물은 넌센스 변이를 억제할 수 있는 반면, 변이가 UAA를 유도하며, 이어서 +1 위치에서 아데닌이 인-프레임에 존재하는 경우 넌센스 변이를 억제할 수 없는 다른 비제한적인 경우가 발생할 수 있다.

UGA 넌센스-함유 루시페라아제 유전자를 잠복시키고 있는 안정한 세포주는 시험 화합물로 처리될 수 있다. 본 양태에서, 세포를 1% 폐니실린-스트렙토마이신 (P/S) 및 10% 소태 혈청 (FBS)으로 보충된 표준 배지에서 70% 컨플루언시로 성장시키고 처리 전날 1:1로 나눌 수 있다. 다음날, 세포를 티립신화시키고, 40,000 세포를 96-웰 조직 배양 디쉬의 각 웰에 첨가하였다. 각 화합물의 일련의 희석물을 제조하여 2 log에 걸친 6-지점 용량 반응 곡선을 만들었다 (30 μ M 내지 0.3 μ M). DMSO 용매의 최종 농도는 각 웰에서 1%로 일정하게 유지된다. 1% DMSO로 처리된 세포는 배경 기준으로서 작용하며, 젠타마이신으로 처리된 세포는 파지티브 대조군으로서 작용한다.

특이적 유전병에서 병형된 mRNA에 대한 넌센스-억제 화합물의 효과를 논의하기 위해, 아미노산 1282 (W1282X)에서 넌센스 코돈이 잠복된 기관지상피세포주를 본 발명의 화합물로 처리하고, SPQ 검정법을 사용한 cAMP-활성화된 클로라이드 채널로서 CFTR 작용을 모니터링할 수 있다 (Yang et al., Hum. Mol. Genet. 2(8):1253-1261 (1993) 및 Howard et al., Nat. Med. 2(4):467-469 (1996)). 본 발명의 화합물로 처리된 세포에서 SPQ 형광의 증가를 cAMP로 처리된 세포 및 미처리된 세포와 비교한다. 세포에서 SPQ 형광의 증가는 CFTR-매개된 할라이드 유출물의 자극 및 넌센스 코돈의 리드쓰로에서의 증가와 일치한다. 본 발명의 화합물로의 처리 후 이러한 넌센스-함유 대립유전자로부터의 전장 CFTR 발현은, 낭성섬유증 세포주가 본 발명의 화합물로 처리되는 경우 클로라이드 채널 활성을 증가시킨다는 것을 입증한다.

D. 본 발명의 화합물의 대사물

본원에 기술된 화합물의 생체내 대사 생성물 또한 본 발명의 범위내에 포함된다. 이러한 생성물은 투여된 화합물의 예를 들어, 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 주로 효소 과정에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포유동물 조직 또는 포유동물과 이들의 대사 생성물을 생성하기에 충분한 기간 동안 접촉시키는 것을 포함하는 과정에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로, 본 발명의 방사선-라벨링된 (예를 들어, C¹⁴ 또는 H³) 화합물을 제조하고, 이를 검출가능한 용량 (예를 들어, 약 0.5mg/kg 초과)으로 포유동물 예컨대, 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 사람에 투여하고, 대사 발생하기에 충분한 시간을 부여하고 (전형적으로, 약 30초 내지 30시간), 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 이의 전환 생성물을 분리시킴으로써 확인된다. 이들 생성물은 라벨링되어 있기 때문에 용이하게 분리된다 (기타는 대사물중에 생존하는 에피포트에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리됨). 대사

물 구조는 통상적인 양식 예를 들어, MS 또는 NMR 분석에 의해 측정될 수 있다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당업자에게 널리 공지된 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행될 수 있다. 전환 생성물이 생체내에서 다르게 밝혀지지 않는 한, 이들이 이들 자체로는 생물학적 활성을 갖지 못하더라도 본 발명의 화합물의 치료학적 투약을 위한 진단 검정에 유용하다.

E. 본 발명의 약제 조성물

본 발명의 화합물이 순수하게 투여될 수 있지만, 화합물을 약제 조성물로서 제형화시키는 것이 바람직할 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 약제 조성물이 제공된다. 본 발명의 약제 조성물은 특정 투여 방식 및 투여 형태에 따라 약제학적으로 허용되는 부형제 예컨대, 담체, 용매, 안정화제, 애주번트, 희석제 등과 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로, 생리학적으로 양립가능한 pH를 달성하기 위해 제형화되어야 하며, 제형 및 투여 경로에 따라 pH 범위는 약 3 내지 약 11, 바람직하게는 약 3 내지 7이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약제 조성물의 pH는 약 4 내지 약 7의 범위로 조절될 수 있다. 대안적 구체예에서, pH를 약 5 내지 약 8의 범위로 조절하는 것이 바람직할 수 있다.

더욱 특히, 본 발명의 약제 조성물은 치료학적 또는 생리학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 선택적으로, 본 발명의 약제 조성물은 본 발명의 화합물의 조합물을 포함할 수 있거나, 암, 당뇨성망막증, 또는 삼출성 황반변성의 치료에 유용한 제 2 활성 성분을 포함할 수 있다.

예를 들어, 비경구 또는 경구 투여용의 본 발명의 제형화물은 대부분 전형적으로 고체, 액체, 에멀션 또는 혼탁액을 띠며, 폐 투여를 위한 흡입용 제형화물은 일반적으로 액제 또는 분말이며, 분말 제형이 일반적으로 바람직하다. 본 발명의 바람직한 약제 조성물은 또한, 투여전 생리학적으로 양립가능한 용매와 재구성되는 냉동건조된 고형물로서 제형화될 수 있다. 대안적인 본 발명의 약제 조성물은 시럽, 크림, 연고, 정제 등으로 제형화될 수 있다.

본 발명의 약제 조성물은 당해분야에 공지된 약물 전달 경로를 통해 피검체에 투여될 수 있다. 특정한 예시적 투여 경로는 경구, 눈, 직장, 구강, 국부, 비, 안구, 피하, 근내, 정맥내 (알약 및 주입), 뇌내, 피내 및 폐 투여를 포함한다.

용어 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 본 발명의 화합물과 같은 약제의 투여를 위한 부형제를 의미한다. 본 용어는 과도한 독성 없이 투여될 수 있는 약제 부형제를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 부분적으로는, 투여되는 특정 조성물 및 조성물을 투여하기 위해 사용되는 특정 방법에 의해 결정된다. 따라서, 본 발명의 약제 조성물에 대한 매우 다양한 적합한 제형이 존재한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., 1990] 참조).

적합한 부형제는 크고 느리게 대사되는 거대분자 예컨대, 단백질, 폴리사카라이드, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합성 아미노산, 아미노산 공중합체, 및 불활성 바이러스 입자를 포함하는 담체 분자일 수 있다. 기타 예시적인 부형제는 항산화제 예컨대, 아스코르브산; 퀼레이트화제 예컨대, EDTA; 카르보히드레이트 예컨대, 텍스트린, 히드록시알킬셀룰로오스, 히드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산; 액체 예컨대, 오일, 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올; 습식화제 또는 에멀션화제; pH 완충 물질; 등을 포함한다. 리포좀이 또한, 약제학적으로 허용되는 부형제의 정의내에 포함된다.

본 발명의 약제 조성물은 의도하는 투여 방법에 적합한 형태로 제형화될 수 있다. 경구 투여하고자 하는 경우, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 비수성 용액, 분산성 분말 또는 과립 (미세화된 입자 또는 나노입자 포함), 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘리시르가 제조될 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 약제 조성물의 제조를 위한 당해분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 입에 맞는 제조물을 제공하기 위해 감미제, 향미제, 쟁색제 및 방부제를 포함하는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

정제와 함께 사용하는데 특히 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제 예컨대, 셀룰로오스, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘, 인산칼륨; 붕해제 예컨대, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교된 포비돈, 옥수수 전분 또는 알진산; 결합제 예컨대, 포비돈, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제 예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석을 포함한다. 정제는 코팅처리되지 않거나, 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시켜 더 장기간에 걸쳐 활성을 유지시키기 위해 마이크로캡슐화를 포함하는 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 지연 물질 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

경구 사용을 위한 제형은 또한, 활성 성분이 불활성 고형 희석제 예를 들어, 셀룰로오스, 락토오스, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경우 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 비수성 또는 유성 매질 예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 경우 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 약제 조성물은 혼탁액 제조에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합되는 본 발명의 화합물을 포함하는 혼탁액으로서 제형화될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약제 조성물은 적합한 부형제의 첨가에 의해 혼탁액 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립으로서 제형화될 수 있다.

혼탁액과 함께 사용하기에 적합한 부형제는 혼탁제 예컨대, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트래거캔스, 검 아카시아, 분산제 또는 습식제 예컨대, 자연적으로 발생하는 포스파티드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물 (예를 들어, 햅타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트); 및 증점제 예컨대, 카르보머, 비스왁스, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 포함한다. 혼탁액은 또한 하나 이상의 방부제 예컨대, 아세트산, 메틸 및/또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 하나 이상의 감미제 예컨대, 수크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

본 발명의 약제 조성물은 또한, 수중유 에멀션 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일 예컨대, 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 미네랄 오일 예컨대, 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀션화제는 자연 발생 검 예컨대, 검 아카시아 및 검 트래거캔스; 자연 발생 포스파티드 예컨대, 콩 레시틴, 지방산으로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르; 헥시톨 무수물 예컨대, 소르비탄 모노올레이트; 및 이러한 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함한다. 에멀션은 또한, 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제 예컨대, 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로오스와 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한, 진통제, 방부제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

또한, 본 발명의 약제 조성물은 멸균의 주입용 제조물 예컨대, 멸균의 주입용 수성 에멀션 또는 유성 혼탁액 형태로 존재할 수 있다. 이러한 에멀션 또는 혼탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습식제 및 혼탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주입용 제조물은 또한, 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매중의 멸균 주입용 용액 또는 혼탁액, 예컨대, 1,2-프로판-디올중의 용액으로 존재할 수 있다. 또한, 멸균 주입용 제조물은 냉동건조된 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 립거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균의 불휘발성유는 용매 또는 혼탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 부드러운 불휘발성유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대, 올레산은 마찬가지로 주입용 제조물중에 사용될 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 방법에 유용한 본 발명의 화합물은 실질적으로 물중에 불용성이며, 대부분의 약제학적으로 허용되는 양성자성 용매 및 식물성 오일중에 드물게 용해가능하다. 그러나, 본 화합물은 일반적으로 중쇄 지방산 (예를 들어, 카프릴산 및 카프릭산) 또는 트리글리세리드중에 용해성이며, 중쇄 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르중에서는 높은 용해도를 띤다. 예를 들어, 에스테르화, 글리코실화, PEG화 등에 의한 전달에 더욱 적합하게 되도록 (예를 들어, 용해도, 생활성도, 기호도 증가, 부작용 감소 등) 화학적 또는 생화학적 잔기의 치환 또는 부가에 의해 변형된 화합물 또한, 본 발명중에 고려된다.

바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 저용해도 화합물에 적합한 지질-기재 제형중에 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 지질-기재 제형은 일반적으로 이러한 화합물의 경구 생체이용율을 향상시킬 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 바람직한 약제 조성물은 치료학적 또는 예방학적 유효량의 본 발명의 화합물과 함께 중쇄 지방산 또는 이의 프로필렌 글리콜 에스테르 (예를 들어, 식용성 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르 예컨대, 카프릴 및 카프릭 지방산)으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제 예컨대, 폴리옥실 40 수소화된 캐스터유를 포함한다.

대안적인 바람직한 구체예에서, 시클로덱스트린은 수성의 용해도 증진제로서 첨가될 수 있다. 바람직한 시클로덱스트린은 α -, β -, 및 γ -시클로덱스트린의 히드록시프로필, 히드록시에틸, 글루코실, 말토실 및 말토트리오실 유도체를 포함한다. 특히 바람직한 시클로덱스트린 용해도 증진제는 히드록시프로필- β -시클로덱스트린 (HPBC)이며, 이는 본 발명의 조성물의 수성 용해도 특성을 추가로 증진시키기 위해 상기 기술된 조성물에 첨가될 수 있다. 한 구체예에서, 본 조성물은 0.1% 내

지 20%의 히드록시프로필- β -시클로덱스트린, 더욱 바람직하게는 1% 내지 15%의 히드록시프로필- β -시클로덱스트린, 심지어 더욱 바람직하게는 2.5% 내지 10%의 히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 포함한다. 사용된 용해도 증진제의 양은 조성물중의 본 발명의 화합물의 양에 따라 좌우될 것이다.

본원에 사용된 바와 같은 치료학적 유효량은 확인된 질환 또는 상태를 치료하거나, 개선시키거나 완화시키거나, 검출가능한 치료학적 효과 또는 억제 효과를 나타내는 본 발명의 약제 조성물의 양을 의미한다. 이러한 효과는 예를 들어, 본 발명의 검정법에 의해 검출될 수 있다. 또한, 이러한 효과는 질환 또는 상태가 개체 또는 높은 비율의 군집에 대해 예상되는 경우 질환 또는 상태를 예방할 수 있다.

피검체에 대한 정확한 유효량은 피검체의 체중, 크기 및 건강상태; 질환의 특성 및 정도; 투여를 위해 선택된 치료제 또는 복합 치료제, 단백질 반감기, mRNA 반감기 및 단백질 국소화에 따라 좌우될 것이다. 제공된 상황에서의 치료학적 유효량은 임상학자의 기술 및 판단하의 일정한 실험에 의해 결정될 수 있다.

화합물에 있어서, 치료학적 유효량은 동물 모델 일반적으로, 래트, 마우스, 래빗, 개 또는 돼지에서, 또는 예를 들어, 신생 세포의 세포 배양 검정으로 초기에 판단될 수 있다. 동물 모델은 또한, 적합한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 그 후, 이러한 정보는 사람에서 투여를 위한 유용한 용량 및 경로를 결정하는데 이용될 수 있다. 치료학적/예방학적 효력 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약제 과정에 의해 예를 들어, ED₅₀ (군집의 50%에 치료학적으로 유효한 용량) 및 LD₅₀ (군집의 50%를 치사하는 용량)에 의해 측정될 수 있다. 독성 및 치료학적 효과 사이의 용량 비는 치료학적 지수가 되며, 비 LD₅₀/ED₅₀로 나타낼 수 있다. 큰 치료학적 지수를 나타내는 약제 조성물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 사람에 사용하기 위한 투여량 범위를 치방하는데 이용될 수 있다. 이러한 조성물 중에 함유된 투여량은 바람직하게는, 독성을 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투약 형태, 환자 민감도 및 투여 경로에 따라 좌우되는 범위내에서 변할 수 있다.

더욱 특별하게는, 본 발명의 화합물에 대해 관찰된 농도-생물학적 효과 관계는 약 5 μ g/mL 내지 약 100 μ g/mL, 바람직하게는 약 10 μ g/mL 내지 약 50 μ g/mL, 더욱 바람직하게는 약 10 μ g/mL 내지 약 25 μ g/mL의 초기 표적 혈장 농도 범위를 나타낸다. 이러한 혈장 농도를 달성하기 위해, 본 발명의 화합물은 투여 경로에 따라 1mg/kg 내지 150mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다. 특정 투여량 및 전달 방법에 대한 지침은 문헌에 제공되며, 일반적으로 당업자가 이용가능하다. 일반적으로, 용량은 약 40 내지 약 100kg 체중의 환자에 대해 단일 용량, 분할 용량 또는 연속 용량으로 약 1mg/일 내지 약 10g/일, 또는 약 0.1g 내지 약 3g/일, 또는 약 0.3g 내지 약 3g/일, 또는 약 0.5g 내지 약 2g/일일 것이다 (이러한 용량은 상기 체중을 초과하거나 미만인 환자 특히, 40kg 미만의 어린이에 대해 조절될 수 있다).

그러나, 급성 또는 만성 질환 또는 상태에서 본 발명의 특정한 활성 성분의 예방학적 또는 치료학적 용량의 범위는 질환 또는 상태의 특성 및 중증도, 및 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 변할 것이다. 용량 및 아마도, 투여 빈도 또한, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변할 것이다. 적합한 투여 요법은 이러한 인자를 적당히 고려하여 당업자에게 용이하게 선택될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기술된 상태에 대해 권고되는 일일 용량 범위는 일일당 약 1mg/kg 내지 약 150mg/kg이다. 한 구체예에서, 본 발명의 화합물을 1일-1회 단일 용량으로 제공된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물을 하루에 걸쳐 분할된 용량으로 제공된다. 더욱 특히, 1일 용량은 단일 용량 또는 동일하게 분할된 용량으로 투여된다. 바람직하게는, 1일 용량은 1일당 약 5mg/kg 내지 약 100mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 10mg/kg 내지 약 90mg/kg, 더욱 바람직하게는 20mg/kg 내지 60mg/kg이어야 한다. 환자 처리에 있어서, 치료는 환자의 전체적인 반응에 따라 단일 용량 또는 분할 용량으로서 더 낮은 용량, 아마도 1일당 약 200mg 내지 약 300mg으로 시작되어, 필요에 따라 1일당 약 600mg 내지 약 4000mg으로 증가되어야 한다. 본원에 기술된 범위 이외의 투여량의 활성 성분을 사용해야 할 수 있으며, 이는 당업자에게 자명할 것이다. 게다가, 임상학자 또는 치료 의사는 개별 환자 반응과 연계하여 어떻게 그리고, 언제 치료를 중단하거나, 조정하거나 종료해야 하는지 알 것이다.

상이한 치료학적 유효량은 상이한 질환 및 상태에 대해 적용가능하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 인지될 것이다. 유사하게는, 이러한 질환을 치료하거나 예방하기에 충분하나, 통상적인 치료법과 관련된 부작용을 초래하는데 불충분하거나, 이러한 부작용을 감소시키는데 충분한 양은 또한, 상기 기술된 투여량 및 투여 빈도 스케줄에 포함된다.

이전에 언급된 바와 같이, 정확한 투여량은 치료가 요망되는 피검체와 관련된 요소의 관점에서 의사에 의해 결정될 것이다. 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나, 목적하는 효과를 유지하기 위해 조절된다. 고려될 수 있는

요소로는 질환 상태의 중증도, 피검체의 일반적인 건강 상태, 피검체의 연령, 체중 및 성별, 식이요법, 시간, 단백질의 해당 반감기, RNA의 해당 반감기, 투여 빈도, 약물 조합, 반응 민감도 및 치료에 대한 내성/반응성을 포함한다. 장기간 작용하는 약제 조성물은 반감기 및 특정 제형의 제거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회씩 투여될 수 있다.

F. 복합 치료법

치료가 필요한 환자에 동시 또는 연속 투여하기 위한 단일 투여 형태 또는 분리 투여 형태의 화합물을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 mRNA의 네센스 변이와 관련된 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 기타 활성 성분과 본 발명의 화합물을 조합시키는 것이 또한 가능하다. 연속 투여의 경우, 조합물은 2회 이상으로 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 추가적인 활성 성분을 상이한 경로로 투여하는 것이 가능하다.

다양한 활성 성분이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있으며, 이는 본 발명의 화합물의 네센스 변이-억제 활성을 증대시키거나 상호의존적으로 향상시킬 수 있음을 당업자는 인지할 수 있을 것이다.

본 발명의 방법에 있어서, 활성 성분의 조합물은 (1) 조합된 제형으로 공동-제형화되어, 동시에 투여되거나 전달되거나; (2) 별도의 제형으로 교대로 또는 나란히 전달되거나; (3) 당해분야에 공지된 기타 복합 치료법에 따를 수 있다. 교대 치료법으로 전달되는 경우, 본 발명의 방법은 활성 성분을 연속적으로 예를 들어, 분리된 용액, 에멀션, 혼탁액, 정제, 필 또는 캡슐로 또는 별도의 주사기로의 각각의 주입에 의해 투여하거나 전달하는 것을 포함할 수 있다. 일반적으로 교대 치료법 동안, 유효량의 각 활성 성분이 연속적으로 즉, 일련으로 투여되는 반면, 동시 치료법에서는, 유효량의 2개 이상의 활성 성분이 함께 투여된다. 다양한 순서의 간헐적 복합 치료법이 또한 이용될 수 있다.

G. 유전자 치료법

본 발명의 화합물 또는 기타 네센스 화합물이 유전자 치료법과 함께 이용될 수 있다. 이러한 구체예에서, 유전자는 목적하는 유전자에 특이적인 네센스 변이를 갖는 포유동물 바람직하게는, 사람에 유입되거나 제공될 수 있다. 바람직한 양태에서, 목적하는 유전자는 IGF1, EPO, p53, p19ARF, p21, PTEN, EI 24 및 ApoAI로 구성된 군으로부터 선택된다. 환자 또는 포유동물에서 전장 폴리펩티드의 발현을 수득하기 위해, 이러한 폴리펩티드가 요망되는 경우, 환자 또는 포유동물에 본 발명의 유효량의 화합물 또는 기타 네센스 화합물이 제공될 것이다.

환자 세포로 네센스 변이를 함유하는 핵산(선택적으로 벡터에 함유됨)을 유입시키기 위한 두가지 주요 기법이 있다: 생체내 및 생체외. 생체내 전달에 있어서, 핵산은 일반적으로 폴리펩티드가 요망되는 부위, 즉 공지되어 있는 경우 폴리펩티드 합성 부위 및 폴리펩티드의 생활성이 요망되는 부위(예를 들어, 고형 종양)로 환자에 직접적으로 주입된다. 생체외 처리에 있어서, 환자 세포를 제거하고, 핵산을 이러한 단리된 세포에 유입시키고, 변형된 세포를 환자에 직접적으로 투여하거나, 또는 예를 들어, 환자에 이식되는 다공성 막내에 캡슐화되어 투여된다(예를 들어, U.S. 특허 4,892,538 및 5,283,187 참조). 핵산을 생육가능한 세포로 유입시킬 수 있는 다양한 기법이 존재한다. 기법은 핵산이 실험관내에서 배양 세포로 이동되는지, 또는 의도된 숙주의 세포로 생채내 이동되는지의 여부에 따라 변한다. 핵산을 포유동물 세포로 실험관내 이동시키는데 적합한 기법은, 리포좀의 사용, 일렉트로포레이션, 미세주입, 트랜스덕션, 세포 융합, DEAE-덱스트란, 칼슘 포스페이트 침점 방법 등을 포함한다. 트랜스덕션은 복제 결핍 재조합 바이러스(바람직하게는, 레트로바이러스) 입자를 세포 수용체와 화합시키고, 입자에 함유된 핵산을 세포에 유입시키는 것을 포함한다. 유전자의 생체외 전달을 위해 일반적으로 사용되는 벡터는 레트로바이러스이다.

현재 바람직한 생체내 핵산 이동 기법은 바이러스 또는 비바이러스 벡터(예컨대, 아데노바이러스, 렌티바이러스, 헤르페스 심플렉스 I 바이러스, 또는 아데노-결합된 바이러스(AAV)) 및 지질-기재 시스템(유전자의 지질-매개된 이동에 유용한 지질은 예를 들어, DOTMA, DOPE, 및 DE-Chol이 있다; 예를 들어, 문헌 [Tonkinson et al, Cancer Investigation, 14 (1): 54-65 (1996)] 참조)으로의 트랜스펙션을 포함한다. 유전자 치료법에 사용하기 위한 가장 바람직한 벡터는 바이러스, 가장 바람직하게는, 아데노바이러스, AAV, 렌티바이러스 또는 레트로바이러스이다. 바이러스 벡터 예컨대, 레트로바이러스 벡터는 하나 이상의 전사 프로모터/인핸서 또는 로코스-한정 엘리먼트(들), 또는 기타 수단 예컨대, 교체 스플라이싱, 핵 RNA 엑스포트, 또는 메신저의 번역후 변형에 의한 유전자 발현을 조정하는 기타 엘리먼트를 포함한다. 또한, 바이러스 벡터 예컨대, 레트로바이러스 벡터는 핵산 서열을 포함하며, 이는 폴리펩티드를 엔코딩하는 유전자로 전사되는 경우, 코딩 서열에 작동적으로 연결되며, 번역 개시 서열로서 작동한다. 이러한 벡터 구성물은 또한, 패키징 시그널, 긴 말단 반복부(LTR) 또는 이의 일부, 및 사용된 바이러스에 적합한 파지티브 및 네거티브 스트랜드 프라이머 결합 부위(바이러스 벡터에 이미 존재하지 않는 경우)를 포함한다. 또한, 이러한 벡터는 전형적으로, 이것이 위치하는 숙주세포로부터 폴리펩티드를 분비시키기 위한 시그널 서열을 포함한다. 바람직하게는, 이러한 목적을 위한 시그널 서열은 포유동물 시그널 서열, 가장 바람직하게는, 폴리펩티드에 대한 네거티브 시그널 서열이다. 선택적으로 벡터 작제물은 또한 폴리아데닐화를 유

도하는 시그널, 및 하나 이상의 제한 부위 및 변역 종료 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 벡터는 전형적으로, 5' LTR, tRNA 결합 부위, 패키징 시그널, 이차-스트랜드 DNA 합성 오리진, 및 3' LTR 또는 이의 일부를 포함할 것이다. 비바이러스인 기타 벡터 예컨대, 양이온성 지질, 폴리리신 및 멘드리미가 사용될 수 있다.

일부 상황에서, 표적 세포를 표적화시키는 제제를 갖는 핵산 공급원, 예컨대, 세포-표면 막 단백질 또는 표적 세포에 대해 특이적인 항체, 표적 세포상의 수용체에 대한 리간드 등을 제공하는 것이 바람직하다. 리포좀이 사용되는 경우, 엔도사이토시스와 관련된 세포-표면 박 단백질에 결합하는 단백질이 예를 들어, 특정 세포 유형에 대해 자극적인 캡시드 단백질 또는 이의 단편, 순환시 내부화되는 단백질에 대한 항체, 및 세포내 국소화를 표적으로 하고, 세포내 반감기를 증대시키는 단백질을 표적화시키고/거나 이의 흡수를 촉진하는데 사용될 수 있다. 수용체-매개된 엔도사이토시스 기법이 예를 들어, 문헌 [Wu et al., J.Biol.Chem. 262:4429-4432 (1987); 및 Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:3410-3414 (1990)]에 기술되어 있다. 현재 공지된 유전자 마킹 및 유전자 치료 프로토콜을 검토하는데 있어서는 문헌 [Anderson et al., Science 256:808-813 (1992)]을 참조하시오. 또한, WO 93/25673 및 본원에 인용된 참고 문헌 참조.

적합한 유전자 치료법 및 레트로바이러스 입자 및 구조 단백질을 제조하는 방법은 예를 들어, U.S. 특허 5,681,746; 6,800,604 및 6,800,731에서 찾아볼 수 있다.

본 발명의 이해를 돋기 위해, 하기 실시예가 포함된다. 본 발명에 대한 실험은 물론, 본 발명의 특정하게 제한하기 위해서 제공된 것은 아니며, 당업자의 이해범위내에 있는 본 발명의 현재 공지되었거나 나중에 개발될 이러한 변형이 본원에 기술된 본 발명의 범위 및 이후의 청구범위내에 포함되는 것으로 간주된다.

실시예

본 발명은 하기 비제한적인 실시예를 참조로 하여 더욱 상세히 기술되어 있으며, 하기 실시예는 본 발명을 더욱 충분히 설명하고자 제공된 것이며, 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다. 이러한 실시예는 본 발명의 특정 화합물의 제법, 이들 화합물의 실험관내 및/또는 생체내 심험을 나타낸다. 당업자는, 이러한 실시예에 기술된 기법이 본 발명을 잘 실시할 수 있도록 발명자에 의해 기술된 기법, 및 본 발명의 실시에 바람직한 구성 모드를 나타낸다는 것을 인지할 수 있을 것이다. 그러나, 본 기재의 관점에서 당업자는 기술된 특이적 방법에 많은 변화가 있을 수 있으며, 본 발명의 사상 및 범위로부터 이탈되지 않으면서 유사한 결과를 수득할 수 있음을 인지해야 한다.

실시예 1: 본 발명의 화합물의 제법

A. 피롤의 제조

본 발명의 피롤은 하기와 같이 일반적으로 제조될 수 있다.

3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-]-1H-피롤-3-일]-벤조산 나트륨 염 (화합물 154)의 제조

파트 A. 무수 디메톡시에탄 (76mL) 중의 1-(트리이소프로필실릴)피롤-3-보론산 (Alvarez, A.; Guzman, A.; Ruiz, A.; Velarde, E., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1653-1656의 방법에 따라 제조됨) (6.12g, 22.9mmol)의 용액에 메틸 4-요오도벤조에이트 (96.61g, 25.2mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (0.484g, 0.69mmol) 및 불화세슘(6.96g, 45.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서 17시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(100mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (4 x 25mL)로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피 (5-15% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 2.69g의 메틸 4-(1H-피롤-3-일)-벤조에이트를 백색 고형물로서 수득하였다(58% 수율).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.83 (s, 3H), 6.53 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.66 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 11.11 (br s, 1H).

파트 B. 무수 디옥산 (67mL) 중의 메틸 4-(1H-피롤-3-일)-벤조에이트의 용액에 4-요오도벤조트리플루오라이드 (4.39g, 16.1mmol), 요오드화구리 (0.255g, 1.34mmol), 에틸렌디아민 (81mg, 1.35mmol) 및 인산칼륨 (10.16g, 44.1mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 20시간 동안 환류 하에 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 고형

물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 폐기하였다. 여액을 농축시켜 흑색 고형물을 수득하고, 이를 물 (50mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 20mL)로 추출하였다. 추출물을 물 (2 x 20mL)로 세척하고, 합치고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5-20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 2.00g의 메틸 3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조에이트를 백색 고형물로서 수득하였다(73% 수율).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.93 (s, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.55 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 6.6 Hz).

파트 C. 3차-부탄올 (4mL) 및 물 (16mL) 중의 메틸 3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조에이트 (1.24g, 3.59mmol)의 혼탁액에 수산화나트륨 (0.215g, 5.38mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하여 가열시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 고형물을 여과하고, 물 (3 x 4mL)로 세척하고 건조시켜 0.90g의 표제 생성물을 흑색 고형물로서 수득하였다(71% 수율). MS (ES+): m/z 332.61.

파트 D. 3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산의 나트륨 염의 일부를 1N aq. HCl로 중화시키고, 여과시킨 후, 물로 세척하고 진공 하에 건조시켜 유리 산을 수득하였다: m.p. 224-226 °C. MS (ES+): m/e 332.28 (100). MS (ES-): m/e 330.31 (100).

4-[1-(4-트리플루오로메틸페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산 (화합물 105)의 제조

파트 A. THF 중의 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (10.88g, 30.46mmol, 1eq.) 및 칼륨 3차-부톡사이드(31mL, THF 중의 1M 용액, 30.46mmol, leq.)의 슬러리에 메틸-4-포르밀벤조에이트 (5.0g, 30.46mmol, leq.)를 첨가하였다. 연황색 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혁산을 첨가하고, 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 혁산으로 2회 세척하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 미정제 오일성 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-14% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 3.76g의 백색 오일성 고형물인 메틸 4-비닐벤조에이트 (23.21mmol, 76.2% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.45 (2H, d, J = 9 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 17, 11 Hz), 5.86 (1H, d, J = 17 Hz), 5.37 (1H, d, J = 11 Hz), 3.91 (3H, s).

파트 B. 나트륨 3차-부톡사이드 (3.681g, 38.3mmol, 2.0eq.)를 질소 하에서 무수 DMSO 중에 혼탁시켰다. 이러한 용액에 무수 DMSO 중의 메틸 4-비닐벤조에이트 (3.11g, 19.15mmol, 1.0eq.) 및 토실메틸 이소시아니드(4.86g, 24.89mmol, 1.3eq.)의 용액을 캐뉼라로 통해 옮겼다. 진갈색 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 10% HCl 용액을 첨가하므로써 pH 6으로 조절하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 50mL) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20-40% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 990mg (4.92mmol, 25.7%)의 메틸 4-(1H-페롤-3-일)-벤조에이트를 크림색 고형물로서 수득하였다. MS (ES+): m/e 201.08.

m/e 201.08. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (1H, br s), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9 Hz), 7.20 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.60 (1H, m), 3.91 (3H, s).

파트 C. 무수 1,4-디옥산 (15mL) 중의 메틸 4-(1H-페롤-3-일)-벤조에이트 (402mg, 1.997mmol, 1.0eq.) 및 4-트리플루오로메틸-1-요오도벤젠 (652mg, 2.39mmol, 1.2eq.)의 용액에 요오드화구리(I)(38mg, 0.199mmol, 0.1eq.), 에틸렌 디아민 (13μl, 0.199mmol, 0.1eq.) 및 칼륨 트리포스페이트 (762mg, 1.66mmol, 3.31eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, 질소로 풀러싱시키고, 18시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 에틸 아세테

이트로 세척하였다. 여액을 농축시키고 실리카 젤 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 백색 분말인, 메틸 4-[1-(4-트리플루오로메틸페닐)-1H-파롤-3-일]-벤조에이트 (363.2mg, 1.05mmol, 52.7%)를 수득하였다. MS (ES+): m/e 345.11.

m/e 345.11. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.75 (1H, m), 3.93 (3H, s).

파트 D. 메틸 4-[1-(4-트리플루오로메틸페닐)-1H-파롤-3-일] 벤조에이트 (150mg, 0.434mmol, 1eq.)를 10mL의 75% EtOH/물에 혼탁시켰다. 수산화칼륨 (1M 용액의 $73\mu\text{l}$, 3.0eq.)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 60 °C로 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고 클로로포름 ($2 \times 3\text{mL}$)으로 세척하였다. 수성층을 pH 3으로 산성화시키고, 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 백색 고형물을 고진공 하에서 건조시켜 121mg(0.365mmol, 84.15%)의 표제 생성물을 수득하였다. m.p. 315–317 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (1H, m), 7.90 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.83-7.76 (4H, m), 7.58 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.76 (1H, m). MS (ES+): m/e 332.24 (100). MS (ES-): m/e 330.25 (100).

상기 기술된 절차를 변형하므로써 하기 화합물이 제조될 수 있다.

화합물 6

3-[1-(4-օ)소프로필페닐]-1H-파롤-3-일]-벤조산:

m.p. 210-215 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.37 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2$ Hz), 2.96 (1H, heptet, $J = 7$ Hz), 1.29 (6H, d, $J = 7$ Hz). MS (ES+): m/e 306 (100).

화합물 106

4-[1-(4-օ)소프로필페닐]-1H-파롤-3-일]-벤조산: m.p. 240–243 °C. MS (ES+): m/e 306.35 (100). MS (ES-): m/e 304.26 (100).

화합물 125

3-[1-(4-에틸페닐)-1H-파롤-3-일]-벤조산: m.p. 190–192 °C. MS (ES+): m/e 292.36 (100). MS (ES-): m/e 290.37 (100).

화합물 126

4-[1-(4-메톡시페닐)-1H-파롤-3-일]-벤조산: m.p. 178–180 °C. MS (ES+): m/e 294.26 (100). MS (ES-): m/e 292.26 (100).

화합물 127

4-[1-(3,4-디플루오로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 231-233 °C. MS (ES+): *m/e* 300.27 (100). MS (ES-): *m/e* 298.27 (100).

화합물 128

4-[1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 209-211 °C. MS (ES+): *m/e* 332.34 (100). MS (ES-): *m/e* 330.35 (100).

화합물 129

4-[1-(4-에틸-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 278-280 °C. MS (ES+): *m/e* 292.34 (100). MS (ES-): *m/e* 290.31 (100).

화합물 130

4-(1-페닐-1H-페롤-3-일)-벤조산: m.p. 239-241 °C. MS (ES+): *m/e* 264.27 (100). MS (ES-): *m/e* 262.32 (100).

화합물 131

4-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 318-320 °C. MS (ES+): *m/e* 348.30 (100). MS (ES-): *m/e* 346.33 (100).

화합물 150

4-[1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 202-204 °C. MS (ES+): *m/e* 321.34 (100). MS (ES-): *m/e* 320.33 (100).

화합물 151

4-[1-(2-플루오로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 202-204 °C. MS (ES+): *m/e* 282.3 (100). MS (ES-): *m/e* 280.3 (100).

화합물 152

4-[1-(3-플루오로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 211-213 °C. MS (ES+): *m/e* 282.28 (100). MS (ES-): *m/e* 280.24 (100).

화합물 153

4-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 243-245 °C. MS (ES+): *m/e* 300.35 (100). MS (ES-): *m/e* 298.38 (100).

화합물 155

3-[1-(4-클로로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 211-213 °C. MS (ES+): *m/e* 282.28 (100). MS (ES-): *m/e* 280.24 (100).

화합물 156

3-(1-p-톨릴-1H-페롤-3-일)-벤조산: m.p. 178-181 °C. MS (ES+): *m/e* 278.29 (100). MS (ES-): *m/e* 276.34 (100).

화합물 157

3-(1-m-톨릴-1H-페롤-3-일)-벤조산: m.p. 201-202 °C. MS (ES+): *m/e* 348.32 (100). MS (ES-): *m/e* 346.32 (100).

화합물 158

3-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: MS (ES+): *m/e* 348.32 (100). MS (ES-): *m/e* 346.32 (100).

화합물 159

4-(1-p-톨릴-1H-페롤-3-일)-벤조산: MS (ES+): *m/e* 278.35 (100). MS (ES-): *m/e* 276.37 (100).

화합물 160

4-[1-(2-메톡시-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 200-202 °C. MS (ES+): *m/e* 294.32 (100). MS (ES-): *m/e* 292.36 (100).

화합물 194

4-(1-m-톨릴-1H-페롤-3-일)-벤조산: m.p. 212-213 °C. MS (ES+): *m/e* 278.29 (100). MS (ES-): *m/e* 276.33 (100).

화합물 195

4-(1-o-톨릴-1H-페롤-3-일)-벤조산: m.p. 208-209 °C. MS (ES+): *m/e* 278.30 (100). MS (ES-): *m/e* 276.33 (100).

화합물 196

4-[1-(4-클로로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. >350 °C. MS (ES+): *m/e* 298.25 (100). MS (ES-): *m/e* 296.29 (100).

화합물 197

4-[1-(2-클로로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 200-202 °C. MS (ES+): *m/e* 298.25 (100). MS (ES-): *m/e* 296.30 (100).

화합물 198

3-[1-(2-클로로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 198-200 °C. MS (ES+): *m/e* 298.25 (100). MS (ES-): *m/e* 296.29 (100).

화합물 199

4-[1-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 164-165 °C. MS (ES+): *m/e* 348.24 (100). MS (ES-): *m/e* 346.34 (100).

화합물 200

3-[1-(2-메톡시-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. >350 °C. MS (ES+): *m/e* 294.28 (100). MS (ES-): *m/e* 292.35 (100).

화합물 240

3-(1-o-톨릴-1H-페롤-3-일)-벤조산: m.p. 161-163 °C. MS (ES+): m/e 278.27 (100). MS (ES-): m/e 276.29 (100).

화합물 241

3-[1-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 205-208 °C. MS (ES+): m/e 296.23 (100). MS (ES-): m/e 294.27 (100).

화합물 242

3-[1-(2,5-디플루오로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 193-194 °C. MS (ES+): m/e 300.21 (100). MS (ES-): m/e 298.20 (100).

화합물 243

4-[1-(3-클로로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 199-201 °C. MS (ES+): m/e 298.19 (100). MS (ES-): m/e 296.27 (100).

화합물 244

4-[1-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 264-268 °C. MS (ES+): m/e 296.23 (100). MS (ES-): m/e 294.23 (100).

화합물 245

4-[1-(2,5-디플루오로-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 215-218 °C. MS (ES+): m/e 300.21 (100). MS (ES-): m/e 298.20 (100).

화합물 246

3-[1-(3-벤질옥시-페닐)-1H-페롤-3-일]-벤조산: m.p. 142-144 °C. MS (ES+): m/e 370.28 (100). MS (ES-): m/e 368.26 (100).

화합물 247

3-(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-페롤-3-일)-벤조산: m.p. 177-180 °C. MS (ES+): m/e 308.26 (100). MS (ES-): m/e 306.24 (100).

B. 이미다졸의 제조

본 발명의 이미다졸은 일반적으로 하기와 같이 제조될 수 있다.

3-[4-(4-이소프로필 페닐)-이미다졸-1-일]-벤조산 (화합물 2)의 제조

파트 A. 이황화탄소 (250mL) 중의 이소프로필벤젠 (50g)의 용액을 염화알루미늄(170g)으로 처리하고, 형성된 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드 (33g)를 1mL/분의 유량으로 첨가하고, 형성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 aq. HCl (2N, 400mL)에 붓고, 충을 분리시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 합치고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 생성물인 4-이소프로필아세토페논을 오일 (66g)로서 수득하였다.

파트 B. 에틸 아세테이트 (250mL) 중의 4-이소프로필아세토페논 (65g)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 브롬(65g)을 적가하여 처리하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반한 후, 물 (250mL)을 첨가하여 켄칭시켰다. 상을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화된 aq. NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 합치고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 생성물인, 2-브로모-4'-이소프로필아세토페논 (64g, 66%)을 수득하였다.

파트 C. 2-브로모-4'-이소프로필아세토페논 (2.41g)과 포름아미드(10mL)의 혼합물을 1시간 동안 180 °C로 가열한 후, 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물인, 4-(4-이소프로필-페닐)-1H-이미다졸을 황색 고형물로서 수득하였다(550mg).

파트 D. 디클로로메탄 (15mL) 중의 4-(4-이소프로필-페닐)-1H-이미다졸 (190mg), 3-카르보메톡시-페닐보론산 (360mg) 및 Cu(OAc)₂ (300mg)의 용액을 피리딘 (160mg) 및 4A 분자체 (500mg)로 처리하였다. 혼합물을 공기의 존재 하에 14시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트로 잘 세척하였다. 여액 및 세척액을 합치고, 잔류물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하여 생성물인, 메틸 3-[4-(4-이소프로필-페닐)-이미다졸-1-일]-벤조에이트를 황색 고형물(190mg)로서 수득하였다.

파트 E. 5mL 메탄올-1mL 물 중의 메틸 3-[4-(4-이소프로필-페닐)-이미다졸-1-일]-벤조에이트 (190mg)의 용액을 수산화리튬 수화물 (125mg)로 처리하고, 형성된 혼합물을 1시간 동안 환류 하에 가열하였다. 이 용액을 냉각시키고, 아세트산으로 중화시켰다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시키고, 아세톤으로부터 재결정화시켜 표제 생성물을 백색 고형물(90mg)로서 수득하였다.

m.p. 248-250 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 2.88 (1H, heptet, J = 7 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7 Hz). MS (ES+): m/e 308 (21), 307 (100).

상기 실시예에 기술된 방법을 (적합한 출발 물질을 사용하여) 하기 화합물의 합성에 사용하였다:

화합물 2

3-[1-(4-이소프로필-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-벤조산:

m.p. 225-226 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.94 (1H, br), 8.43 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 2.95 (1H, heptet, J = 7 Hz), 1.22 (6H, d, J = 7 Hz). MS (ES+): m/e 308 (18), 307 (100).

화합물 262

3-(4-페닐-이미다졸-1-일)-벤조산:

m.p. 277-279 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.33 (1H, br), 8.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.19 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.2 2.3, 1.2 Hz), 7.91 (1H, dt, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.89-7.85 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.42-7.35 (2H, m), 7.26-7.20 (1H, m). MS (ES+): m/e 266 (44), 265 (100). MS (ES-): m/e 264 (18), 263 (100).

화합물 263

4-(4-페닐-이미다졸-1-일)-벤조산:

m.p. 263-265 °C. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆): δ 13.11 (1H, br), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89-7.84 (4H, m), 7.42-7.36 (2H, m), 7.27-7.21 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 266 (37), 265 (100). MS (ES-): *m/e* 264 (19), 263 (100).

3-[2-아미노-4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-1-일]벤조산 (화합물 1)의 제조

파트 A. DMF (150mL) 중의 메틸 3-아미노벤조에이트 (4.76g, 31.5mmol) 및 K₂CO₃ (6.21g, 45.0mmol)의 혼탁액에 α-브로모-4-이소프로필아세토페논 (7.23g, 30.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피하여 아미노 케톤인, 메틸 3-{[2-(4-이소프로필페닐)-2-옥소에틸]아미노} 벤조에이트 (2.15g, 23%)를 수득하였다. (ES+): *m/e* 312.

파트 B. 메틸 3-{[2-(4-이소프로필페닐)-2-옥소에틸]아미노} 벤조에이트 (0.62g, 2.0mmol)를 EtOH (15mL) 중의 시안아미드 (1.68g, 40mmol)와 함께 48 시간 동안 환류시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 물로 처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 건조시키고, 크로마토그래피 (실리카겔, 먼저 1:4 에틸 아세테이트-헥산로, 다음에 50:1 디클로로메탄-메탄올)하였다. 이후, 최종 분획 (0.26g)을 THE (10mL) 중의 NaOH (1 N, 3.0mL, 3.0mmol)로 밤새 65 °C로 처리하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 물로 처리하고, HCl (1N)로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 에틸 아세테이트로 철저히 세척하고, 건조시켜 목적하는 생성물인, 3-[2-아미노-4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-1-일]벤조산 (0.13g, 20%)을 LC/MS에 의해 단일 성분으로서 수득하였다. m.p. 279-282 °C (분해).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.27 (d, 6H), 2.87-2.97 (m, 1H), 4.36 (s, br, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 3H), 8.05-8.12 (m, 2H). (ES+): *m/e* 322.

C. 1,3-피라졸의 제조

본 발명의 1,3-피라졸은 하기와 같이 제조될 수 있다.

3-[3-(4-트리플루오로메톡시페닐) 피라졸-1-일]-벤조산 (화합물 95)의 제조

파트 A. 4'-트리플루오로메톡시아세토페논 (1.50g)과 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (8.6mL)의 혼합물을 16시간 동안 115 °C로 가열한 후, 냉각시켰다. 휘발성 성분을 증발시키고, 형성된 갈색 오일을 다음 단계에 직접 사용하였다. 아세트산 (10mL) 중의 상기 물질 (1.90g) 및 히드라진 수화물 (1.14mL)의 용액을 15시간 동안 109 °C로 가열한 후, 냉각시키고, 물 (100mL)에 부었다. 이를 에틸 아세테이트 (2 x 100mL)로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, 합치고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 순수한 생성물인, 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-피라졸을 고형물로서 수득하였다: LC/MS로 측정된 순도 100%.

파트 B. 디메틸포름아미드 (5mL) 중의 3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-피라졸 (250mg), 3-메톡시카르보닐페닐보론산 (540mg) 및 피리딘 (0.18mL)의 용액을 아세트산구리(II)(214mg) 및 분말화된 활성화된 4A 분자체 (0.5g)로 처리하였다. 형성된 혼합물을 16시간 동안 60°C로 가열하고, 냉각시켰다. 반응 혼합물을 1M aq. HCl (300mL)에 붓고, 형성된 혼합물을 유리 마이크로섬유 필터 패드를 통해 여과시켰다. 패드를 에틸 아세테이트로 세척하고, 여액을 증발시켜 생성물인, 메틸 3-[3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-피라졸-1-일]-벤조에이트를 고형물(204mg)로서 수득하였다.

파트 C. 에탄올 (5mL) 중의 메틸 3-[3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-피라졸-1-일]-벤조에이트 (100mg) 및 수산화나트륨 (0.58mL, 1M 수용액)의 용액을 2일 동안 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 증발시키고, 잔류 물질을 1M aq. HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시 키고, 증발시켜 91% 순도(LC/MS에 의함)의 표제 생성물(90mg)을 분말로서 수득하였다. m.p. 191-194 °C.

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆): δ 8.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.44 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.15 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 0.9 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dt, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ES+): m/e 350 (20), 349 (100). MS (ES-): m/e 348 (20), 347 (100).

상기 절차의 약간 변형된 형태를 사용하므로써 하기 화합물이 제조될 수 있다.

화합물 78

3-[3-(3-시아노-페닐)-피라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 164-166 °C. ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.73 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.44 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.69-7.62 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ES+): m/e 291 (20), 290 (100). MS (ES-): m/e 289 (20), 288 (100).

화합물 79

3-(3-페닐-피라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 180-182 °C. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆): δ 8.67 (1H, dd, J = 2.5, 1.4 Hz), 8.43 (1H, m), 8.15 (1H, dt, J = 8.2, 1.1 Hz), 7.94-7.91 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.47-7.32 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ES+): m/e 266 (20), 265 (100). MS (ES-): m/e 264 (20), 263 (100).

화합물 80

3-[3-(4-클로로-페닐)-피라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 230-235 °C. ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.43 (1H, narrow m), 8.16 (1H, dm, J = 8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): m/e 301 (35), 299 (100). MS (ES-): m/e 299 (35), 297 (100).

화합물 81

3-[3-(4-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 210-211 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.41 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.13 (1H, dm, J = 8 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84-7.80 (1H, m), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.78 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (20), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (20), 293 (100).

화합물 82

3-[3-(4-모르폴린-4-일)-페닐]-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 230-235 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (1H, dd, J = 2.6, 1.0 Hz), 8.41 (1H, s), 8.12 (1H, dt, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 2.3, 1.5 Hz), 3.76 (4H, br), 3.19 (4H, br). MS (ES+): *m/e* 351 (20), 350 (100). MS (ES-): *m/e* 349 (20), 348 (100).

화합물 92

3-[3-(4-플루오로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 237-240 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.43 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.14 (1H, ddd, J = 7.0, 2.5, 1.4 Hz), 7.97 (2H, dd, J = 8.8, 5.5 Hz), 7.85 (1H, dt, J = 6.6, 1.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 284 (20), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 93

3-[3-(3-플루오로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 173-174 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.42 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.16 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 1.1 Hz), 7.87 (1H, dt, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.79 (1H, dt, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 10.3, 2.5, 1.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, dt, J = 8.3, 6.1 Hz), 7.19 (1H, ddt, J = 8, 2, 1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ES+): *m/e* 284 (20), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 97

3-[3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 225-227 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.46 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.20-8.14 (3H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 334 (20), 333 (100). MS (ES-): *m/e* 332 (20), 331 (100).

화합물 5

3-[3-(4-օ)소프로필-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 215-216 °C. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.26 (1H, br), 8.65 (1H, d, J = 2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8 Hz), 7.87-7.82 (3H, m), 7.63 (1H, t, J = 8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2 Hz), 2.90 (1H, heptet, J = 7 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7 Hz). MS (ES+): *m/e* 308 (22), 307 (100).

화합물 137

3-(4,5-디하드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 191-192 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.25 (1H, br s), 8.44-8.39 (2H, m), 8.11-8.06 (1H, m), 7.84-7.80 (2H, m), 7.61 (1H, dt, J = 7.9, 4.1 Hz), 7.32-7.22 (3H, m), 2.92-2.87 (2H, m), 2.83-2.78 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 292 (20), 291 (100). MS (ES-): *m/e* 290 (21), 289 (100).

화합물 138

3-(4H-인데노[1,2-c]파라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 249-250 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 13.24 (1H, br), 8.54 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42-7.32 (2H, m), 3.76 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 278 (18), 277 (100). MS (ES-): *m/e* 276 (20), 275 (100).

화합물 139

3-(6-메톡시-4H-인데노[1,2-c]파라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 272-273 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.16 (1H, br), 8.47 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 3.80 (3H, s), 3.72 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 308 (20), 307 (100). MS (ES-): *m/e* 306 (21), 305 (100).

화합물 140

3-(7-메톡시-4H-인데노[1,2-c]페라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 225-227 °C. ^1H

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.25 (1H, br), 8.52 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.11 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 1.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 3.82 (3H, s), 3.67 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 308 (20), 307 (100). MS (ES-): *m/e* 306 (18), 305 (100).

화합물 142

3-(7-메톡시-4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 217-218 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.23 (1H, br), 8.38 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.91-6.84 (2H, m), 3.77 (3H, s), 2.92-2.86 (2H, m), 2.78-2.72 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 322 (20), 321 (100). MS (ES-): *m/e* 320 (21), 319 (100).

화합물 143

3-(8-메톡시-4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 192-193 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.25 (1H, br), 8.43 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 3.80 (3H, s), 2.87-2.82 (2H, m), 2.77-2.72 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 322 (18), 321 (100). MS (ES-): *m/e* 320 (24), 319 (100).

화합물 144

3-(4H-크로메노[4,3-c]페라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 227-228 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.29 (1H, br), 8.49 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 7.4, 1.6 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.26 (1H, dt, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.07-6.96 (2H, m), 5.33 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 294 (17), 293 (100). MS (ES-): *m/e* 292 (18), 291 (100).

화합물 145

4-(8-메톡시-4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 290-292 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.98 (1H, br), 8.45 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Hz), 3.79 (3H, s), 2.86-2.81 (2H, m), 2.78-2.73 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 323 (4), 322 (22), 321 (100). MS (ES-): *m/e* 319 (100).

화합물 147

3-(6-메톡시-4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 232-233 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.25 (1H, br), 8.42 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.81 (3H, s), 2.90-2.85 (2H, m), 2.77-2.72 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 322 (19), 321 (100). MS (ES-): *m/e* 320 (18), 319 (100).

화합물 148

4-(6-메톡시-4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 288-290 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.97 (1H, br), 8.44 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.81 (3H, s), 2.90-2.85 (2H, m), 2.78-2.73 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 323 (3), 322 (20), 321 (100).

화합물 149

4-(7-메톡시-4H-인데노[1,2-c]페라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 304-306 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.95 (1H, br), 8.55 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 3.82 (3H, s), 3.67 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 308 (20), 307 (100).

화합물 161

4-(4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 288-290 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.98 (1H, br), 8.45 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.34-7.26 (3H, m), 2.95-2.90 (2H, m), 2.81-2.76 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 292 (15), 291 (100). MS (ES-): *m/e* 290 (20), 289 (100).

화합물 162

4-(4H-크로메노[4,3-c] 피라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 308-310 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.03 (1H, br), 8.50 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.5, 1.6 Hz), 7.27 (1H, dt, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.05 (1H, dt, J = 7.3, 1.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.34 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 294 (16), 293 (100). MS (ES-): *m/e* 292 (22), 291 (100).

화합물 163

4-(7-메톡시-4,5-디하드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 279-280 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.94 (1H, br), 8.41 (1H, s), 8.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 3.77 (3H, s), 2.92-2.87 (2H, m), 2.79-2.74 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 322 (20), 321 (100). MS (ES-): *m/e* 320 (20), 319 (100).

화합물 169

3-[3-(2-플루오로-페닐)-피라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 166-167 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.73 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.44 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.17 (1H, ddd, J = 8.2, 2.3, 1.1 Hz), 8.06 (1H, dt, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.88 (1H, dt, J = 7.7, 1 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.44-7.27 (3H, m), 6.93 (1H, dd, J = 3.9, 2.8 Hz). MS (ES+): *m/e* 284 (20), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 170

3-(3-p-톨릴-피라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 180-182 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.12 (1H, br), 8.54 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.13 (1H, dt, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.90 (1H, dt, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.5 Hz), 2.34 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 280 (14), 279 (100). MS (ES-): *m/e* 278 (19), 277 (100).

화합물 219

4-[3-(4-메톡시)-페닐]-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 268-270 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.79 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (20), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (23), 293 (100).

화합물 220

3-[3-(3-메톡시)-페닐]-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 179-180 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.67 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.42 (1H, s), 8.15 (1H, dm, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.2, 2.5 Hz), 3.82 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (20), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (20), 293 (100).

화합물 221

4-[3-(3-메톡시)-페닐]-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 200-202 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (4H, s), 7.52 (1H, dd, J = 7.7, 1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 2.6, 1 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.5, 2.6 Hz), 3.82 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (20), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (20), 293 (100).

화합물 222

4-(3-페닐-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 244-245 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (4H, s), 7.96-7.92 (2H, m), 7.48-7.36 (3H, m), 7.11 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 266 (20), 265 (100). MS (ES-): *m/e* 264 (20), 263 (100).

D. 1,4-피라졸의 제조

본 발명의 1,4 피라졸을 하기와 같이 제조하였다.

3-[4-(4-메톡시)-페닐]피라졸-1-일]-벤조산 (화합물 47)의 제조

4 mL 아세트산중의 3-히드라지노벤조산 (300 mg, 1.97 mmol) 및 4-메톡시페닐말론디알데히드 (351 mg, 1.97 mmol) 용액을 20h 동안 110 °C에서 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 용액은 황갈색 침전물을 발생시켰으며, 이를 여과에 의해 모으고, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 분말을 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (429 mg, 1.46 mmol, 74%)을 제공하였다.

m.p. 238-239 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.26 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.76 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (18), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (17), 293 (100).

하기 화합물은 상기와 유사한 공정으로 제조될 수 있다.

화합물 48

3-(4-p-톨릴-피라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 208-209 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.26 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.30 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 280 (18), 279 (100). MS (ES-): *m/e* 278 (17), 277 (100).

화합물 49

3-[4-(4-클로로-페닐)-피라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 253-254 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.28 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz). MS (ES+): *m/e* 301 (35), 300 (19), 299 (100). MS (ES-): *m/e* 299 (40), 298 (17), 297 (100).

화합물 50

4-[4-(4-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 289-290 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.02 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.76 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (16), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (19), 293 (100).

화합물 51

4-(4-p-톨릴-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 298-299 °C. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆): δ 13.02 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.30 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 280 (20), 279 (100). MS (ES-): *m/e* 278 (14), 277 (100).

화합물 52

4-[4-(4-클로로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 300-302 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.03 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 301 (35), 300 (16), 299 (100). MS (ES-): *m/e* 299 (39), 298 (18), 297 (100).

화합물 113

3-(4-페닐-2-일-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 243-245 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.44 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.17 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.90-7.87 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, q, J = 4.4 Hz). MS (ES+): *m/e* 267 (24), 266 (100). MS (ES-): *m/e* 265 (19), 264 (100).

화합물 114

4-(4-페닐-2-일-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 260-262 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (1H, s), 8.61 (1H, dd, J = 5.0, 0.6 Hz), 8.50 (1H, s), 8.10-7.95 (6H, m), 7.40 (1H, dt, J = 6.0, 1.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 267 (29), 266 (100). MS (ES-): *m/e* 265 (18), 264 (100).

화합물 115

3-(4-페리딘-4-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 300-302 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.37 (1H, s), 8.55 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.43 (2H, s), 8.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz). MS (ES+): *m/e* 267 (21), 266 (100). MS (ES-): *m/e* 265 (18), 264 (100).

화합물 116

4-(4-페리딘-4-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. >350 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (1H, s), 8.56 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 6.2 Hz). MS (ES+): *m/e* 267 (30), 266 (100). MS (ES-): *m/e* 265 (17), 264 (100).

화합물 117

3-(4-페리미딘-4-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 297-299 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.95 (1H, br), 9.45 (1H, s), 9.12 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.47 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz), 7.94-7.89 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz). MS (ES+): *m/e* 268 (15), 267 (100). MS (ES-): *m/e* 266 (18), 265 (100).

화합물 118

4-(4-페리미딘-4-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. >350 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (1H, s), 9.13 (1H, dd, J = 4, 1.4 Hz), 8.79 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.51 (1H, s), 8.07 (4H, s), 7.90 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 268 (17), 267 (100). MS (ES-): *m/e* 266 (15), 265 (100).

화합물 119

3-(4-페라진-2-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 310-311 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6): δ 13.31 (1H, br), 9.38 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 2.5, 1.6 Hz), 8.48-8.42 (3H, m), 8.17 (1H, dt, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 6.4, 1.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz). MS (ES+): m/e 268 (13), 267 (100). MS (ES-): m/e 266 (15), 265 (100).

화합물 120

4-(4-페라진-2-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 319-321 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6): δ 13.08 (1H, br), 9.37 (1H, s), 9.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 2.5, 1.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.0 Hz). MS (ES+): m/e 268 (11), 267 (100). MS (ES-): m/e 266 (13), 265 (100).

화합물 121

3-(4-벤족사졸-2-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 331-333 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.31 (1H, br), 9.48 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.46 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.77-7.71 (2H, m), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.42-7.34 (2H, m). MS (ES+): m/e 307 (19), 306 (100). MS (ES-): m/e 305 (22), 304 (100).

화합물 122

3-(4-퀴녹살린-2-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 325-326 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6): δ 13.32 (1H, br), 9.60 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.22 (1H, dt, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.08-8.03 (2H, m), 7.92 (1H, dt, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.87-7.75 (2H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.9 Hz). MS (ES+): m/e 318 (20), 317 (100). MS (ES-): m/e 316 (22), 315 (100).

화합물 123

3-(4-퀴놀린-2-일-페라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 250-252 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, dt, J = 6.7, 1.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, dt, J = 8.2, 1.0 Hz), 7.74 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.54 (1H, dt, J = 7.9, 1.1 Hz). MS (ES+): m/e 317 (37), 316 (100). MS (ES-): m/e 315 (18), 314 (100).

3-[4-(2-플루오로-페닐)파라졸-1-일]-벤조산 (화합물 84)의 제조

파트 A. 인 옥시클로라이드 (3.25 mL, 34.9 mmol)를 함유하는 플라스크를 약 10°C로 냉장시키고, 디메틸포름아미드 (3.25 mL)를 적가하였다. 30분 교반 후, 생성 혼합물을 디메틸포름아미드 (6 mL)중의 2-플루오로페닐아세트산 (1.79 g, 11.6 mmol) 용액으로 적가처리하였다. 이 용액을 70°C로 18h 동안 가열한 후, 냉각시키고 얼음에 부었다. 용융시킨 후, 혼합물을 고체 NaHCO₃로 중화시킨 후, 50% NaOH 수용액으로 염기성이 되게하였다. 1h 교반 후, 혼합물을 디에틸 에테르 (100 mL)로 2회 추출하고, 에테르 추출물을 염수로 세척하고, 혼합하고, 무수성 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고 증발시켜 3-디메틸아미노-2-(2-플루오로페닐)-아크롤레인 (1.72 g, 8.92 mmol, 77%)을 황-갈색 오일로서 제공하였다. TLC R_F 0.30 (에틸 아세테이트).

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (1H, s), 7.29-7.19 (2H, m), 7.14-7.01 (2H, m), 6.91 (1H, s), 2.88 (6H, br). MS (ES+): m/e 216 (18), 195 (23), 194 (100).

파트 B. 아세트산 (8 mL)중의 3-디메틸아미노-2-(2-플루오로페닐)-아크롤레인 (812 mg, 4.20 mmol) 및 3-히드라지노 벤조산 (639 mg, 4.20 mmol) 용액을 110°C로 18h 동안 가열하고 냉각하였다. 생성된 황갈색 침전물을 여과에 의해 모으고, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 생성물을 분말 (833 mg, 2.95 mmol, 70%)로서 제공하였다. m.p. 225-226 °C.

^1H NMR (300 MHz, 아세톤 -d₆): δ 8.90 (1H, dd, J = 1.5, 0.6 Hz), 8.55 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 2.0, 0.6 Hz), 8.18 (1H, ddd, J = 8.1 2.4, 1.1 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 7.9 1.6, 1.0 Hz), 7.90-7.83 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.35-7.20 (3H, m), 1H 결실 . MS (ES+): m/e 285 (2), 284 (18), 283 (100).

이러한 공정은 하기 화합물을 제조하는 데에도 적용될 수 있다.

화합물 85

4-[4-(2-플루오로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 260-261 °C. ^1H NMR (300 MHz, 아세톤 -d₆): δ 8.97 (1H, dd, J = 1.5, 0.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 2.0, 0.6 Hz), 8.15 (2H, d, J = 9.4 Hz), 8.09 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.91-7.85 (1H, m), 7.38-7.23 (3H, m), 1H 결실 . MS (ES-): m/e 282 (20), 281 (100).

화합물 88

3-[4-(3-브로모-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 177-178 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.24 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.5 Hz), 8.00 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.7 Hz), 1H 결실 . MS (ES+): m/e 346 (16), 345 (100), 344 (18), 343 (99). MS (ES-): m/e 344 (16), 343 (92), 342 (18), 341 (100).

화합물 89

4-[4-(3-브로모-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 247-248 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.06 (1H, br), 9.23 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.09-7.98 (5H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.8 Hz). MS (ES+): m/e 346 (14), 345 (100), 344 (15), 343 (90). MS (ES-): m/e 344 (14), 343 (100), 342 (13), 341 (91).

화합물 90

3-(4-m-톨릴-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 181-182 °C. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6): δ 13.28 (1H, br), 9.12 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.24 (1H, s), 8.14 (1H, dt, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz), 7.67-7.51 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.6 Hz), 2.33 (3H, s). MS (ES+): m/e 280 (19), 279 (100). MS (ES-): m/e 278 (20), 277 (100).

화합물 91

4-(4-m-톨릴-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 251-252 °C. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6): δ 13.02 (1H, br), 9.10 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.09-7.99 (4H, m), 7.57-7.50 (2H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.3 Hz), 2.33 (3H, s). MS (ES+): m/e 280 (19), 279 (100). MS (ES-): m/e 278 (21), 277 (100).

화합물 98

3-(4-페닐-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 225-226 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.19 (1H, br s), 9.14 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.26 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 7.3, 1.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.42-7.36 (2H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 266 (16), 265 (100). MS (ES-): *m/e* 264 (13), 263 (100).

화합물 99

4-(4-페닐-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 267-269 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.04 (1H, br s), 9.13 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 266 (19), 265 (100). MS (ES-): *m/e* 264 (13), 263 (100).

화합물 100

3-[4-(4-히드록시-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 282-284 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.12-8.09 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 282 (18), 281 (100). MS (ES-): *m/e* 280 (17), 279 (100).

화합물 101

3-[4-(4-나트로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 274-276 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.01 (1H, br s), 9.39 (1H, s), 8.44 (2H, s), 8.25 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, t, J = 8.0 Hz). MS (ES-): *m/e* 309 (17), 308 (100).

화합물 102

4-[4-(4-나트로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 276-277 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.72 (1H, br s), 9.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.09-7.97 (6H, m). MS (ES-): *m/e* 309 (24), 308 (100).

화합물 103

3-[4-(2,4-디플루오로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 283-285 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.31 (1H, br s), 9.02 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.14 (1H, dt, J = 8.0, 1.0 Hz), 7.94-7.86 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, dt, J = 10.1, 2.6 Hz), 7.17 (1H, dt, J = 8.5, 2.6 Hz). MS (ES+): *m/e* 302 (17), 301 (100). MS (ES-): *m/e* 300 (19), 299 (100).

화합물 104

4-[4-(2,4-디플루오로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 291-293 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.04 (1H, br s), 9.01 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.06 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.02 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.92-7.84 (1H, m), 7.40-7.32 (1H, m), 7.22-7.15 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 302 (21), 301 (100). MS (ES-): *m/e* 300 (21), 299 (100).

화합물 107

3-[4-(4-디플루오로메톡시)-페닐]-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 118-120 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.18 (1H, br s), 9.15 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.26 (1H, s), 8.13 (1H, dt, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.25 (1H, t, J = 74.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz). MS (ES+): *m/e* 332 (20), 331 (100). MS (ES-): *m/e* 330 (20), 329 (100).

화합물 108

3-[4-(4-아미노-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 209-210 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.85 (1H, s), 8.39 (1H, q, J = 2.0 Hz), 8.11-8.06 (1H, m), 8.05 (1H, s), 7.82 (1H, dt, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.58 (2H, d, J = 8.4 Hz). MS (ES+): *m/e* 281 (32), 280 (100). MS (ES-): *m/e* 279 (18), 278 (100).

화합물 109

4-[4-(3-메톡시)-페닐]-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 222-223 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.03 (1H, br s), 9.14 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.34-7.29 (3H, m), 6.85-6.80 (1H, m), 3.80 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (18), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (19), 293 (100).

화합물 110

3-[4-(4-디 메틸아미노-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 224-225 °C.
TLC R_F 0.41 (에틸 아세테이트). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.27 (1H, br s), 8.93 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.11 (1H, ddd, J = 8.2, 2.3, 1.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 2.90 (6H, s). MS (ES+): *m/e* 309 (48), 308 (100). MS (ES-): *m/e* 307 (23), 306 (100).

화합물 111

3-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 264-265 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.12 (1H, br s), 9.04 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.19 (1H, s), 8.10 (1H, ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz), 7.85 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.02 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 310 (18), 309 (100). MS (ES-): *m/e* 308 (22), 307 (100).

화합물 112

3-[4-(3-메톡시-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 157-158 °C. TLC R_F 0.20 (50:50 에틸 아세테이트-헥산). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.27 (1H, br s), 9.15 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 1.2 Hz), 7.86 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33-7.27 (3H, m), 6.80 (1H, dt, J = 6.4, 2.8 Hz), 3.80 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (18), 295 (100). MS (ES-): *m/e* 294 (20), 293 (100).

화합물 205

4-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-파라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 286-288 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.02 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 310 (30), 309 (100). MS (ES-): *m/e* 308 (20), 307 (100).

화합물 206

4-[4-(3-히드록시-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 273-275 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.47 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.66 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz). MS (ES+): *m/e* 282 (10), 281 (100). MS (ES-): *m/e* 280 (20), 279 (100).

화합물 207

3-[4-(3-히드록시-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 272-274 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.45 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.15 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J = 7.7, 1.0 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.20 (2H, m), 7.11 (1H, s), 6.66 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 282 (20), 281 (100). MS (ES-): *m/e* 280 (20), 279 (100).

화합물 208

4-[4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 225-227 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (2H, m), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 350 (20), 349 (100). MS (ES-): *m/e* 348 (20), 347 (100).

화합물 209

3-[4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 166-168 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.28 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 7.7, 0.8 Hz), 7.80 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 350 (30), 349 (100). MS (ES-): *m/e* 348 (20), 347 (100).

화합물 210

3-[4-(3-클로로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 178-180 °C. ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.87 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.7, 1.0 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.0, 0.9 Hz). MS (ES+): *m/e* 301 (60), 299 (100). MS (ES-): *m/e* 299 (30), 297 (100).

화합물 211

4-[4-(3-클로로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 252-255 °C. ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J = 7.7, 1.0 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.0 Hz). MS (ES+): *m/e* 301 (30), 299 (100). MS (ES-): *m/e* 299 (30), 297 (100).

화합물 212

4-[4-(3-플루오로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 261-265 °C. ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (2H, m), 7.46 (1H, m), 7.05 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 284 (20), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 213

3-[4-(3-플루오로-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 228-230 °C. ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.12 (1H, dd, J = 9.1, 2.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 7.7, 0.9 Hz), 7.62 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.05 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 284 (30), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 214

4-[4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 220-222 °C.
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, s), 7.05 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 332 (20), 331 (100). MS (ES-): *m/e* 330 (20), 329 (100).

화합물 215

4-[4-(3-페녹시)-페닐]-피라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 211-213 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.51 (2H, m), 7.39 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.05 (2H, m), 6.85 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 358 (25), 357 (100). MS (ES-): *m/e* 356 (25), 355 (100).

화합물 216

3-[4-(3-페녹시)-페닐]-피라졸-1-일]-벤조산:

m.p. 164-165 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 1.2 Hz), 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 7.7, 0.9 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.56 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.02 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 359 (10), 358 (60), 357 (100). MS (ES-): *m/e* 356 (25), 355 (100).

3-(4,5-디히드로-벤조[e]인다졸-3-일)-벤조산 (화합물 135)의 제조

2-테트랄론 (2.00 mL, 14.7 mmol)과 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (2.10 mL, 15.0 mmol)의 혼합물을 14h 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 중발시키고, 잔류물의 약 반을 아세트산 (10 mL)중에 용해시키고, 3-히드라지노벤조산 (750 mL, 4.93 mmol)으로 처리하였다. 용액을 12h 동안 가열 환류시킨 후, 냉각시키고, 물 (100 mL)에 부었다. 생성 침전물을 여과에 의해 모으고, 물로 세척하고, 고진공하에 증발시켜 표제 화합물 (900 mg, 3.10 mmol, 63%)을 황갈색 고형물로서 제공하였다. m.p. 273-275 °C.

^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.30 (1H, br), 8.15 (1H, s), 8.10 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.95 (1H, dt, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.82 (1H, ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.26-7.22 (2H, m), 7.10 (1H, dt, J = 7.3, 1.2 Hz), 3.05-3.02 (2H, m), 3.00-2.87 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 292 (21), 291 (100). MS (ES-): *m/e* 290 (20), 289 (100).

이러한 공정을 이용하여, 하기 화합물이 제조될 수 있다.

화합물 136

3-(8H-인데노[2,1-c]피라졸-1-일)-벤조산:

m.p. 241-243 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88 (1H, dt, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 7.9, 0.9 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 7.6, 1.1 Hz), 4.21 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 278 (19), 277 (100). MS (ES-): *m/e* 276 (19), 275 (100).

화합물 141

3-(4,5-디히드로-벤조[e]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 233-234 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.22 (1H, br), 8.99 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (1H, dt, J = 7.9, 1.0 Hz), 3.00-2.95 (2H, m), 2.89-2.84 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 292 (18), 291 (100). MS (ES-): *m/e* 290 (19), 289 (100).

화합물 146

3-(8H-인데노[2,1-c]파라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 246-248 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 13.24 (1H, br), 8.75 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 278 (18), 277 (100). MS (ES-): *m/e* 276 (21), 275 (100).

화합물 183

3-(6-디플루오로메톡시)-4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 235-

237 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.27 (1H, br), 8.47 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.09 (1H, *ddd*, J = 8.2, 2.3, 1.2 Hz), 7.84 (1H, *dt*, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.75 (1H, *dd*, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.22 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.15 (1H, *dd*, J = 8.2, 0.9 Hz), 2.96-2.90 (2H, m), 2.82-2.77 (2H, m). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -81.44 (2F, d, J = 74.1 Hz). MS (ES+): *m/e* 358 (18), 357 (100). MS (ES-): *m/e* 356 (23), 355 (100).

화합물 184

3-(5-메톡시)-4H-인데노[1,2-c]파라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 277-278 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.24 (1H, br), 8.53 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.10 (1H, *dd*, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8 Hz), 7.03-6.97 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.62 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 308 (24), 307 (100). MS (ES-): *m/e* 306 (19), 305 (100).

화합물 185

3-(5-디플루오로메톡시)-4H-인데노[1,2-c]피라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 240-241

°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.27 (1H, br), 8.60 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.13 (1H, ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz), 7.84 (1H, dt, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 0.6 Hz), 3.77 (2H, s). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -81.57 (2F, d, J = 74.1 Hz). MS (ES+): *m/e* 344 (23), 343 (100). MS (ES-): *m/e* 342 (21), 341 (100).

화합물 186

4-(6-디플루오로메톡시)-4,5-디히드로-벤조[g]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 282-

283 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.00 (1H, br), 8.48 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.6, 0.9 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, t, J = 74.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 2.96-2.91 (2H, m), 2.83-2.77 (2H, m). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -81.48 (2F, d, J = 74.2 Hz). MS (ES+): *m/e* 358 (17), 357 (100). MS (ES-): *m/e* 356 (23), 355 (100).

화합물 187

4-(5-메톡시)-4H-인데노[1,2-c]피라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 311-313 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.97 (1H, br), 8.54 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43-7.35 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.63 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 308 (19), 307 (100). MS (ES-): *m/e* 306 (22), 305 (100).

화합물 188

4-(5-디플루오로메톡시)-4H-인데노[1,2-c]피라졸-2-일)-벤조산:

m.p. 277-278

°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.00 (1H, br), 8.60 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 9.4 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, t, J = 74.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.77 (2H, s). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -81.60 (2F, d, J = 74.0 Hz). MS (ES+): *m/e* 345 (13), 344 (33), 343 (100). MS (ES-): *m/e* 342 (22), 341 (100).

화합물 253

3-(8-메톡시)-4,5-디히드로-벤조[e]인다졸-2-일)-벤조산:

m.p. 239-241 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.06 (1H, ddd, J = 8.0, 2.3, 0.9 Hz), 7.82 (1H, dt, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.9 Hz), 3.77 (3H, s), 2.93-2.80 (4H, m). MS (ES+): m/e 322 (21), 321 (100). MS (ES-): m/e 320 (23), 319 (100).

화합물 254

3-(8-메톡시-4,5-디히드로-벤조[e]인다졸-3-일)-벤조산:

m.p. 269-271 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (1H, s), 8.09 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.94 (1H, dt, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.81 (1H, ddd, J = 8.2, 2.3, 1.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.5, 2.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.05-2.99 (2H, m), 2.91-2.85 (2H, m). MS (ES+): m/e 322 (23), 321 (100). MS (ES-): m/e 320 (21), 319 (100).

E. 3,1-피라졸의 제조

본 발명의 3,1-피라졸은 하기와 같이 제조될 수 있다.

3-[1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일]-벤조산 (화합물 124)의 제조

파트 A. 3-아세틸벤조니트릴 (40.0 g, 276 mmol)과 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (321 mL)의 혼합물을 교반시키면서 100°C로 72h 동안 가열하였다. 휘발 물질을 중류시키고, 조생성물 (55 g)을 아세트산 (250 mL)에 용해시켰다. 히드라진 히드레이트 (42.6 mL)를 첨가하고, 혼합물을 100°C로 36h 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (500 mL)에 부었다. 이를 1M 수성 HCl (1 L) 및 포화된 수성 염수 (250 mL)로 세척하였다. 수성상을 차례로 에틸 아세테이트 (3 x 500 mL)로 재추출하고, 추출물을 혼합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시ки고 증발시켰다. 잔류물을 여과하여 생성물 3-(1H-피라졸-3-일)-벤조니트릴을 오렌지색 고형물로서 제공하고 (45.0 g), 이는 HPLC 분석 결과 88% 순도를 가졌다.

파트 B. 테트라히드로푸란 (50 mL)중의 4-디플루오로메톡시-1-요오도벤젠 (1.50 g, 5.56 mmol) 및 트리이소프로필보레이트 (2.06 mL, 8.89 mmol) 용액을 -78 °C로 냉각시키고, n-부틸리튬 (9.8 mL, 헥산중의 1.6 M 용액, 6.11 mmol)을 교반하면서 적가하였다. 20분 후, 냉각조를 제거하고, 용액을 실온으로 가온시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류 물질은 1M 수성 HCl (100 mL)중에 용해시켰다. 이를 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. HPLC의 분석 결과 생성물 즉, 4-디플루오로메톡시벤젠보론산 (1.02 g)은 다음 단계에 사용하기에 충분한 순도를 나타내었다.

파트 C. 디메틸포름아미드 (20 mL)중의 3-(1H-피라졸-3-일)-벤조니트릴 (400 mg, 2.36 mmol) 및 4-디플루오로메톡시벤젠보론산 (1.02 g, 5.44 mmol) 용액을 구리 (II) 아세테이트 (472 mg), 피리딘 (0.36 mL)으로 처리하고, 분말화시키고, 4 Å 분자체로 활성화시켰다 (1 g). 생성 혼합물을 35°C로 3h 동안 가열시키고, 냉각시키고, 부분적으로 증발시켰다. 잔류물을 1M 수성 HCl 및 에틸 아세테이트 (각각 200 mL)로 나누고, 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄으로 건조시키고, 여과시ки고 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:1 CH₂Cl₂-헥산)로 분리하여 3-[1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일]-벤조니트릴 (200 mg, 23%)을 제공하였다.

파트 D. 아세트산 (5 mL)중의 3-[1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-1H-피라졸-3-일]-벤조니트릴 (100 mg) 및 진한 수성 HCl (5 mL)의 용액을 16h 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 물 (100 mL)에 부었다. 이를 에틸 아세테이트

로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 1:25:74 아세트산-CH₂Cl₂-헥산)로 분리하여 증발 후 표제 생성물(12 mg, 11%)을 분말(m.p. 182-183 °C)로서 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, ¹세탄-d₆): δ 11.35 (1H, br s), 8.64 (1H, dt, J = 1.6, 0.5 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 2.6, 1.4 Hz), 8.22 (1H, ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz), 8.06-7.99 (3H, m), 7.60 (1H, t, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.07 (1H, t, J = 74.0 Hz). MS (ES+): *m/e* 332 (20), 331 (100). MS (ES-): *m/e* 330 (20), 329 (100).

이러한 공정은 하기 화합물을 제조하는데 약간만 변형되어 이용될 수 있다.

화합물 86

3-[1-(2-플루오로-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 157-158 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.46 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.28 (1H, t, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, dt, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.93-7.86 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53-7.34 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ES+): *m/e* 284 (20), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 57

3-(1-페닐-1H-파라졸-3-일)-벤조니트릴: m.p. 78-80 °C. MS (ES+): *m/e* 246 (100).

화합물 58

3-[1-(4-메톡시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조니트릴: m.p. 110-112 °C. MS (ES+): *m/e* 276 (100).

화합물 59

3-[1-(3-메톡시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조니트릴: m.p. 100-101 °C. MS (ES+): *m/e* 276 (100).

화합물 60

3-(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-파라졸-3-일)-벤조니트릴: m.p. 144-147 °C. MS (ES+): *m/e* 290 (100).

화합물 61

3-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조니트릴: m.p. 83-84 °C. MS (ES+): *m/e* 330 (100).

화합물 62

3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조니트릴: m.p. 70-74 °C. MS (ES+): *m/e* 314 (100).

화합물 63

3-[1-(3,4-디플루오로-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조니트릴: m.p. 142-145 °C. MS (ES+): *m/e* 282 (100).

화합물 64

3-[3-(3-시아노-페닐)-파라졸-1-일]-벤조산 메틸 에스테르: m.p. 143-145 °C. MS (ES+): *m/e* 304 (100).

화합물 65

3-(1-페닐-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

m.p. 202-204 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.47 (1H, t, *J* = 1.7 Hz), 8.14 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.93 (1H, t, *J* = 1.5 Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 7.57 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.54-7.48 (1H, m), 7.32 (1H, tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 266 (20), 265 (100). MS (ES-): *m/e* 264 (20), 263 (100).

화합물 74

3-[1-(4-히드록시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 228-230 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (1H, s), 8.44 (1H, t, *J* = 1.7 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.10 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.88 (1H, dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.0 Hz). MS (ES+): *m/e* 282 (20), 281 (100). MS (ES-): *m/e* 280 (20), 279 (100).

화합물 75

3-[1-(3-히드록시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 178-190 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.80 (1H, s), 8.51 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.48 (1H, s), 8.12 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.57 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.36-7.25 (3H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.70 (1H, dt, *J* = 6.9, 2.2 Hz). MS (ES+): *m/e* 282 (20), 281 (100). MS (ES-): *m/e* 280 (20), 279 (100).

화합물 66

3-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 171-174 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63 (1H, t, *J* = 2.6 Hz), 8.48 (1H, m), 8.15 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.04 (2H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.15 (1H, t, *J* = 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 350 (20), 349 (100). MS (ES-): *m/e* 348 (20), 347 (100).

화합물 67

3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 225-227 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.50 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.20-8.17 (3H, m), 7.94 (1H, dt, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): m/e 334 (20), 333 (100). MS (ES-): m/e 332 (20), 331 (100).

화합물 68

3-[1-(3,4-디플루오로-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 240-244 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 8.2, 1.5 Hz), 8.05 (1H, ddd, J = 12.1, 7.1, 2.6 Hz), 7.92 (1H, dt, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.84-7.78 (1H, m), 7.66-7.55 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): m/e 302 (20), 301 (100). MS (ES-): m/e 300 (20), 299 (100).

화합물 69**

1,3-비스(3-카르복시페닐)-1H-파라졸:

m.p. >300 °C. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆): δ 8.71 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.48 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.93-7.85 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ES+): m/e 310 (20), 309 (100). MS (ES-): m/e 308 (20), 307 (100).

화합물 76

3-[1-(4-페록시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 160-161 °C. ¹H

NMR (300 MHz, 아세톤 -d₆): δ 11.40 (1H, br s), 8.63 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7 Hz), 7.86 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.87 (3H, s). MS (ES+): m/e 296 (20), 295 (100). MS (ES-): m/e 294 (20), 293 (100).

화합물 77

3-[1-(3-페록시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 153-154 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (1H, dd, J = 2.5, 1.5 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.60-7.38 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 1.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.83 (3H, s). MS (ES+): m/e 296 (20), 295 (100). MS (ES-): m/e 294 (20), 293 (100).

화합물 87

3-(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

m.p. 210-215 °C. ¹H

NMR (300 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.61 (1H, dt, J = 1.7, 0.5 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.21 (1H, ddd, J = 7.7, 1.7, 1.1 Hz), 8.02 (1H, dt, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.59 (1H, dt, J = 7.7, 0.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.11 (2H, s). MS (ES+): m/e 310 (20), 309 (100). MS (ES-): m/e 308 (10), 307 (100).

화합물 96

3-[1-(4-플루오로-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 245-246 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.98-7.88 (3H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.36 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): m/e 284 (20), 283 (100). MS (ES-): m/e 282 (20), 281 (100).

화합물 4

3-[1-(4-օ)소프로필-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 8.62 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2 Hz), 2.97 (1H, 헵테트, J = 7 Hz), 1.27 (6H, d, J = 7 Hz). MS (ES+): m/e 308 (22), 307 (100).

하기 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같이 3-(카르보메톡시페닐)-1H-파라졸과 아릴 요오다이드 시제의 구리 요오다이드-촉매된 가교 이어서, 메틸 에스테르의 가수분해에 의해 제조될 수 있다:

화합물 160

4-[1-(3-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 190-191 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.99 (1H, br), 8.63 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53-7.48 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.90 (1H, ddd, J = 8, 2.2, 1.2 Hz), 3.84 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 296 (21), 295 (100).

화합물 164

3-[1-(3-디메틸아미노-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 180-183 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.44 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.13 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.90 (1H, dt, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, s), 7.16-7.13 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.68-6.64 (1H, m), 2.97 (6H, s). MS (ES+): *m/e* 309 (20), 308 (100). MS (ES-): *m/e* 307 (15), 306 (100).

화합물 165

3-[1-(3-브로모-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 180-183 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.68 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (1H, s), 8.18-8.15 (2H, m), 7.98-7.90 (2H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54-7.44 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 345 (100), 343 (95). MS (ES-): *m/e* 343 (98), 341 (100).

화합물 166

3-(1-p-톨릴-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

m.p. 192-193 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (1H, t, J = 2 Hz), 8.13 (1H, dm, J = 7.7 Hz), 7.90 (1H, dm, J = 8.0 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.5 Hz), 2.34 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 280 (20), 279 (100). MS (ES-): *m/e* 278 (20), 277 (100).

화합물 167

3-(1-m-톨릴-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

m.p. 162-164 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (1H, t, J = 2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.76 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.5 Hz), 2.40 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 280 (23), 279 (100). MS (ES-): *m/e* 278 (20), 277 (100).

화합물 168

3-[1-(4-나트로-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 280-281 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.52 (1H, s), 8.39 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.22 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, t, J = 8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 311 (30), 310 (100). MS (ES-): *m/e* 309 (20), 308 (100).

화합물 175

3-[1-(3-벤질옥시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 152-153 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.47 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.15 (1H, dt, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.91 (1H, dt, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.60-7.30 (9H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.7, 2.2 Hz), 5.20 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 372 (25), 371 (100). MS (ES-): *m/e* 370 (20), 369 (100).

화합물 176

3-[1-(4-벤질옥시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 210-212 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.45 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.12 (1H, dt, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.89 (1H, dt, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.82 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.49-7.30 (5H, m), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 5.15 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 372 (20), 371 (100). MS (ES-): *m/e* 370 (25), 369 (100).

화합물 217

4-[1-(4-메톡시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 252-253 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.79 (3H, s). MS (ES+): m/e 296 (20), 295 (100). MS (ES-): m/e 294 (20), 293 (100).

화합물 218

4-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 214-215

°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.66 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.06-8.01 (6H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ES+): m/e 350 (20), 349 (100). MS (ES-): m/e 348 (20), 347 (100).

화합물 255

3-[1-(4-아세틸-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 215-216 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.99 (1H, br), 8.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.50 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.17 (1H, dt, J = 8.2, 1.5 Hz), 8.10 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.07 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.93 (1H, dt, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.60 (3H, s). MS (ES+): m/e 308 (19), 307 (100). MS (ES-): m/e 306 (20), 305 (100).

화합물 256

4-[1-(4-아세틸-페닐)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 278-279 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.00 (1H, br), 8.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.08 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.60 (3H, s). MS (ES+): m/e 308 (23), 307 (100). MS (ES-): m/e 306 (20), 305 (100).

화합물 257

4-[1-(1H-인돌-5-일)-1H-파라졸-3-일]-벤조산:

m.p. 281-282 °C. ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.90 (1H, br), 11.27 (1H, br), 8.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.03-8.00 (1H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, t, J = 2.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.52-6.49 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 305 (19), 304 (100). MS (ES-): *m/e* 303 (22), 302 (100).

화합물 258

3-(1-티오펜-2-일-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

'm.p. 198-199 °C. ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.12 (1H, br), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 3.8, 1.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 5.2, 3.8 Hz). MS (ES+): *m/e* 273 (8), 272 (21), 271 (100). MS (ES-): *m/e* 271 (6), 270 (16), 269 (100).

화합물 259

4-(1-티오펜-2-일-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

m.p. 200-202 °C. ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.97 (1H, br), 8.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 3.8, 1.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 5.6, 1.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 5.6, 3.8 Hz). MS (ES+): *m/e* 273 (5), 272 (15), 271 (100). MS (ES-): *m/e* 271 (5), 270 (16), 269 (100).

화합물 260

3-(1-파리딘-3-일-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

m.p. 235-236 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.12 (1H, br), 9.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 4.7, 1.2 Hz), 8.49 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.31 (1H, ddd, J = 8.5, 2.6, 1.5 Hz), 8.17 (1H, dt, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.93 (1H, dt, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, ddd, J = 8.2, 4.7, 0.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ES+): *m/e* 267 (34), 266 (100). MS (ES-): *m/e* 265 (17), 264 (100).

화합물 261

4-(1-파리딘-3-일-1H-파라졸-3-일)-벤조산:

m.p. 280-282 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.99 (1H, br), 9.21 (1H, br), 8.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.56 (1H, br), 8.32 (1H, br d, J = 9.0 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.55 (1H, br m), 7.21 (2H, d, J = 2.6 Hz). MS (ES+): *m/e* 267 (30), 266 (100). MS (ES-): *m/e* 265 (20), 264 (100).

F. 4.1-피라졸의 제조

본 발명의 4,1-피라졸은 하기와 같이 제조될 수 있다.

6-[1-(4-메톡시-페닐)-1H-피라졸-4-일]페리딘-2-카르복실산 (화합물 53)의 제조

아세트산 (5 mL)중의 6-(디포르밀메틸)-페리딘-2-카르복실산 (315 mg, 1.63 mmol), 4-메톡시페닐히드라진 히드로클로라이드 (285 mg, 1.63 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (134 mg, 1.63 mmol) 용액을 110°C로 18h 동안 가열하였다. 냉각 시킨 후, 용액을 여과하였다. 고체 생성물을 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 생성물 (294 mg, 0.99 mmol, 61%)을 베이지색 분말로서 제공하였다.

m.p. 122-123 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 4.7 Hz), 7.86 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 3.80 (3H, s), 1H 결실 . MS (ES+): *m/e* 297 (18), 296 (100). MS (ES-): *m/e* 295 (14), 294 (100).

상기 공정을 약간 변화시켜 하기 화합물을 제조할 수 있다.

화합물 54

6-[1-(4-클로로-페닐)-1H-피라졸-4-일]-페리딘-2-카르복실산:

m.p. 194-196 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.01-7.86 (5H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 1H 결실 . MS (ES+): *m/e* 302 (36), 301 (16), 300 (100). MS (ES-): *m/e* 300 (36), 299 (16), 298 (100).

화합물 55

3-[1-(4-메톡시-페닐)-1H-피라졸-4-일]-4-니트로-벤조산:

m.p. 249-250 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.68 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.02 (2H, s), 7.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.79 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 3.79 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 341 (20), 340 (100). MS (ES-): *m/e* 339 (21), 338 (100).

화합물 56

3-[1-(4-클로로-페닐)-1H-피라졸-4-일]-4-니트로-벤조산:

m.p. 270-271 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.70 (1H, br s), 8.96 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.03 (2H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz). MS (ES⁺): m/e 346 (37), 345 (14), 344 (100). MS (ES⁻): m/e 344 (42), 343 (15), 342 (100).

3-[1-(4-클로로-페닐)-1H-피라졸-4-일]-벤조산 (화합물 83)의 제조

파트 A. 아세트산 (25 mL)중의 4-클로로페닐히드라진 히드로클로라이드 (2.02 g, 11.3 mmol), 1,1,3,3-테트라메톡시프로판 (2.00 mL, 12.1 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (1.00 g, 12.2 mmol) 용액을 밤새 완만하게 가열 환류시켰다. 이 용액을 냉각하고, 물 (125 mL)에 부었다. 고체 나트륨 비카르보네이트를 혼합물의 pH가 약간 염기성을 떨 때까지 나누어서 첨가하였다. 그 후, 이를 에틸 아세테이트 (125 mL)로 2회 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, 혼합시키고, 무수성 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켜, 두 크롭 (1.13g + 0.24 g, 7.65 mmol, 68%)의 1-(4-클로로페닐)피라졸을 제공하였다. m.p. 50-53 °C. TLC R_F 0.19 (10:90 에틸 아세테이트-헥산).

m.p. 50-53 °C.

TLC R_F 0.19 (10:90 에틸 아세테이트-헥산). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 2.4, 1.8 Hz). MS (ES⁺): m/e 182 (3), 181 (34), 180 (6), 179 (100).

파트 B. 아세트산 (10 mL)중의 1-(4-클로로페닐)피라졸 (834 mg, 4.67 mmol) 용액을 브롬 (0.26 mL, 5.08 mmol)으로 처리하였다. 18h 교반시킨 후, 용액을 40 mL 물로 희석하고, 브롬 색이 흐려질 때 까지 포화된 NaHSO₃ 수용액을 첨가하였다. 그 후, 고체 중탄산나트륨을 중성 pH가 수득될 때 까지 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 처리하고, 추출물을 염수로 세척하고, 혼합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 고체 잔류물을 시클로헥산으로부터 재결정화시켜 순수한 생성물인 4-브로모-1-(4-클로로페닐)-피라졸 (797 mg, 3.10 mmol, 66%)을 제공하였다.

m.p. 75-76 °C (시클로헥산). ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.57 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 9.0 Hz). MS (ES⁺): m/e 261 (26), 259 (100), 257 (77).

파트 C. 디메톡시에탄 (25 mL)중의 4-브로모-1-(4-클로로페닐)-피라졸 (422 mg, 1.64 mmol), 3-카르복시벤젠보론산 (326 mg, 1.96 mmol), 팔라듐 아세테이트 (20 mg, 0.089 mmol), 트리페닐포스핀 (93 mg, 0.355 mmol) 및 Na₂CO₃ 수용액 (2.50 mL, 2.0 M, 5.00 mmol)을 진공 펌핑/질소 퍼징으로 3회 탈기시켰다. 그 후, 용액을 18h 동안 가열 환류시켰다. 생성된 흑색 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 120 mL HCl (0.5 N)에 부었다. 이를 에틸 아세테이트 (2 x 120 mL)로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, 혼합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 부분적으로 증발시켰다. 소량 (50 mg)의 고체 생성물을 여과에 의해 모았으며, 이는 분광계 분석 결과 순수한 표제 생성물이다.

m.p. 205-206 °C. ¹H NMR (300 MHz, 아세톤 -d₆): δ

9.03 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.26 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.97-7.87 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.2 Hz), 1H 결실 . MS (ES⁺): m/e 302 (4), 301 (31), 300 (19), 299 (100). MS (ES⁻): m/e 300 (2), 299 (31), 298 (23), 297 (100).

상기 공정을 약간 변형시켜 하기 화합물을 제조할 수 있다.

화합물 97

3-[1-(4-메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 223-225 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.07 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.82 (2H, d, J = 9.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.9 Hz), 3.79 (3H, s). MS (ES+): m/e 296 (19), 295 (100). MS (ES-): m/e 294 (17), 293 (100).

화합물 133

3-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 213-215

¹C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.99 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.53 (3H, m). MS (ES+): m/e 350 (20), 349 (100). MS (ES-): m/e 348 (20), 347 (100).

화합물 134

4-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 246-248

¹C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.9 Hz). MS (ES+): m/e 350 (20), 349 (100). MS (ES-): m/e 348 (20), 347 (100).

화합물 171

4-[1-(3-메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 211-212 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (3H, m), 6.90 (1H, m), 3.84 (3H, s). MS (ES+): m/e 297 (5), 296 (45), 295 (100). MS (ES-): m/e 294 (20), 293 (100).

화합물 172

3-[1-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 179-181

^oC. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.80 (3H, m), 7.55 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.12 (1H, m). MS (ES+): m/e 332 (60), 331 (100). MS (ES-): m/e 330 (20), 329 (100).

화합물 173

4-[1-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 255-257

^oC. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.20 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.77 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.14 (1H, m). MS (ES+): m/e 333 (10), 332 (60), 331 (100). MS (ES-): m/e 330 (20), 329 (100).

화합물 174

3-[1-(3-메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 156-157 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (1H, s), 8.27 (2H, s, 중복), 7.96 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.4, 1.1 Hz), 7.50 (3H, m), 7.43 (1H, m), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 3.83 (3H, s). MS (ES+): m/e 296 (20), 295 (100). MS (ES-): m/e 294 (20), 293 (100).

화합물 177

3-(1-p-톨릴-1H-파라졸-4-일)-벤조산:

m.p. 229-231 °C. ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (1H, s), 8.25 (2H, s, 중복), 7.94 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.78 (3H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 2.33 (3H, s). MS (ES+): m/e 280 (20), 279 (100). MS (ES-): m/e 278 (20), 277 (100).

화합물 178

4-(1-p-톨릴-1H-파라졸-4-일)-벤조산:

m.p. 280-282 °C. ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 2.33 (3H, s). MS (ES+): m/e 280 (20), 279 (100). MS (ES-): m/e 278 (20), 277 (100).

화합물 179

3-[1-(2,4-디플루오로-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 200-202 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.32 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.87 (3H, m), 7.58 (2H, m), 7.28 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 302 (20), 301 (100). MS (ES-): *m/e* 300 (20), 299 (100).

화합물 180

4-[1-(2,4-디플루오로-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 258-260 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.36 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, m), 7.29 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 302 (20), 301 (100). MS (ES-): *m/e* 300 (20), 299 (100).

화합물 181

3-[1-(4-플루오로-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 235-237 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.94 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.36 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 284 (40), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 182

4-[1-(4-플루오로-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 266-268 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, m), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 284 (40), 283 (100). MS (ES-): *m/e* 282 (20), 281 (100).

화합물 223

3-[1-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 143-145

[°]C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.03 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 1.0 Hz), 7.65 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz). MS (ES+): *m/e* 350 (30), 349 (100). MS (ES-): *m/e* 348 (20), 347 (100).

화합물 224

4-[1-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 230-231

[°]C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.33 (1H, m), 6.98 (1H, m). MS (ES+): *m/e* 350 (30), 349 (100). MS (ES-): *m/e* 348 (20), 347 (100).

화합물 225

3-[1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p.

201-203 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.36 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28 (4H, t, J = 1.2 Hz). MS (ES+): *m/e* 324 (20), 323 (100). MS (ES-): *m/e* 322 (20), 321 (100).

화합물 226

4-[1-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p.

238-240 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28 (4H, t, J = 1.9 Hz). MS (ES+): *m/e* 324 (20), 323 (100). MS (ES-): *m/e* 322 (20), 321 (100).

화합물 227

4-(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1H-파라졸-4-일)-벤조산:

m.p. 266-268 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.09 (2H, s). MS (ES+): m/e 310 (20), 309 (100). MS (ES-): m/e 308 (15), 307 (70), 242 (100).

화합물 228

3-[1-(4-օ)소프로필-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 212-215 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.06 (1H, s), 8.25 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.24 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 7.1, 1.1 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 2.91 (1H, 헬페트, J = 6.9 Hz), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz). MS (ES+): m/e 308 (20), 307 (100). MS (ES-): m/e 306 (20), 305 (100).

화합물 229

4-[1-(4-օ)소프로필-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 215-218 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 2.93 (1H, heptet, J = 6.9 Hz), 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz). MS (ES+): m/e 308 (20), 307 (100). MS (ES-): m/e 306 (20), 305 (100).

화합물 230

3-[1-(3-클로로-4-메틸-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 209-211

°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.93 (3H, m), 7.85 (2H, m), 7.58 (2H, m), 2.31 (3H, s). MS (ES+): m/e 315 (30), 313 (100). MS (ES-): m/e 313 (30), 311 (100), 277 (10).

화합물 231

4-[1-(3-클로로-4-메틸-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 285-288

[°]C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.34 (3H, s). MS (ES+): m/e 315 (30), 313 (100). MS (ES-): m/e 313 (30), 311 (100).

화합물 232

3-[1-(3,4-디클로로-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 135-138 [°]C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.24 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.93 (2H, m), 7.80 (2H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz). MS (ES+): m/e 337 (10), 335 (60), 333 (100). MS (ES-): m/e 335 (10), 333 (60), 331 (100).

화합물 233

4-[1-(3,4-디클로로-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 286-289 [°]C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.95 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.90 (1H, m), 7.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.80 (1H, s). MS (ES+): m/e 337 (10), 335 (50), 333 (100). MS (ES-): m/e 335 (10), 333 (60), 331 (100).

화합물 234

4-[1-(4-클로로-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 259-261 [°]C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS (ES+): m/e 301 (30), 299 (100). MS (ES-): m/e 299 (30), 297 (100).

화합물 235

3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 218-220 [°]C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.53 (1H, m). MS (ES+): m/e 334 (20), 333 (100). MS (ES-): m/e 332 (20), 331 (100).

화합물 236

4-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 271-273 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.28 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.96 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.89 (4H, m). MS (ES+): m/e 334 (20), 333 (100). MS (ES-): m/e 332 (20), 331 (100), 287 (10).

화합물 237

3-[1-(3,4-디 메틸-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 196-197 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.2, 1.1 Hz), 7.72 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.49 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.29 (3H, s), 2.23 (3H, s). MS (ES+): m/e 294 (20), 293 (100). MS (ES-): m/e 292 (20), 291 (100).

화합물 238

4-[1-(3,4-디 메틸-페닐)-1H-파라졸-4-일]-벤조산:

m.p. 254-256 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.05 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.88 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.68 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.28 (3H, s), 2.23 (3H, s). MS (ES+): m/e 294 (20), 293 (100). MS (ES-): m/e 292 (20), 291 (100), 247 (10).

화합물 239

3-(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1H-파라졸-4-일)-벤조산:

m.p. 221-223 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.22 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.53-7.48 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.09 (2H, s). MS (ES+): m/e 310 (20), 309 (100). MS (ES-): m/e 308 (20), 307 (100).

G. 1,2,4-트리아졸의 제조

3-[1-(4-페닐)-1H-파라졸-4-일]-[1,2,4J트리아졸-3-일]-벤조산 (화합물 12)의 제조

파트 A. 메탄올 (8 mL)중의 메틸 3-시아노벤조에이트 (1.06 g, 6.58 mmol) 용액을 0 °C로 냉각시키고, 아세틸 클로라이드 (10.0 mL, 140 mmol)로 적가처리하였다. 생성 혼합물을 6h 동안 교반시키고, 실온으로 가온시켰다. 용액의 휘발 성분을 증발시키고, 생성된 백색 고형물을 디에틸 에테르로 세척하여 정제하였다. 진공하에 건조시킨 후, 고형물을 즉시 다음 단계에 사용하였다.

파트 B. 4-메톡시페닐히드라진 히드로클로라이드 (1.30 g, 7.44 mmol)를 포화된 NaHCO_3 수용액 (15 mL)으로 처리하고, 10 min 동안 교반시켰다. 이를 에틸렌 디클로라이드 (2×20 mL)로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, 혼합하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 백색 분말로서의 유리 염기를 제공하였다. 이를 1,4-디옥산 (10 mL)중에 혼탁시키고, 상기 파트 A에서 바로 제조된 이미데이트 염을 첨가하였다. 생성 용액을 110 °C로 3.5 h 동안 가열하고, 냉각시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 모으고, 진공하에 건조시켜 메틸 3-[이미노(2-(4-메톡시)페닐히드라지노)메틸]벤조에이트 (0.48 g, 21%)를 제공하였다. MS (ES+): m/e 300 (100).

파트 C. 메틸 3-[이미노(2-(4-메톡시)페닐히드라지노)메틸]벤조에이트 (0.28 g, 0.94 mmol) 용액을 수성의 진한 포름산 (3.5 mL)으로 처리하였다. 용액을 12h 동안 가열 환류시키고, 냉각시키고, 물에 붓고, 1h 동안 교반시켰다. 백색 고형물 (메틸 3-[1-(4-메톡시)-페닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조에이트)이 형성되며, 이를 여과에 의해 모으고, 물 및 헥산으로 세척하고 진공하에 건조시켰다 (0.22 g, 76%). MS (ES+): m/e 310.

파트 D. THF (5 mL)중의 메틸 3-[1-(4-메톡시)-페닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조에이트 (0.21 g, 6.8 mmol) 및 NaOH 수용액 (5 mL)의 혼합물을 5h 동안 가열 환류시켰다. 용액을 냉각시키고, 증발시키고, 잔류물을 pH가 약산이 될 때 까지 1N HCl로 처리하였다. 이렇게 해서 백색 고체 침전물을 생성시키고, 이를 에탄올/물로부터 재결정화시켜 표제 생성물 (0.13 g, 65%)을 제공하였다.

m.p. 230-232

°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.26 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.82 (3H, s). MS (ES+): m/e 297 (20), 296 (100). MS (ES-): m/e 295 (20), 294 (100).

이러한 공정은 하기 화합물의 합성에 사용될 수 있다.

화합물 8

3-(3-페닐-[1,2,4]트리아졸-1-일)-벤조산:

m.p. 268-271 °C. ^1H NMR (300

MHz, 아세톤- d_6): δ 9.27 (1H, s), 8.57 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 8.26-8.19 (3H, m), 8.09 (1H, dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.54-7.43 (3H, m). MS (ES+): m/e 267 (18), 266 (100). MS (ES-): m/e 265 (17), 264 (100). $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.52\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치 : C, 61.57; H, 4.83; N, 14.36; 실측치: C, 62.79; H, 4.27; N, 13.00.

화합물 9

3-[3-(4-히드록시-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 307-311 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.95-7.84 (3H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS (ES+): *m/e* 283 (18), 282 (100). MS (ES-): *m/e* 281 (18), 280 (100). C₁₅H₁₁N₃O₃•2.03H₂O 에 대한 분석 계산치 : C, 56.69; H, 4.78; N, 13.22; 실측치 : C, 56.38; H, 3.66; N, 13.02.

화합물 10

3-[3-(4-벤질옥시)-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 259-261 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.37 (1H, br s), 9.42 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.16 (1H, ddd, J = 8.1, 2.3, 1.2 Hz), 8.03 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, dt, J = 7.9, 1.0 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48-7.32 (5H, m), 7.13 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.16 (2H, s). MS (ES+): *m/e* 373 (21), 372 (100). MS (ES-): *m/e* 371 (23), 370 (100). C₂₂H₁₇N₃O₃•0.18H₂O 에 대한 분석 계산치 : C, 70.54; H, 4.67; N, 11.22; 실측치 : C, 70.55; H, 4.46; N, 11.07.

화합물 11

3-[3-(4-페록시)-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 268-270 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.36 (1H, br s), 9.42 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.17 (1H, dt, J = 8.1, 1.1 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 7.8, 1.1 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.81 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 297 (23), 296 (100). MS (ES-): *m/e* 295 (17), 294 (100). C₁₆H₁₃N₃O₃•0.17H₂O 에 대한 분석 계산치 : C, 64.42; H, 4.51; N, 14.08; 실측치 : C, 64.69; H, 4.43; N, 13.77.

화합물 13

3-[1-(4-플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. >310 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.31 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.00-7.90 (3H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.42-7.36 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 285 (25), 284 (100). MS (ES-): *m/e* 283 (20), 282 (100).

화합물 14

3-(1-p-톨릴-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산:

m.p. 263-265 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (1H, d), 8.57 (1H), 8.21 (1H), 7.91 (1H), 7.73 (1H), 7.55 (1H, d), 7.29 (2H), 2.30 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 281 (25), 280 (100). MS (ES-): *m/e* 279 (20), 278 (100).

화합물 16

3-[1-(2,4-디플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 290-292 °C.
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.09 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.03-7.90 (2H, m), 7.71-7.61 (2H, m), 7.34 (1H, t, J = 7 Hz). MS (ES+): *m/e* 303 (20), 302 (100). MS (ES-): *m/e* 301 (20), 300 (100).

화합물 15

3-[1-(4-օ)소프로필-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 173-175 °C.
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (1H), 8.58 (1H), 8.22 (1H), 7.92 (1H), 7.75 (2H), 7.56 (1H), 7.34 (2H), 2.89 (1H), 1.15 (6H). MS (ES+): *m/e* 309 (40), 308 (100). MS (ES-): *m/e* 307 (20), 306 (100).

화합물 17

3-[1-(2-플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 239-241 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.91 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.60-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, br). MS (ES+): *m/e* 285 (20), 284 (100). MS (ES-): *m/e* 283 (20), 282 (100).

화합물 18

3-[1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 141-143 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.55 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.7 Hz). MS (ES+): *m/e* 335 (20), 334 (100). MS (ES-): *m/e* 333 (20), 332 (100).

화합물 19

3-[1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 219-

221 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.13-8.00 (3H, m), 7.67-7.58 (3H, m). MS (ES+): *m/e* 351 (15), 350 (100). MS (ES-): *m/e* 349 (15), 348 (100).

화합물 20

3-[1-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p.

271-273 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.68 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.62 (2H, s), 8.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz). MS (ES+): *m/e* 403 (25), 402 (100).

화합물 21

3-[1-(2-에틸-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 176-178 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.52-7.40 (4H, m), 2.55 (2H, q, J = 7.7 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.7 Hz). MS (ES+): *m/e* 295 (30), 294 (100).

화합물 22

3-[1-(4-브로모-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. >310 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.03-7.93 (4H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.3 Hz). MS (ES+): *m/e* 347 (15), 346 (100), 345 (15), 344 (100).

화합물 23

3-[1-(4-나트로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 284-286 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.30-8.25 (1H, m), 8.05-7.95 (2H, m), 7.70-7.60 (3H, m). MS (ES⁺): m/e 312 (20), 311 (100).

화합물 25

3-[1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 270-

272 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 8.25-8.22 (1H, m), 8.04-7.95 (2H, m), 7.68-7.61 (2H, m). MS (ES⁺): m/e 320 (35), 318 (100).

화합물 29

3-[1-(3-플루오로-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 266-268 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.45 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89-7.80 (2H, m), 7.66-7.58 (2H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.3 Hz). MS (ES⁺): m/e 285 (20), 284 (100).

화합물 30

3-[1-(2-브로모-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 245-247 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.04 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.90 (1H, dt, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.74-7.49 (4H, m). MS (ES⁺): m/e 347 (20), 346 (100), 345 (20), 344 (100).

화합물 31

4-[3-(3-카르복시-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. >300 °C. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.10 (4H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz). MS (ES⁺): m/e 311 (20), 310 (100).

화합물 35

3-[1-(3-브로모-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 253-255 °C. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.05-7.97 (2H, m), 7.68-7.62 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz). MS (ES+): *m/e* 347 (20), 346 (100), 345 (20), 344 (100). MS (ES-): *m/e* 345 (15), 344 (95), 343 (15), 342 (100).

화합물 36

3-(1-파리딘-2-일-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산:

m.p. 241-244 °C. ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.47 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.56 (1H, br), 8.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.10-7.98 (3H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.50 (1H, br). MS (ES+): *m/e* 268 (25), 267 (100). MS (ES-): *m/e* 266 (20), 265 (100).

화합물 37

3-(1-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산:

m.p. 257-259 °C. ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 9.41 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.01-7.93 (2H, m), 7.68-7.55 (3H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.1 Hz). MS (ES+): *m/e* 267 (25), 266 (100). MS (ES-): *m/e* 265 (20), 264 (100).

화합물 38

3-[1-(3-클로로-4-메틸-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 269-

272 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.39 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 314 (100). MS (ES-): *m/e* 312 (100).

화합물 39

3-(1-m-톨릴-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산:

m.p. 223-225 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.37 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.78 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 2.41 (3H, s). MS (ES+): m/e 281 (30), 280 (100). MS (ES-): m/e 279 (20), 278 (100).

화합물 40

3-(1-o-톨릴-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산:

m.p. 209-211 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.53-7.41 (4H, m), 2.27 (3H, s). MS (ES+): m/e 280 (100).

화합물 45

4-[1-(3-페닐-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산:

m.p. 203-205 °C.
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (1H, s), 8.21 (2H, d, J = 8 Hz), 8.06, 2H, d, J = 8 Hz, 7.51-7.47 (3H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 3.85 (3H, s). MS (ES+): m/e 297 (20), 296 (100). MS (ES-): m/e 295 (20), 294 (100).

3-(1-페닐-4-일-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산 (화합물 24)의 제조

교반막대가 구비된 10 mL 유리튜브에 메틸 3-[1-(4-브로모-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조에이트 (265 mg, 0.74 mmol), 벤젠보론산 (90.2 mg, 0.74 mmol), 탄산나트륨 (235 mg), 테트라부틸암모늄 요오다이드 (273 mg), 팔라듐아세테이트 (0.8 mg) 및 6 mL의 물을 충전시켰다. 용기를 밀봉시키고, 마이크로파 반응기의 반응 공동에 위치시켰다. 반응을 60W 전력으로 150 °C에서 수행하면서, LC/MS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 것으로 측정된 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 매질의 pH가 7 미만이 되도록 1N HCl로 산성화시켰다. 생성된 고형물을 여과에 의해 모으고, 재결정화시켜 THF-헥산으로부터 정제하여 표제 생성물 (200 mg, 79%)을 백색 분말로서 제공하였다. m.p. 263-265 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.47 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.05-7.39 (11H, m). MS (ES+): m/e 343 (30), 342 (100).

하기 실시예는 필요에 따라 상기 공정을 약간 변형시켜 제조될 수 있다.

화합물 26

3-[1-(4-벤조푸란-2-일-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 293-

295 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.50 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.14-7.99 (4H, m), 7.66 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.36-7.24 (4H, m). MS (ES+): *m/e* 383 (25), 382 (100).

화합물 27

3-[1-(4'-메톡시)-비페닐-4-일]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 243-

246 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.80 (3H, s). MS (ES+): *m/e* 373 (30), 372 (100).

화합물 28

3-[1-(4'-이소프로필)-비페닐-4-일]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 225-

228 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.44 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, 불명료), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.8 Hz), 2.95 (1H, 헬테트, J = 6.6 Hz), 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz). MS (ES+): *m/e* 385 (25), 384 (100).

화합물 32

3-[1-(4'-플루오로-비페닐-4-일)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 272-275

°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.05-7.60 (9H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.7 Hz). MS (ES+): *m/e* 361 (25), 360 (100). MS (ES-): *m/e* 359 (25), 358 (100).

3-[1-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산 (화합물 34)의 제조

에탄올 (8mL)중의 메틸 3-[օ미노-2-(3-플루오로페닐히드라지노)메틸]벤조에이트 (0.43 g, 1.50 mmol) 및 트리에틸 오르토아세테이트 (6.07 g, 37.4 mmol) 용액을 밤새 가열 환류시켰다. 냉각 후, 용액을 물에 붓고, 생성된 고형물을 여과에 의해 모았다. 그 후, 이러한 에스테르 화합물 (230 mg, 0.73 mmol)을 가수분해 처리하였다 (3 mL THF중의 3mL 1N 수성 수산화나트륨, 환류, 3 h). 반응 혼합물을 증발 및 산성화시킨 후, 생성된 잔류물을 여과에 의해 모으고, 진공하에 건조시켜 고형 생성물 (153 mg, 70%)을 제공하였다. m.p. 236-238 °C.

¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68-7.53 (4H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 2.57 (3H, s).

하기 화합물이 이러한 방법에 의해 제조될 수 있다.

화합물 33

3-[1-(4-브로모-페닐)-5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 295-

298 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 7 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7 Hz), 2.55 (3H, s). MS (ES+): m/e 361 (15), 360 (100), 359 (15), 358 (100). MS (ES-): m/e 359 (15), 358 (100), 357 (15), 356 (95).

3-(5-옥소-1-o-톨릴-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조산 (화합물 41)의 제조

파트 A. 툴루엔 (8 mL)중의 메틸 3-[이미노-2-(2-메틸페닐히드라지노)메틸]벤조에이트 (1.13 g, 36.4 mmol) 용액을 N,N'-카르보닐디이미다졸 (0.61 g, 37.6 mmol)로 처리하였다. 용액을 14h 동안 교반 및 가열 환류시키면서 TLC에 의해 모니터링하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 끓고 에틸 아세테이트 (2 X 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 혼합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 중발시켰다. 잔류 고형물을 디에틸 에테르중에 혼탁시키고, 여과에 의해 모으고 진공하에 건조시켜 메틸 3-(5-옥소-1-o-톨릴-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조에이트를 백색 분말 (92.0 mg)로서 제공하였다.

파트 B. 피리딘 (3 mL)중의 메틸 3-(5-옥소-1-o-톨릴-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조에이트 (92 mg, 0.30 mmol) 및 리튬 요오다이드 (478 mg, 3.57 mmol mmol) 용액을 12h 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 혼합물을 물에 끓고, 1N HCl을 침가하여 산성화시켰다. 생성 고형물을 여과에 의해 모으고, 물 및 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 생성물 (72.8 mg, 83 %)을 백색 분말로서 제공하였다. m.p. >310 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (1H, br), 8.44 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.15-8.05 (2H, m), 7.85-7.75 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42-7.30 (3H, m), 2.25 (3H, s). MS (ES+): m/e 297 (20), 296 (100). MS (ES-): m/e 295 (29), 294 (100).

상기 방법을 사용하여 하기 화합물을 생산할 수 있다.

화합물 42

3-[1-(3-플루오로-페닐)-5-옥소-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산:

m.p. >310 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.68 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.86 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.56-7.46 (2H, m), 7.04 (1H, t, J = 8.0 Hz). MS (ES+): *m/e* 301 (15), 300 (100). MS (ES-): *m/e* 299 (15), 298 (100).

3-{1-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일}-벤조산 (화합물 43)의 제조

파트 A. 메틸 3-[1-(4-브로모페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]벤조에이트 (407 mg, 1.14 mmol), 구리(I) 요오다이드 (10.8 mg, 0.057 mmol), 피롤리딘-2-온 (121 mg, 1.42 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (138 mg, 2.28 mmol)를 함유한 50 mL 배양 투브를 진공으로 만들고, 다시 질소로 채웠다. N,N'-디메틸에틸렌디아민 (10 mg, 0.12 mmol) 및 틀루엔 (5 mL)을 첨가하고, 투브를 PTFE 캡으로 밀봉하고, 반응 혼합물을 12 시간 동안 교반하면서 110 °C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트로 분별하고, 유기 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔류 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:20 메탄올-디클로로메탄)로 분리하여 메틸 3-{1-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일}벤조에이트를 황갈색 고형물로서 (380 mg, 92%) 수득하였다.

파트 B. 피리딘 (3 mL) 중 메틸 3-{1-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일}벤조에이트 (101.6 mg, 0.28 mmol) 및 리튬 요오다이드 (451 mg, 3.37 mmol)의 용액을 무수 N₂ 분위기, 환류하에서 6 시간 동안 가열한 후 냉각시키고, 1N aq. HCl에 부었다. 얻어진 고형물을 여과하여 수집하고, 물과 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조하여 표제 생성물을 황갈색 고형물로서 (75.3 mg, 77%) 수득하였다. m.p. 270-273 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.88 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.08 (2H, m). MS (ES+): *m/e* 350 (30), 349 (100). MS (ES-): *m/e* 348 (25), 347 (100).

하기 화합물을 상기 과정의 최소 변형을 사용하여 제조할 수 있다.

화합물 44

3-{1-[4-(2-옥소-아제티딘-1-일)-페닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일}-벤조산:

m.p.
295-297 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.33 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.68 (2H, br), 3.11 (2H, br). MS (ES+): *m/e* 336 (30), 335 (100). MS (ES-): *m/e* 334 (20), 333 (100).

3-[1-(4-피롤리딘-1-일페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조산 (화합물 45)의 제조

파트 A. THF (5 mL) 중 메틸 3-{1-[4-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일}벤조에이트 (278 mg, 0.77 mmol)의 용액을 주변 온도에서 보란·테트라히드로푸란 착물 (3.85 mmol)로 처리하였다. 얻어진 용액을 16 시간 동안 교반하고, 6N aq. HCl로 켄칭하였다. 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을, 1N aq. 나트륨 히드록시드 용액을 첨가하여 염기성으로 만들었다. 혼합물을 침전물이 형성될 때까지 일부 증발시키고, 이를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 226 mg (84%)의 메틸 3-[1-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조에이트를 수득하였다.

파트 B. 상술된 리튬 요오다이드-페리딘 에스테르 분열 방법을 사용하여 메틸 3-[1-(4-페롤리딘-1-일-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-벤조에이트를 표제 화합물로 전환시켰다. m.p. 236-265°C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.68-7.59 (3H, m), 6.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.26 (4H, s), 1.96 (4H, s). MS (ES+): m/e 336 (40), 335 (100). MS (ES-): m/e 334 (30), 333 (100).

3-(5H-4-옥사-1,3,9b-트리아자-시클로펜타[a]나프탈렌-2-일)-벤조산 (화합물 46)의 제조

파트 A. 2:1 CC₁₄/CHCl₃ (23 mL) 중 메틸 3-(5-옥소-1-o-톨릴-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-벤조에이트 (0.58 g, 1.88 mmol), N-브로모숙신이미드 (368 mg, 2.07 mmol) 및 아조이소부티로니트릴 (5 mg)의 혼탁액을 환류 하에서 3 시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, 용액을 물과 에틸 아세테이트로 분별하고, 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 중발시켰다. 잔류 물질(0.62 g)을 테트라히드로푸란 (6 mL) 중으로 처리하고, 나트륨 히드리드 (미네랄 오일 중 60% w/w 혼탁액 7 mg, 0.29 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 환류하에서 6 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 중발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (5:95 에틸 아세테이트-헥산)로 분리하여 환형화된 화합물 (66 mg)을 수득하였다.

파트 B. 1:1 aq. 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 상기 파트 A의 에스테르 화합물(66 mg)의 용액을 리튬 히드록시드 (7.7 mg)로 처리하고, 얻어진 혼합물을 환류하에서 1 시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 1 N HCl에 부었다. 얻어진 고형물을 여과하여 수집하고, 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 생성물 (2.2 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.21 (2H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 5.31 (2H, s). MS (ES+): m/e 295 (30), 294 (100). MS (ES-): m/e 293 (20), 292 (100).

H. 1,2,3-트리아졸

본 발명의 1,2,3-트리아졸을 하기와 같이 제조할 수 있다.

4-[4-(3-메톡시페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산 (화합물 204)의 제조

50% 3차-부탄올/물 (4.0 mL) 중 1-에티닐-3-메톡시벤젠 (396 mg, 3.00 mmol, Aldrich)의 용액에 300 μl (0.30 mmol)의 나트륨 아스코르베이트 수용액(3 mL H₂O 중 594 mg), 100 μl (0.030 mmol)의 CuSO₄·5H₂O 수용액 (1 mL H₂O7 중 5 mg)을 첨가한 후 4-아지도벤조산 (489 mg, 3 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 7일 동안 교반하고, 얻어진 혼탁액을 여과하고, H₂O (3 x 30 mL), Et₂O (2 x 15 mL), 및 헥산 (3 x 30 mL)으로 세척하였다. 고형물을 진공 (70 °C, 10 torr) 중에서 하룻밤 동안 건조시켜 880 mg (99%)의 4-[4-(3-메톡시-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산을 얇은 황색 분말로서 수득하였다:

m.p. 276-277 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). MS m/z 296.29, C₁₆H₁₃N₃O₃ 에 대해 계산됨 (M+H⁺) 296.

이러한 방법을 하기 화합물의 합성에서 사용할 수 있다.

화합물 201

4-(4-p-톨릴-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤조산:

m.p. 302-303 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). MS (ES+): m/e 280.36 (100).

화합물 202

4-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 305-306 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.14 (m, 6H), 7.87 (m, 2H). MS (ES+): m/e 334.30 (100).

화합물 203

4-[4-(4-페토시-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 294-295 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.11 (m, 4H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). MS (ES+): m/e 296.35 (100).

화합물 264

4-[4-(2-플루오로-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 292-294 °C. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 9.17 (1H, s), 8.15 (5H, m), 7.90 (3H, m). MS (ES+) m/e 284.20 (100).

화합물 265

4-[4-(3-플루오로-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 327-328 °C. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 9.49 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.22 (1H, tm, J = 7.6 Hz). MS (ES+) m/e 284.22 (100).

화합물 266

4-[4-(4-플루오로-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 321-323 °C. ¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 9.41 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (2H, m), 7.34 (2H, t, J = 8.8 Hz). MS (ES+) *m/e* 284.26 (100).

화합물 267

4-[4-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 327-328

°C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.21 (1H, s), 8.14 (5H, m), 7.76 (1H, dm, J = 9.9 Hz), 7.57 (1H, dm, J = 7.4 Hz). MS (ES+) *m/e* 366 (100), 364.15 (100).

화합물 268

4-[4-(2,4-디플루오로-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 312-313 °C. ¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 9.17 (1H, s), 8.14 (5H, m), 7.97 (2H, tm, J = 9.5 Hz), 7.25 (1H, m). MS (ES+) *m/e* 302.19 (100).

화합물 269

4-[4-(4-클로로-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 313-314 °C. ¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 9.46 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz). MS (ES+) *m/e* 300.29 (100).

화합물 270

4-[4-(2-브로모-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 261-262 °C. ¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 9.32 (1H, s), 8.14 (4H, m), 7.90 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz). MS (ES+) *m/e* 346.11 (100), 348 (100).

화합물 271

4-(4-나프탈렌-1-일-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤조산:

m.p. 265-266 °C. ^1H

NMR (DMSO-d₆): δ 9.38 (1H, s), 8.53 (1H, m), 8.18 (4H, m), 8.00 (2H, m), 7.86 (1H, m), 7.59 (3H, m). MS (ES+) *m/e* 316.23 (100).

화합물 272

4-[4-(3,4-디메톡시-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 253-254 °C.

^1H NMR (DMSO-d₆): δ 9.33 (1H, s), 8.15 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (2H, m), 7.06 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s). MS (ES+) *m/e* 326.23 (100).

화합물 273

4-[4-(4-에톡시-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 310-311 °C. MS

(ES+) *m/e* 310 (100).

화합물 274

4-[4-(4-에톡시-2-메틸-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 244-

245 °C. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 9.04 (1H, s), 8.16 (4H, m), 7.71 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.89 (2H, m), 3.77 (3H, s), 2.48 (3H, s). MS (ES+) *m/e* 310.26 (100).

화합물 275

4-[4-(4-օ)소프로필-페닐)-[1,2,3]트리아졸-1-일]-벤조산:

m.p. 311-312 °C. ^1H

NMR (DMSO-d₆): δ 9.36 (1H, s), 8.15 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.09 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.85 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 2.91 (1H, 헬페트, *J* = 6.9 Hz), 1.21 (6H, d, *J* = 6.9 Hz). MS (ES+) *m/e* 308.26 (100).

I. 옥사디아졸론의 제조

본 발명의 옥사디아졸론을 하기와 같이 제조할 수 있다.

4-[5-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]벤조산 (화합물 280)의 제조

파트 A. 0 °C에서, 디클로로메탄 (15 mL) 중 3-시아노벤조산 (0.62 g, 4.2 mmol)의 혼탁액에 THF를 시스템이 균일할 때 까지 적가하고, 1-히드록시벤조트리아졸 (0.57 g, 4.2 mmol) 및 디시클로헥실카르보디이미드 (0.87 g, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 천천히 실온으로 가온시키고, 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을, 메틸 4-히드라지노벤조에이트 (0.63 g, 3.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 침전물을 이후 여과하여 제거하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 이후 제거하였다. 용매의 제거 후에 얻어진 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:19 에틸 아세테이트-디클로로메탄)로 분리하여 중간체, 메틸 4-[2-(3-시아노벤조일)히드라지노]벤조에이트 (0.68 g, 61%)를 수득하였다. MS (ES+) m/z: 296.

파트 B. 메틸 4-[2-(3-시아노벤조일)히드라지노]벤조에이트 (0.59 g, 2.0 mmol) 및 카르보닐디이미다졸 (0.49 g, 3.0 mmol)을 80 °C, 디클로로에탄 (20 mL) 중에서 하룻밤 동안 교반하고, 혼합물을 직접 크로마토그래피 (실리카겔, 1:9 에틸 아세테이트-디클로로메탄)를 수행하여 메틸 4-[5-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]벤조에이트 (0.63 g, 98%)를 수득하였다. MS (ES+) m/z: 322.

파트 C. 메틸 4-[5-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]벤조에이트 (0.60 g, 1.87 mmol)를 실온, 디클로로메탄 (20 mL)에서 보론 트리브로마이드 (디클로로메탄 중 1M, 5.6 mL, 5.6 mmol)로 처리하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 물로 처리하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:9 메탄올-디클로로메탄)로 분리하여 요망되는 생성물, 4-[5-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]벤조산 (0.46 g, 81%)을 수득하였다.

m.p. 294-295 °C (용해). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm) 7.47 (t, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.88-8.00 (m, 4H). (ES+) m/z: 307.

하기 화합물을 상술된 바와 같은 방식으로 제조할 수 있다. 티오-1,3,4-옥사디아졸론 유사체에 대해, 티오카르보닐디이미다졸을 카르보닐디이미다졸 대신에 사용할 수 있다. 화합물 276을 또한 출발 물질로서 4-메톡시카르보닐벤조산 및 4-이소프로필페닐히드라진을 사용하여 유사하게 제조한다.

화합물 276

4-[4-(4-이소프로필-페닐)-5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤조산:

m.p. 263-267 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (d, 2H), 2.80-2.88 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.05 (d, 2H). MS (ES-): m/e 323.

화합물 277

4-[5-(4-이소프로필-페닐)-2-옥소-[1,3,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 252-

254 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (d, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.04 (d, 2H). MS (ES-): m/e 323.

화합물 279

3-[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-[1,3,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 218-

220 °C (용해). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (d, 2H), 2.93-3.08 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.66 (t, 1H). MS (ES-): m/e 323.

화합물 283

3-[5-(4-이소프로필페닐)-2-티옥소-[1,3,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산:

m.p.

215-217 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (d, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.55-8.60 (m, 1H), 8.90 (t, 1H). MS (ES-): m/e 339.

화합물 285

4-[5-(4-이소프로필페닐)-2-티옥소-[1,3,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산:

m.p.

239-240 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (d, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.46 (d, 2H). MS (ES-): m/e 339.

4-[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-E]아디아졸-3(2H)-일]벤조산 (화합물 281)의 제조

파트 A. 상술된 커플링 기술을 이용하여 4-메톡시카르보닐페닐히드라진 및 4-이소프로필벤조산으로부터 메틸 4-[2-(4-이소프로필벤조일)히드라지노]벤조에이트 (0.94 g, 3.0 mmol)의 톨루엔 (25 mL) 용액에 로손 시약 (1.82 g, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 10 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하였다. 침전물을 제거하고, 여과물을 농축하고, 크로마토그래피(실리카겔, 1:9 에틸 아세테이트-헥산)하여 중간체 화합물을 수득하였다. MS (ES+): m/e 496. 이후 중간체를 THE (20 mL) 중 NaOH (1.25N, 2.63 mL, 3.3 mmol)로 65 °C에서 1 시간 동안 처리하였다. 용매를 이후 에테르 (50 mL)로 세척하고, 혼합물을 물로 세척하고, 크로마토그래피하여 티오히드라지드, 메틸 4-{2-[4-이소프로필페닐]카르보노티오닐}히드라지노]벤조에이트 (0.82 g, 81%)를 수득하였다. MS (ES+): m/e 329.

파트 B. 메틸 4-{2-[4-이소프로필페닐]카르보노티오일}히드라지노]벤조에이트 (0.26 g, 0.8 mmol) 및 카르보닐디이미다졸 (0.19 g, 1.2 mmol)을 디클로로에탄 (20 mL), 80 °C에서 하룻밤 동안 교반하고, 혼합물을 직접적으로 크로마토그래피(실리카겔, 4:1 에틸 아세테이트-헥산)를 수행하여 메틸 4-[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-티아디아졸-3(2H)-일]벤조에이트 (0.21 g, 75%)를 수득하였다. MS (ES+): m/e 355.

파트 C. 디클로로메탄 (10 mL) 중 메틸 4-[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-티아디아졸-3(2H)-일]벤조에이트 (0.20 g, 0.56 mmol)를 보론 트리브로마이드 (디클로로메탄 중 1M, 1.7 mL, 1.7 mmol)로 실온에서 처리하였다. 휘발성 물질을 진공 중에 제거하고, 잔류물을 물로 처리하였다. 침전물을 수집하고 물로 세척하여 요망되는 생성물, 4-[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-티아디아졸-3(2H)-일]벤조산 (0.19 g, 100%)을 수득하였다. m.p. 205-208 °C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.30 (d, 6H) 2.92-3.06 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.11-8.23 (m, 4H). (ES+) m/z: 341.

하기 화합물을 상술된 바와 동일한 방식으로 제조할 수 있다. 티오-1,3,4-티아디아졸론 유사체에 대해, 티오카르보닐디이미다졸을 카르보닐디이미다졸 대신에 사용하였다.

화합물 282

4-[5-(4-이소프로필-페닐)-2-티옥소-[1,3,4]티아디아졸-3-일]-벤조산:

m.p.

176-179 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (d, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 12.35 (s, 1H). MS (ES-): m/e 355,

화합물 284

3-[5-(4-이소프로필-페닐)-2-옥소-[1,3,4]티아디아졸-3-일]-벤조산:

m.p. 220-

221 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (d, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.63 (t, 1H). MS (ES-): m/e 339.

4-{[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]메틸} 벤조산 (화합물 278)의 제조

파트 A. 0 °C에서, 디클로로메탄/THF (15 mL/ 5 mL) 중 4-이소프로필벤조산 (3.28 g, 20.0 mmol), 트리에틸아민 (2.12 g, 2.93 mL, 21.0 mmol)의 용액에 이소부틸클로로포르메이트 (2.87 g, 2.72 mL, 21.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 20 분 동안 교반하고 2 시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 이후 에틸 히드라지노아세테이트 (2.18 g, 21.0 mmol)로 처리하고 하룻밤동안 교반하였다. 이후 혼합물을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하였다. 용매의 제거 후에 얻어진 미정제 생성물을 크로마토그래피(실리카겔, 5:1 디클로로메탄-에틸 아세테이트)하여 에틸 [2-(4-이소프로필벤조일)히드라지노]아세테이트 (4.85 g, 97%)를 수득하였다. MS (ES+): m/e 251.

파트 B. 에틸 [2-(4-이소프로필벤조일)히드라지노]아세테이트 (4.85 g, 19.4 mmol)를 인 옥시클로라이드 (50 mL)로 처리하고, 환류하에서 3 시간 동안 가열한 후, 얼음에 부었다. 침전물을 수집하고, 공기로 건조하여 5-(4-이소프로필페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(31)-온 (2.30 g, 58%)을 수득하였다. MS (ES+): m/e 205.

파트 C. 5-(4-이소프로필페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온 (0.41 g, 2.0 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 동안 나트륨 히드록시드 (1.25 N, 1.76 mL, 2.2 mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드 (0.07 g, 0.022 mmol)의 존재하에 메틸 4-브로모메틸벤오에이트 (0.50 g, 2.2 mmol)와 함께 격렬하게 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 물로 세척하였다. 침전물을 여과하여 수집하고, 헥산으로 세척하고, 공기로 건조하여 메틸 4-{[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]메틸} 벤조에이트 (0.65 g, 93%)를 수득하였다. (ES+): m/e 353.

파트 D. 메틸 4-{[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]메틸} 벤조에이트 (50 mg, 0.14 mmol)를 피리딘 (5 mL) 중 리튬 요오다이드 (0.19 g, 1.4 mmol)과 함께 48 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후 혼합물

을 물 (30 mL)로 희석시켰다. 침전물을 여과하여 수집하고, 디클로로메탄으로 세척가고 공기로 건조시켜 요망되는 생성물, 4-{[5-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,3,4-옥사디아졸-3(2H)-일]메틸}벤조산 (31 mg, 66%)을 수득하였다. m.p. 217-219 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 1.13 (d, 6H) 2.70-2.90 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.89 (d, 2H). MS (ES+): m/e 339.

3-[4-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤조산 (화합물 286)의 제조

파트 A. 디에틸 에테르 (30 mL) 중 이소프탈산 모노벤질 에스테르(문헌[J Med. Chem. 2001, 44, 1491-1508]에 공지된 과정에 따라 제조됨) (1.72 g, 6.71 mmol)의 혼탁액을 피리딘 (550 μL, 6.80 mmol)으로 처리한 후, 에테르 (10 mL) 중 시아누릭 플루오라이드 (1 당량)을 15 분에 걸쳐 캐뉼라로 적가 전달하였다. 점착성 침전물을 형성하고, 얻어진 혼합물을 에테르를 일부 증발시켜 균일하게 만들고, 디클로로메탄 (50 mL)을 첨가하였다. 3 시간 후에, 용액을 디클로로메탄으로 희석시키고, 얼음에 부었다. 유기층을 염수로 세척하였다. 수층을 디클로로메탄으로 다시 추출하고, 유기 추출물을 합치고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 증발시켜 벤질 이소프탈로일 플루오라이드 (1.68 g, 97%)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

파트 B. 2,4-디플루오로페닐히드라진 (41.5 mg, 0.29 mmol), 폴리스티렌-NMM 수지 (0.303 g, 2 당량), 및 무수 디메틸 포름아미드 (5 mL)를 함유한 16 x 100 mm 스크류-캡튜브를 디메틸포름아미드 (1 mL) 중 벤질 이소프탈로일 플루오라이드 (0.289 mmol) 용액으로 처리하였다. 투브를 밀봉하고, 주변온도에서 5.5 시간 동안 혼합하였다. 투브의 내용물을 다른 투브로 여과하고, 수지를 추가 디메틸포름아미드로 세척하였다. 용액을 80 °C로 가열하고, 일부의 카르보닐디이미다졸 (100 mg each)로 LC/MS가 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 것으로 분석될 때까지 처리하였다. 투브를 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류 물질을 10:90 내지 40:60 에틸 아세테이트-클로로포름의 구배와 함께 실리카겔의 짧은 컬럼을 통해 용리하고, 생성물, 벤질 3-[4-(2,4-디플루오로-페닐)-5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤조에이트를 함유한 분획물을 수집하고 증발시켰다.

파트 C. 파트 B로부터의 벤질 3-[4-(2,4-디플루오로-페닐)-5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일]-벤조에이트를 아세토산 중 브롬화 수소의 45% 용액으로 처리하였다. 1 시간 후에, 에테르를 첨가하고 (5 mL), 얻어진 용액을 추가 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류 물질의 LC/MS가 전환되지 않은 출발물질의 존재를 나타냄을 분석하였다. 잔류물을 클로로포름 (10 mL)에서 처리하고, 0 °C로 냉각시키고, 보론 트리브로마이드의 용액 (1 mL, 1.0 M)으로 처리하였다. 17 시간 동안 교반한 후, 용액을 증발시키고, 잔류물을 10 mL 냉수에 현탁시켰다. 혼합물을 초음파처리하여 균일한 혼탁액을 달성시키고, 여과하였다. 얻어진 용액을 HPLC로 분리하여 순수한 표제 생성물을 수득하였다. MS (ES+): m/e 320 (20), 319.13 (100).

개략적으로, 본 발명의 특정 바람직한 화합물을 상기에서 기술된 것과 유사한 방식으로 하기와 같이 제조하였다:

표 1

화합물	용융점	질량 분석 데이터
1	279-282	322
2	248-250	307
3	225-226	307
4		307
5	215-216	307
6	210-215	306
8	268-271	266
9	307-311	282
10	259-261	372
11	268-270	296

화합물	용융점	질량 분석 테이타
12	230-232	296
13	>310	284
14	263-265	280
15	173-175	308
16	290-291	302
17	239-241	284
18	141-143	334
19	219-221	350
20	271-273	402
21	176-178	294
22	>310	344
23	284-286	311
24	263-265	342
25	270-272	318
26	293-295	382
27	243-246	372
28	225-228	384
32	272-275	360
33	295-298	358
34	236-238	
41	>310	296
42	>310	300
43	270-273	349
44	295-297	335
45	263-265	335
46		294
47	238-239	295-
48	208-209	279
49	253-254	299

화합물	용-음-점	질량 분석 데이터
50	289-290	295
51	298-299	279
52	300-302	299
53	122-123	296
54	194-196	300
55	249-250	240
56	270-271	244
57	78-80	246
58	110-112	276
59	100-101	276
60	144-147	290
61	83-84	330
62	70-74	314
63	142-145	282
64	143-145	304
65	202-204	265
66	171-174	349
67	225-227	333
68	240-244	301
74	228-230	281
75	178-179	281
76	160-161	295
77	153-154	295
78	164-166	290
79	180-182	265
80	230-235	299
81	210-211	295
82	230-235	350
83	205-206	299

화합물	용융점	질량 분석 데이터
84	225-226	283
85	260-261	281(ES-)
86	157-158	283
87	210-215	309
88	177-178	343
89	247-248	343
90	181-182	279
91	251-252	279
92	237-240	283
93	173-174	283
94	225-227	333
95	191-194	349
96	245-246	283
97	223-225	295
98	225-226	265
99	267-269	265
100	282-284	281
101	274-276	308(ES-)
102	276-277	308(ES-)
103	283-285	301
104	291-293	301
105	315-317	332
106	240-243	306
107	118-120	331
108	209-210	280
109	222-223	295
110	224-225	308
111	264-265	309
112	157-158	295

화합물	용융점	질량 분석 데이터
113	243-245	266
114	260-262	266
115	300-302	266
116	>350	266
117	297-299	267
118	>350	267
119	310-311	267
120	319-321	267
121	331-333	306
122	325-326	317
123	250-252	316
124	182-183	331
125	190-192	292
126	178-180	294
127	231-233	300
128	209-211	332
129	278-280	292
130	239-241	264
131	318-320	348
132	203-205	296
133	213-215	349
134	246-248	249
135	273-275	291
136	241-243	277
137	191-192	291
138	249-250	277
139	272-273	307
140	225-227	307
141	233-234	291

화합물	용융점	질량 분석 테이타
142	217-218	321
143	192-193	321
144	227-228	293
145	290-292	321
146	246-248	277
147	232-233	321
148	288-290	321
149	304-306	307
150	273-276	321
151	202-204	282
152	211-213	282
153	243-245	300
154	224-226	332
155	211-213	282
156	178-181	278
157	201-202	348
158		348
159		278
160	190-191	295
161	288-290	291
162	308-310	293
163	279-280	321
164	180-183	308
165	180-183	343
166	192-193	279
167	162-164	279
168	280-281	310
169	166-167	283
170	180-182	279

화합물	용-용점	질량 분석 데이터
171	211-212	295
172	179-181	331
173	255-257	331
174	156-157	295
175	152-153	371
176	210-212	371
177	229-231	279
178	280-282	279
179	200-202	301
180	258-260	301
181	235-237	283
182	266-268	283
183	235-237	357
184	277-278	307
185	240-241	343
186	282-283	357
187	311-313	307
188	277-278	344
193	200-202	294
194	212-213	278
195	208-209	278
196	>350	298
197	200-202	298
198	198-200	298
199	164-165	348
200	>350	294
201	302-303	280
202	305-306	334
203	294-295	296

화합물	용융점	질량 분석 테이타
204	276-277	296
205	286-288	309
206	273-275	281
207	272-274	281
208	225-227	349
209	166-168	349
210	178-180	299
211	252-255	299
212	261-265	283
213	228-230	283
214	220-222	331
215	211-213	357
216	164-165	357
217	252-253	295
218	214-215	349
219	268-270	295
220	179-180	295
221	200-202	295
222	244-245	265
223	143-145	349
224	230-231	349
225	201-203	323
226	238-240	323
227	266-268	309
228	212-215	307
229	215-218	307
230	209-211	313
231	285-288	313
232	135-138	333

화합물	용융점	질량 분석 데이터
233	286-289	333
234	259-261	299
235	218-220	333
236	271-273	333
237	196-197	293
238	254-256	293
239	221-223	309
240	161-163	278
241	205-208	296
242	193-194	300
243	199-201	298
244	264-268	296
245	215-218	300
246	142-144	370
247	177-180	308
253	239-241	321
254	269-271	321
255	215-216	307
256	278-279	307
257	281-282	304
258	198-199	271
259	200-202	272
260	235-236	266
261	280-282	266
262	277-279	263
263	263-265	263
264	292-294	284
265	327-328	284
266	321-323	284

화합물	용융점	질량 분석 테이타
267	327-328	364
268	312-313	302
269	313-314	300
270	261-262	346
271	265-266	316
272	253-254	326
273	310-311	310
274	244-245	310
275	311-312	308
276	263-267	323
277	252-254	323
278	217-219	339
279	218-220	323
280	294-295	307
281	205-208	341
282	176-179	355 (ES-)
283	215-217	339 (ES-)
284	220-221	339 (ES-)
285	239-240	339 (ES-)
286		319-320
287	244-245	306.22
288		
289		
290		
291		
292	230-232	
293	>310	
294	263-265	
295	173-175	

화합물	용융점	질량 분석 데이터
296	290-292	
297	239-241	
298	141-143	
299	219-221	
300	271-273	
301	176-178	
302	>300	
303	284-286	
304	263-265	
305	270-272	
306	293-295	
307	243-246	
308	225-228	
309	266-268	
310	245-247	
311	>330	
312	272-275	
313	295-298	
314	236-238	
315	253-255	
316	241-244	
317	257-259	
318	269-272	
319	223-225	
320	209-211	
321	>310	
322	>310	
323	270-273	
324	295-297	

화합물	용융점	질량 분석 데이터
325	263-265	
326		
327	203-205	
328	223-225	
329	220-223	
330	221-223	
331	250-253	
332	169-170	
333	276-278	
334	203-206	
335	255-258	
336	165-168	
337	188-191	
338	209-211	
339	252-255	
340	225-227	
341	280-282	
342	296-298	
343	193-194	
344	>320	
345	191-193	
346		282.40
347	205-208	
348	195-199	
349	163-165	
350	184-187	
351	183-186	
352	188-189	
353	204-205	

화합물	용-용-점	질량 분석 데이터
354	200-204	
355	239-240	
356	249-250	
357	237-239	
358	212-214	
359	230-232	
360	173-178	
361	180-185	
362	193-195	
363	230-235	
364	169-170	
365	210-212	
366	246-247	
367	275-246	
368	215-216	
369	266-268	
370	274-276	
371	259-260	
372	251-252	
373	259-260	
374	205-207	
375	274-276	
376	171-172	
377	176-177	
378	330-332	
379	295-296	
380	305-307	
381	271-272	
382	291-292	

화합물	용-용점	질량 분석 데이터
383	238-240	
384	251-252	
385	266.5-267.5	
386	277-278	
387	256-257	
388	225-226	
389	216-217	
390	276-277	
391	262-263	
392	235.5-237	
393	211-213	
394	275-277	
395	158-160	
396	162-164	
397	197-199	
398	241-243	
399	295-298	
400	247-249	
401	>300	
402	187-189	
403	257-259	
404	233-235	
405	127-129	
406	142-144	
407	199-200	
408	175-177	
409	172-173	
410	202-204	
411	283-285	

화합물	용융점	질량 분석 데이터
412	284-285	
413	217-219	
414	155-157	
415	167-169	
416	290-292	
417	292-293	
418	223-225	
419	283-285	
420	153-154	
421	156-158	
422	220-223	
423	208-210	
424	269-270	
425	247-249	
426	207-209	
427	273-275	
428	241-243	
429	297-299	
430	207-209	
431	257-259	
432	268-270	
433	174-176	
434	210-211	
435	251-252	
436	212-213	
437	227-228	
438	192-193	
439	>320	
440	272-273	

화합물	용융점	질량 분석 데이터
441	212-213	
442	263-265	
443	226-227	
444	262-263	
445	247-248.5	
446	285-287	
447	291-292	
448	245-250	
449	203-205	
450	165-170	
451	280-283	
452	282-284	
453	286-287	
454		
455	177-180	
456	171-174	
457	246-250	
458	183-186	
459	135-138	
460	209-211	
461	267-270	
462	286-289	
463	256-258	
464	260-262	
465	250-252	
466	283-285	
467	265-267	
468	253-255	
469	263-265	

화합물	용융점	질량 분석 데이터
470	267-269	
471	269-271	
472	271-273	
473	291-293	
474		293.28

실시예 2: 넌센스 억제 활성

루시퍼라아제-매개된 화학발광에 기초한 작용성 세포-기재 번역 검정법 (International Application PCT/US2003/023185, filed on July 23, 2003, 본원에 참고문헌으로 인용됨)에 의해 넌센스 억제 수준의 정량적 평가가 가능하다. 인간 배아 신장 세포 (293 세포)를 소태 혈정 (FBS)을 함유하는 배지에서 성장시켰다. 이러한 세포를 190번 아미노산 위치에서 조기 종료 코돈을 갖는 루시퍼라아제 유전자로 안정하게 트랜스펙션시킬 수 있다. 이러한 부위에서 루시퍼라아제 유전자 중에 일반적으로 존재하는 트레오닌 코돈 (ACA) 자리에, 넌센스 코돈 이후 관계상 중요한 다운스트림 + 1 위치에서 3개의 가능한 넌센스 코돈 (TAA, TAG 또는 TGA) 각각 및 4개의 가능한 누클레오티드 (아데닌, 티민, 시토신 또는 구아닌) 각각이 부위-특이적 돌연변이원에 의해 유입시켰다. 이와 같이, 조기 종료 코돈을 함유하는 루시퍼라아제 유전자에서 190번 아미노산은 TAA, TAG 또는 TGA이다. 각각의 정지 코돈에 있어서, 조기 종료 코돈을 함유하는 루시퍼라아제 유전자의 190번 아미노산 이후의 누클레오티드는 아데닌, 티민, 시토신 또는 구아닌 (A, T, C, G)로 대체될 수 있으며, 이러한 변이는 루시퍼라아제 유전자의 리딩 프레임을 변화시키지 못한다. 이러한 작제물의 개략도는 도 1에 도시되어 있다.

하기 기술된 바와 같은 본 발명의 세포-기재 루시퍼라아제 리포터 검정으로부터의 넌센스 억제 활성은 하기 표에 기술되어 있다(표 2). 인간 배아 신장 293 세포를 인-프레임내에서 아데닌 누클레오티드가 뒤에 오는 190번 위치에서 UGA 넌센스 변이부 (UGAA)를 포함하는 루시퍼라아제 리포터 작제물로 안정하게 트랜스펙션시켰다.

표 2의 활성 측정치는 UGA 조기 종료 코돈 이어서 인-프레임내에 아데닌 누클레오티드 (UGAA)를 함유하는 본 발명의 작제물의 세포-기재 루시퍼라아제 리포터 검정법으로 결정된다.

조기 종료 코돈의 리드쓰로를 허용하는 것으로 공지된 젠타마이신 즉, 아미노글리코시드 항생제를 내부 표준물로서 사용하였다. 활성 측정치는 세포에서 주어진 단백질을 생성하는데 요구되는 화합물의 최소 농도 대 이러한 농도에서 세포에 의해 생성되는 단백질의 양간의 정성비 (qualitative ratio)에 기초한다. 단백질 합성의 매우 높은 가능성 및 매우 높은 유효성 중 하나 또는 이 둘 모두를 갖는 것으로 밝혀진 화합물은 "*****"으로 분류하였다. 단백질 합성의 중간 정도의 가능성 및/또는 유효성을 갖는 것으로 밝혀진 화합물은 "****"; "***"; 또는 "**"로 분류하였다. 유사하게는, 단백질 합성의 더 낮은 가능성 및/또는 유효성을 갖는 것으로 밝혀진 화합물은 "*"로 분류하였다.

표 2

화합물	UGAA
1	*
2	**
3	***
4	****
5	****
6	****
8	*
9	*
10	*
11	**
12	***
13	***
14	****
15	****
16	**
17	***
18	****
19	*****
20	***
21	***
22	****
23	****

화합물	UGAA
24	****
25	****
26	****
27	**
28	**
29	*****
30	***
31	*
32	***
33	*
34	*
35	****
36	***
37	***
38	****
39	*****
40	***
41	*
42	*
43	*
44	*
45	***
46	****
47	***
48	***
49	***
50	***
51	*****
52	***
53	**
54	**
55	*
56	*
57	**
58	**
59	**
60	**
61	**
62	**
63	*
64	*
65	****

화합물	UGAA
66	****
67	****
68	****
69	*
70	**
71	**
72	**
73	*
74	****
75	****
76	*****
77	****
78	***
79	***
80	***
81	***
82	***
83	***
84	***
85	****
86	***
87	***
88	***
89	**
90	***
91	***
92	***
93	***
94	***
95	***
96	***
97	****
98	***
99	****
100	***
101	***
102	***
103	***
104	***
105	****
106	****
107	***

화합물	UGAA
108	***
109	*****
110	***
111	***
112	***
113	***
114	*
115	*
116	*
117	*
118	*
119	*
120	*
121	**
122	***
123	***
124	****
125	*****
126	*****
127	***
128	***
129	*****
130	***
131	****
132	*****
133	****
134	**
135	**
136	*
137	***
138	****
139	***
140	***
141	***
142	***
143	*
144	**
145	*
146	***
147	***
148	****
149	*

화합물	UGAA
150	*****
151	**
152	**
153	**
154	****
155	*****
156	****
157	****
158	***
159	****
160	***
161	**
162	**
163	*
164	***
165	****
166	*****
167	****
168	***
169	***
170	****
171	***
172	**
173	**
174	****
175	***
176	****
177	*****
178	****
179	*****
180	**
181	***
182	**
183	***
184	***
185	***
186	***
187	****
188	***
189	*
190	**
191	*

화합물	UGAA
192	**
193	***
194	*****
195	***
196	****
197	****
198	***
199	***
200	****
201	****
202	***
203	***
204	***
205	****
206	****
207	***
208	***
209	***
210	***
211	****
212	****
213	****
214	****
215	*
216	**
217	***
218	****
219	***
220	***
221	**
222	*
223	***
224	**
225	****
226	****
227	***
228	****
229	****
230	****
231	***
232	***
233	**

화합물	UGAA
234	***
235	****
236	***
237	*****
238	***
239	*****
240	****
241	*****
242	****
243	**
244	*****
245	***
246	****
247	****
248	**
249	****
250	****
251	*
252	*
253	*
254	*
255	***
256	***
257	***
258	*****
259	*
260	****
261	*
262	*
263	*
264	*
265	*
266	***
267	***
268	**
269	***
270	*
271	***
272	***
273	***
274	***
275	****

화합물	UGAA
276	***
277	****
278	*
279	***
280	*
281	**
282	**
283	***
284	****
285	***
286	*
287	*
288	*
289	*
290	*
291	*
292	****
293	***
294	****
295	****
296	**
297	**
298	****
299	*****
300	***
301	***
302	****
303	***
304	***
305	***
306	****
307	*
308	**
309	*****
310	****
311	*
312	***
313	*
314	*
315	****
316	**
317	***

화합물	UGAA
318	****
319	***
320	***
321	*
322	*
323	*
324	*
325	***
326	****
327	*****
328	***
329	*****
330	*
331	****
332	****
333	*
334	***
335	***
336	****
337	*
338	**
339	*
340	****
341	***
342	*****
343	**
344	*
345	**
346	****
347	****
348	****
349	***
350	****
351	**
352	*****
353	*****
354	*****
355	****
356	****
357	****
358	***
359	****

화합물	UGAA
360	****
361	****
362	****
363	**
364	***
365	****
366	**
367	***
368	**
369	***
370	***
371	***
372	***
373	***
374	**
375	***
376	****
377	***
378	*
379	*
380	**
381	***
382	**
383	*
384	****
385	***
386	***
387	***
388	***
389	**
390	***
391	**
392	**
393	*****
394	*****
395	*
396	*
397	****
398	**
399	***
400	**
401	

화합물	UGAA
402	****
403	*
404	****
405	****
406	****
407	*
408	*
409	*
410	*
411	****
412	*
413	*
414	***
415	****
416	*
417	***
418	****
419	*
420	*
421	***
422	****
423	**
424	***
425	**
426	****
427	**
428	****
429	****
430	****
431	**
432	***
433	**
434	***
435	****
436	****
437	****
438	****
439	*
440	***
441	***
442	****
443	***

화합물	UGAA
444	***
445	***
446	**
447	***
448	***
449	***
450	***
451	*
452	*
453	*
454	***
455	***
456	***
457	***
458	****
459	***
460	**
461	****
462	*
463	****
464	*
465	***
466	*****
467	****
468	****
469	****
470	****
471	*****
472	****
473	****
474	****

190번 위치에서 UAG 넌센스 변이를 가지며, 이어서 인-프레임내에 시토신 누클레오티드를 갖는 작제물 (UAGC); 및 190번 위치에서 UAG 넌센스 변이를 가지며, 이어서 인-프레인내에 아데닌 누클레오티드를 갖는 작제물 (UAGA); 190번 위치에서 UAA 넌센스 변이를 가지며, 이어서 인-프레임내에서 시토신 누클레오티드를 갖는 작제물 (UAAC)에 대한 상기 기술된 검정에서 넌센스 억제 활성은 하기 표 3에 기술되어 있다. 또한, 표 3에는 지시된 화합물로의 세포 처리가 루시퍼라아제중의 특정 코돈 부위 (UGAA, UGAC, UAAA 또는 UAAC)에서 넌센스 변이를 억제하여, 웨스턴 블롯에서 파지티브 시그널로 측정되는 바와 같은 루시퍼라아제 단백질을 생성시킬 수 있는지의 여부를 나타내는 칼럼 ("웨스턴 블롯")이 포함된다. 웨스턴 블롯 검정에서 파지티브는 "+"로 나타내었으며, 이는 넌센스 코돈 및 코돈 부위가 억제됨을 뜻한다.

표 3

화합물 번호	UGAC	UAAA	UAAC	UAGA	웨스턴 블롯
47		*		*	
48		*		*	
65		**		***	
66		**		***	+ UGAC; UAAC
67		****		****	
68		***		***	
76		****		****	
81		***		***	
83		***		*	
84		*		*	
85		*		*	+; UGAC
86		*		*	
90		*		*	
91		*		*	
92		*		*	
93		*		*	
95		*		*	
96		***		**	
97		***		**	
98				***	
99		*		*	
100				*	
101				*	
102				*	
103		*		**	
104		*		*	
105		*		***	+; UGAA; UGAC; UAAA

화합물 번호	UGAC	UAAA	UAAC	UAGA	웨스턴 블롯
106	*****	***		****	
109	*****	*		*	
131		*		*	
133		*		*	
135	*		*		
136	***		*		
137	***		*		
138	*****	*	**	*	
139	*****	*	*	*	
140	*****	**	*	***	
141	***		*		
142	***	*	***	***	
143	*		*		
144	**		*		
145	*		*		
146	*****	*	**	*	
147	***		**		
148	***	*	*	***	
149	*		*		
150		*		*	
154		*		***	
155		**		***	
156		*		*	
157		**		*	
159		*		*	
164		**		**	
177		**		**	
179		*		**	
196		*		*	
198		*		*	
205		*		*	
214		*		*	
225		**		***	
228		**		**	
230		**		**	
232		*		*	
235		**		**	
237		***		**	+; UGAC
239		*		*	
241		***		**	
242		**		**	
249		*		*	

화합물 번호	UGAC	UAAA	UAAC	UAGA	웨스턴 블롯
255		**		**	

실시예 3: 리드쓰로 검정

루시퍼라아제-매개된 화학발광에 기초한 작용성 세포-기재 번역 검정법 (International Application PCT/US2003/023185, filed on July 23, 2003, 본원에 참고문헌으로 인용됨)에 의해 mRNA에서 일반적인 정지 코돈의 번역-리드쓰로의 평가가 가능하다. 인간 배아 신장 세포 (293 세포)를 소태 혈정 (FBS)을 함유하는 배지에서 성장시켰다. 이러한 세포를 190번 아미노산 위치에서 조기 종료 코돈을 갖는 루시퍼라아제 유전자로 안정하게 트랜스펙션시켰다. 이러한 부위에서 루시퍼라아제 유전자중에 일반적으로 존재하는 트레오닌 코돈 (ACA) 자리에, 넌센스 코돈 이후 관계상 중요한 다운스트림 + 1 위치에서 3개의 가능한 넌센스 코돈 (TAA, TAG 또는 TGA) 각각 및 4개의 가능한 누클레오티드 (아데닌, 티민, 시토신 또는 구아닌) 각각이 부위-특이적 돌연변이원에 의해 유입시켰다. 이와 같이, 조기 종료 코돈을 함유하는 루시퍼라아제 유전자에서 190번 아미노산은 TAA, TAG 또는 TGA이다. 각각의 정지 코돈에 있어서, 조기 종료 코돈을 함유하는 루시퍼라아제 유전자의 190번 아미노산 이후의 누클레오티드는 아데닌, 티민, 시토신 또는 구아닌 (A, T, C, G)로 대체될 수 있으며, 이러한 변이는 루시퍼라아제 유전자의 리딩 프레임을 변화시키지 못한다. 이러한 작제물의 개략도는 도 1에 도시되어 있다.

본 발명의 또 다른 검정법으로 넌센스 변이 억제를 증진시키는 화합물을 평가할 수 있다. 도 1에서 상기 기술된 루시퍼라아제 작제물은 루시퍼라아제 단백질의 N-말단에 두개의 에피토프 태그를 갖도록 조작되었다. 루시퍼라아제 단백질 생성에 기초하여, 이를 작제물을 번역-리드쓰로의 수준을 정성적으로 평가하였다. 조기 종료 코돈의 억제에 의해 생성된 전장

루시페라아제 단백질의 존재는 억제된 루시페라아제 단백질의 면역침강법 (His 태그에 대한 항체 이용) 이어서, 제 2 에피토프 (XpressTM 에피토프; Invitrogen[®]; Carlsbad, California)에 대한 항체를 이용한 웨스턴 블롯에 의해 평가된다. 이러한 작제물은 도 2에 기술되어 있다.

도 2의 작제물을 갖는 세포는 본 발명의 화합물로 처리할 경우 증가된 전장 단백질 생성을 나타낸다. 20시간 동안 처리 후, 도 2의 작제물을 갖는 세포를 수집하고, His 에피토프를 인지하는 항체를 사용하여 루시페라아제 단백질을 면역침강시켰다. 면역침강 후, XpressTM 에피토프 (Invitrogen[®]: Carlsbad, California)에 대한 항체를 사용하여 웨스턴 블롯을 수행하여 절두된 루시페라아제 (넌센스 억제가 발생하지 않은 경우 생성됨)를 검출하고, 전장 단백질 (넌센스 코돈의 억제에 의해 생성됨)을 검출하였다. 시험 화합물로 세포를 처리하면, 리드쓰로 단백질이 아니라 전장 단백질을 생성한다 (예를 들어, 도 3 참조). 리드쓰로 단백질은 일반적인 종료 코돈의 억제가 발생하는 경우 생성된다. 본 발명의 화합물은 조기 즉, 넌센스 변이를 억제하나, 루시페라아제 mRNA중의 일반적인 종료 코돈은 억제시키지 않는다.

본 발명의 화합물은 선택적으로 조기 종료 코돈에 대해 작용하나, 포유동물의 일반적인 종료 코돈에는 작용하지 않는다.

래트 및 개에 1일당 1회 위관영양법 (경구)에 의해 높은 용량의 화합물 (1800mg/kg 이하)을 14일 동안 투여하였다. 처리 후, 조직을 모으고, 융해체를 제조하고, 웨스턴 블롯 검정을 수행하였다. 일반적인 종료 코돈 리드쓰로의 평가를 위한 단백질 선택은 먼저 인-프레임내에 일반적 종료 코돈을 갖는 3'-UTR에서 제 2 정지 코돈을 갖는 상응하는 mRNA에 기초한다. 이러한 두 정지 코돈 사이에, 각각 선택된 단백질은 제 1 종료 코돈의 리보좀 리드쓰로의 경우 단백질 연장부를 코딩하는 누클레오티드의 중간 서열을 갖는다. 화합물이 비특이적인 리보좀 리드쓰로를 유도할 수 있는 능력을 갖는 경우, 연장된 단백질은 웨스턴 블롯을 사용한 야생형 단백질로부터 구별된다. 래트로부터 조직을 수집하고, 비멘틴 mRNA에서 일반적인 종료 코돈 (UAA)의 억제에 대해 검정하였다. 억제에 대한 어떠한 증거도 명백하지 않았다. 본 발명의 화합물로 처리된 개로부터 조직을 수집하였다. UAG 정지 코돈을 갖는 베타 액틴의 일반적 종료 코돈의 억제에 대한 증거가 없었다.

건강한 인간 지원자에서, 본 발명의 단일 용량의 화합물 (200mg/kg)을 경구 투여하였다. 혈액 샘플을 수집하고, 혈장을 제조하고, 여성 및 남성 피검체로부터 혈장 샘플을 사용하여 웨스턴 블롯을 수행하였다. UGA 종료 코돈을 갖는 C-반응증 단백질 (CRP)을 사용하여, 본 발명의 화합물로 피검체를 처리하면 CRP mRNA에서 일반적인 종료 코돈이 억제되는지의 여부를 측정하였다. 조기 종료 검정법과 복합된 루시페라아제 검정법은 조기 종료 코돈을 선택적으로 억제하며, 일반적인 종료 코돈은 억제하지 않음을 입증해 준다.

실시예 4: 동물 모델

동물 모델 시스템은 또한, 본 발명의 화합물의 안정성 및 유효성을 입증하는데 사용될 수 있다. 대상 질환, 상태 또는 증상에 대해 동물 모델을 이용하여 생물학적 활성에 대해 본 발명의 화합물을 시험하였다. 이는 작용성 판독 시스템에 결합된 표적 RNA 엘리먼트를 함유하도록 조작된 동물 예컨대, 형질전환 마우스를 포함한다.

낭성섬유증

낭성섬유증에 대한 동물 모델의 예로는 cftr(-/-) 마우스 (예를 들어, 문헌 [Freedman et al, 2001, Gastroenterology 121(4):950-7] 참조), cftr(tm1HGU/tm1HGU) 마우스 (예를 들어, 문헌 [Bernhard et al, 2001, Exp Lung Res 27(4) :349- 66] 참조), 결핍성 cAMP-매개된 Cl(-) 캐릭터스를 갖는 CFTR-결핍 마우스 (예를 들어, 문헌 [Stotland et al, 2000, Pediatr Pulmonol 30(5):413-24] 참조), 및 C57BL/6-Cftr(m1UNC)/Cftr(m1UNC) 네아웃 (knockout) 마우스 (예를 들어, 문헌 [Stotland et al, 2000, Pediatr Pulmonol 30(5):413-24] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

근위영양증

근위영양증에 대한 동물 모델의 예로는 마우스, 햄스터, 고양이, 개, 및 *C. elegans* (*C. elegans*)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 근위영양증에 대한 마우스 모델의 예로는 dy/- 마우스 (예를 들어, 문헌 [Connolly et al, 2002, J Neuroimmunol 127(1-2):80-7] 참조), 근염을 동반하는 근위영양증 (mdm) 마우스 돌연변이 (예를 들어, 문헌 [Garvey et al, 2002, Genomics 79(2): 146-9] 참조), mdx 마우스 (예를 들어, 문헌 [Nakamura et al, 2001, Neuromuscul Disord 11(3):251-9] 참조), 우트로핀-디스트로핀 (utrophin-dystrophin) 네아웃 (dko) 마우스 (예를 들어, 문헌 [Nakamura et al, 2001, Neuromuscul Disord 11(3):251- 9] 참조), dy/dy 마우스 (예를 들어, 문헌 [Dubowitz et al, 2000, Neuromuscul Disord 10(4-5):292- 8] 참조), mdx(Cv3) 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [Pillers et al, 1999, Laryngoscope 109(8): 1310- 2] 참조), 및 근이양증 ADR-MDX 돌연변이 마우스 (예를 들어, 문헌 [Kramer et al,

1998, Neuromuscul Disord 8(8):542-50] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 근위영양증에 대한 햄스터 모델의 예로는 사르코글리칸-결핍 햄스터 (예를 들어, 문헌 [Nakamura et al, 2001, Am J Physiol Cell Physiol 281(2):C690-9] 참조) 및 BIO 14.6 이영양성 햄스퍼 (예를 들어, 문헌 [Schlenker & Burbach, 1991, J Appl Physiol 71(5):1655-62] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 근위영양증에 대한 고양이과 모델의 예로는 비대성 고양이과 근위영양증 모델 (예를 들어, 문헌 [Gaschen & Burgunder, 2001, Acta Neuropathol (Berl) 101(6):591-600] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 근위영양증에 대한 개과 모델은 골든 리트리버 근위영양증 (예를 들어, 문헌 [Fletcher et al, 2001, Neuromuscul Disord 11(3):239-43] 참조) 및 개과 X-연결된 근위영양증 (예를 들어, 문헌 [Valentine et al, 1992, Am J Med Genet 42(3):352-6] 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 근위영양증에 대한 C. 엘레간스의 예는 문헌 [Chamberlain & Benian, 2000, Curr Biol 10(21):R795-7 and Culette & Sattelle, 2000, Hum Mol Genet 9(6):869-77]에 기술되어 있다.

가족성 고콜레스테롤혈증

가족성 고콜레스테롤혈증에 대한 동물 모델의 예로는 작용성 LDL 수용체 유전자가 결여된 마우스 (예를 들어, 문헌 [Aji et al, 1997, Circulation 95(2):430-7] 참조), 요시다 (Yoshida) 래트 (예를 들어, 문헌 [Fantappie et al, 1992, Life Sci 50(24):1913-24] 참조), JCR:LA-cp 래트 (예를 들어, 문헌 [Richardson et al, 1998, Atherosclerosis 138(1):135-46] 참조), 돼지 (swine) (예를 들어, 문헌 [Hasler-Rapacz et al, 1998, Am J Med Genet 76(5):379-86] 참조), 및 와타나브 유전성 고지방질 래트 (Watanabe heritable hyperlipidaemic rabbit) (예를 들어, 문헌 [Tsutsumi et al, 2000, Arzneimittelforschung 50(2):118-21; Harsch et al, 1998, Br J Pharmacol 124(2):227-82; and Tanaka et al, 1995, Atherosclerosis 114(1):73-82] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

인간 암

인간 암에 대한 동물 모델의 예로는 일반적으로 발생하는 종양을 갖는 컴페니언 애니멀 (companion animals) (예를 들어, 문헌 [Vail & MacEwen, 2000, Cancer Invest 18(8):781-92] 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 폐암에 대한 동물 모델의 예로는 문헌 [Zhang & Roth (1994, In Vivo 8(5):755-69)]에 기술된 폐암 동물 모델, 및 과괴된 p53 기능을 갖는 형질전환 마우스 (예를 들어, 문헌 [Morris et al, 1998, J La State Med Soc 150(4): 179-85] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 유방암에 대한 동물 모델의 예로는 시클린 D1을 과다발현하는 형질전환 마우스 (예를 들어, 문헌 [Hosokawa et al, 2001, Transgenic Res 10(5):471-8] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대장암에 대한 동물 모델의 예로는 TCRbeta 및 p53 이중 낙아웃 마우스 (예를 들어, 문헌 [Kado et al, 2001, Cancer Res 61(6):2395-8] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 췌장암에 대한 동물 모델의 예로는 Panc02 뮤런 췌장 아데노칼시노마의 전이성 모델 (예를 들어, 문헌 [Wang et al, 2001, Int J Pancreatol 29(1):37-46] 참조) 및 피하 췌장 종양에서 발생된 nu-nu 마우스 (예를 들어, 문헌 [Ghaneh et al, 2001, Gene Ther 8(3): 199- 208] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비호지킨 림프종에 대한 동물 모델의 예로는 중증의 복합된 면역결핍 ("SCID") 마우스 (예를 들어, 문헌 [Bryant et al, 2000, Lab Invest 80(4):553-73] 참조) 및 IgHmu-HOX11 형질전환 마우스 (예를 들어, 문헌 [Hough et al, 1998, Proc Natl Acad Sci USA 95(23):13853-8] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 식도암에 대한 동물 모델의 예로는 사람 패필로마바이러스형 16 E7 종양유전자에 대해 형질전환 마우스 (예를 들어, 문헌 [Herber et al, 1996, J Virol 70(3):1873-81] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 직장암에 대한 동물 모델의 예로는 Apc 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [Fodde & Smits, 2001, Trends Mol Med 7(8):369-73 and Kuraguchi et al, 2000, Oncogene 19(50):5755-63] 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 신경섬유종에 대한 동물 모델의 예로는 변이체 NF1 마우스 (예를 들어, 문헌 [Cichowski et al, 1996, Semin Cancer Biol 7(5):291-8] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 망막모세포종에 대한 동물 모델의 예로는 망막에서 시미안 바이러스 40 T 항원을 발현하는 형질전환 마우스 (예를 들어, 문헌 [Howes et al, 1994, Invest Ophthalmol Vis Sci 35(2):342-51 and Windle et al, 1990, Nature 343(6259):665-9] 참조) 및 동종교배 래트 (예를 들어, 문헌 [Nishida et al, 1981, Curr Eye Res 1(1):53-5 and Kobayashi et al, 1982, Acta Neuropathol (Berl) 57(2-3):203-8] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 월름종양에 대한 동물 모델의 예로는 WT1 낙아웃 마우스 (예를 들어, 문헌 [Scharnhorst et al, 1997, Cell Growth Differ 8(2): 133-43] 참조), 뉴프로브라스토마 (neuroblastoma) 발병율이 높은 래트 서브라인 (subline) (예를 들어, 문헌 [Mesfin & Breech, 1996, Lab Anim Sci 46(3):321-6] 참조), 및 월름종양을 갖는 위스타르/푸르스 래트 (Wistar/Furth rat) (예를 들어, 문헌 [Murphy et al, 1987, Anticancer Res 7(4B):717-9] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

망막색소상피 변성증

망막색소상피 변성증에 대한 동물 모델의 예로는 로얄 콜리제 오브 셔전 (Royal College of Surgeons ("RCS")) 래트 (예를 들어, 문헌 [Vollrath et al, 2001, Proc Natl Acad Sci USA 98(22):12584-9 and Hanitzsch et al, 1998, Acta Anat

(Basel) 162(2-3):119-26] 참조), 로돕신 넉아웃 마우스 (예를 들어, 문헌 [Jaissle et al, 2001, Invest Ophthalmol Vis Sci 42(2):506-13] 참조), 및 Wag/Rij 래트 (예를 들어, 문헌 [Lai et al, 1980, Am J Pathol 98(1):281-4] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

경화증

경화증에 대한 동물 모델의 예로는 CCl_4 -노출된 래트 (예를 들어, 문헌 [Kloehn et al, 2001, Horm Metab Res 33(7):394-401] 참조) 및 박테리아 세포 요소 또는 대장염에 의해 자극된 설치류 모델 (예를 들어, 문헌 [Vierling, 2001, Best Pract Res Clin Gastroenterol 15(4):591-610] 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

혈우병

혈우병에 대한 동물 모델의 예로는 혈우병 A에 대한 설치류 모델 (예를 들어, 문헌 [Reipert et al, 2000, Thromb Haemost 84(5):826-32; Jarvis et al., 1996, Thromb Haemost 75(2):318-25; and Bi et al, 1995, Nat Genet 10(1):119-21] 참조), 혈우병 A에 대한 개과 모델 (예를 들어, 문헌 [Gallo-Penn et al, 1999, Hum Gene Ther 10(11):1791-802 and Connelly et al, 1998, Blood 91(9):3273-81] 참조), 혈우병 B에 대한 뮤린 모델 (예를 들어, 문헌 [Snyder et al, 1999, Nat Med 5(1):64-70; Wang et al, 1997, Proc Natl Acad Sci USA 94(21):11563-6; and Fang et al, 1996, Gene Ther 3(3):217-22] 참조), 혈우병 B에 대한 개과 모델 (예를 들어, 문헌 [Mount et al, 2002, Blood 99(8):2670-6; Snyder et al, 1999, Nat Med 5(1):64-70; Fang et al, 1996, Gene Ther 3(3):217-22]; and Kay et al, 1994, Proc Natl Acad Sci USA 91(6):2353-7] 참조), 및 혈우병 B에 대한 붉은털 원숭이 (예를 들어, 문헌 [Lozier et al, 1999, Blood 93(6): 1875-81] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

폰 빌레브란트병

폰 빌레브란트병에 대한 동물 모델의 예로는 동종번식 마우스종 RIIS/J (예를 들어, 문헌 [Nichols et al, 1994, 83(11):3225-31 and Sweeney et al, 1990, 76(11):2258-65] 참조), 보트로세틴 주입된 래트 (예를 들어, 문헌 [Sanders et al, 1988, Lab Invest 59(4):443-52] 참조), 및 폰 빌레브란트병에 대한 돼지 모델 (예를 들어, 문헌 [Nichols et al, 1995, Proc Natl Acad Sci USA 92(7):2455-9; Johnson & Bowie, 1992, J Lab Clin Med 120(4):553-8]; and Brinkhous et al, 1991, Mayo Clin Proc 66(7):733-42] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

β -지중해빈혈증

β -지중해빈혈증에 대한 동물 모델의 예로는 글로빈 유전자가 변이된 뮤린 모델 (예를 들어, 문헌 [Lewis et al, 1998, Blood 91(6):2152-6; Raja et al, 1994, Br J Haematol 86(1):156-62; Popp et al, 1985, 445:432-44; and Skow et al, 1983, Cell 34(3): 1043-52] 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

신장 결석

신장 결석에 대한 동물 모델의 예로는 유전적 고칼슘뇨형 래트 (예를 들어, 문헌 [Bushinsky et al, 1999, Kidney Int 55(1):234-43 and Bushinsky et al, 1995, Kidney Int 48(6):1705-13] 참조), 화학적으로 처리된 래트 (예를 들어, 문헌 [Grases et al, 1998, Scand J Urol Nephrol 32(4):261-5; Burgess et al, 1995, Urol Res 23(4):239-42; Kumar et al, 1991, J Urol 146(5):1384-9; Okada et al, 1985, Hinyokika Kiyo 31(4):565-77; and Bluestone et al, 1975, Lab Invest 33(3):273-9] 참조), 고수산뇨형 래트 (예를 들어, 문헌 [Jones et al, 1991, J Urol 145(4):868-74] 참조), 유니레터럴 레트로그레이트 플렉서블 뉴프로스코피 (unilateral retrograde flexible nephroscopy)를 갖는 돼지 (예를 들어, 문헌 [Seifmah et al, 2001, 57(4):832-6] 참조), 및 차단된 상위 요로를 갖는 래빗 (예를 들어, 문헌 [Itatani et al, 1979, Invest Urol 17(3):234-40] 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

모세혈관화장성조화운동불증

모세혈관화장성조화운동불증에 대한 동물 모델의 예로는 모세혈관화장성조화운동불증의 뮤린 모델 (예를 들어, 문헌 [Barlow et al, 1999, Proc Natl Acad Sci USA 96(17):9915-9 and Inoue et al, 1986, Cancer Res 46(8):3979-82] 참조)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

리소좀 축적증

리소좀 축적증에 대한 동물 모델의 예로는 뮤코폴리사카리도시스 타입 VII (mucopolysaccharidosis type VII)에 대한 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [Brooks et al, 2002, Proc Natl Acad Sci USA. 99(9):6216-21; Monroy et al, 2002, Bone 30(2):352-9; Vogler et al, 2001, Pediatr Dev Pathol 4(5):421-33; Vogler et al, 2001, Pediatr Res. 49(3):342-8; and Wolfe et al, 2000, Mol Ther. 2(6):552-6] 참조), 이염성 백질이영양증에 대한 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [Matzner et al, 2002, Gene Ther. 9(1):53-63] 참조), 샌드호프병에 대한 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [Sango et al, 2002, Neuropathol Appl Neurobiol 28(1):23-34] 참조), 뮤코폴리사카리도시스 타입 III A에 대한 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [Bhattacharyya et al, 2001, Glycobiology 11(1):99-10 and Bhaumik et al, 1999, Glycobiology 9(12):1389-96] 참조), 아릴설파타아제 A (ASA)-결핍 마우스 (예를 들어, 문헌 [D'Hooge et al, 1999, Brain Res. 847(2):352-6 and D'Hooge et al, 1999, Neurosci Lett. 273(2):93-6] 참조); 아스파르틸글루코스아미누리아 변이를 갖는 마우스 (예를 들어, 문헌 [Jalanko et al, 1998, Hum Mol Genet. 7(2):265-72] 참조); 뮤코폴리사카리도시스 타입 VI에 대한 고양이과 모델(예를 들어, 문헌 [Crawley et al, 1998, J Clin Invest. 101(1):109-19 and Norrdin et al, 1995, Bone 17(5):485-9] 참조); 니만-페크병 타입 C에 대한 고양이과 모델 (예를 들어, 문헌 [March et al, 1997, Acta Neuropathol (Berl). 94(2): 164-72] 참조); 산성 스핀고미엘리나아제-결핍 마우스 (예를 들어, 문헌 [Otterbach & Stoffel, 1995, Cell 81(7): 1053-6] 참조), 및 만노스축정증 소 (예를 들어, 문헌 [Jolly et al, 1975, Birth Defects Orig Arctic Ser. 11(6):273-8] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

결절성 경화증

결절성 경화증 ("TSC")에 대한 동물 모델이 예로는 TSC1의 마우스 모델 (예를 들어, 문헌 [see, e.g., Kwiatkowski et al, 2002, Hum Mol Genet. 11(5):525-34] 참조), Tsc1 (TSC1 상동성) 넉아웃 마우스 (예를 들어, 문헌 [Kobayashi et al, 2001, Proc Natl Acad Set USA. 2001 Jul 17;98(15):8762-7] 참조), TSC2 유전자 변이(Eker) 래트 모델 (예를 들어, 문헌 [Hino 2000, Nippon Rinsho 58(6):1255-61; Mizuguchi et al, 2000, J Neuropathol Exp Neurol. 59(3): 188-9; and Hino et al, 1999, Prog Exp Tumor Res. 35:95-108] 참조); 및 Tsc2(+/-) 마우스 (예를 들어, 문헌 [Onda et al, 1999, J Clin Invest. 104(6):687- 95] 참조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

실시예 5: mdx 마우스, 동물 모델 연구

엑손 23의 3185번 위치에서 C가 T로 변이된, 427kDa 디스트로핀 폴리펩티드의 조기 번역 종료를 초래하는 mdx 마우스에서의 변이는 공지되어 있다 (Sicinski et al, Science 244(4912):1578-1580(1989)). 1일령 mdx 마우스로부터 유래된 마우스 일차 골격근 배양물을 종래 기술된 바와 같이 제조하였다 (Barton-Davis et al, J. Clin. Invest. 104(4):375-381 (1999): 이 문헌 전체가 본원에 참고문헌으로 인용됨). 세포를 본 발명의 화합물의 존재하에 10일 동안 배양시켰다. 배양 배지를 4일마다 교체하고, 금모세포 배양물중 디스트로핀의 존재 여부를 종래 기술된 바와 같은 면역염색법으로 검출하였다 (Barton-Davis et al, J. Clin. Invest. 104(4):375-381(1999)). 디스트로핀 단백질의 C-말단에 대한 일차 모노클로날 항체를 사용하고, 비희석된 로다민 컨쥬게이팅된 항-마우스 IgG를 이차 항체로서 사용하였다. 항체는 넌센스 코돈의 억제에 의해 생성된 전장 단백질을 검출한다. 레이카 DMR (Leica DMR) 마이크로스코프, 디지털 카메라, 및 관련 이미징 소프트웨어를 사용하여 염색부를 관찰하였다.

종래 기술된 바와 같이 (Barton-Davis et al, J. Clin. Invest. 104(4):375- 381(1999)), 화합물은 마취된 마우스의 피부 아래로 이식된 알제트 삼투성 펌프 (Alzet osmotic pumps)에 의해 전달된다. 두 용량의 본 발명의 화합물을 투여하였다. 젠타마이신은 파지티브 대조군으로서 작용하며, 단지 용매로만 채워진 펌프는 네거티브 대조군으로서 작용한다. 조직에 노출되도록 계산된 용량이 10mM 및 20mM이 되도록 펌프를 적합한 화합물로 로딩시켰다. 젠타마이신 농도를 약 200mM의 조직 노출이 달성되도록 계산하였다. 초기 실험에서, 마우스를 14일 동안 처리한 후, 동물을 캐타민으로 마취시키고, 방혈 치사시켰다. 그 후, 실험 동물의 경골 전방 (TA) 근육을 절제하고, 냉동시키고, 가로무늬근으로의 디스트로핀 혼입의 면역 혈관 검정에 사용하였다. TA 근육에서의 디스트로핀의 존재는 종래 기술된 바와 같은 면역염색법에 의해 검출된다 (Barton-Davis et ah, J. Clin. Invest. 104(4):375-381(1999)).

웨스턴 블로트 분석

4주 동안 본 발명의 화합물로 처리된 mdx 마우스로부터의 사두근을 디스트로핀에 대한 통상적으로 입수 가능한 항체를 사용하여 웨스턴 블로트으로 분석하였다. 야생형 마우스의 사두근으로부터 추출된 단백질은 파지티브 대조군으로서 작용한다. 전장 디스트로핀의 생성이 처리된 동물에서 관찰되었다. 이론에 의해 국한되는 것은 아니라 넌센스 억제 결과 생성된 전장 디스트로핀의 양은 야생형 발현 수준의 약 10%이다.

면역형광법

수컷 mdx 마우스 (9-11 주령)를 본 발명의 상이한 화합물로 처리하였다 ($n =$ 각 화합물에 대해 2회 이상). 이들 화합물을 25mg/kg으로 2주 동안 1일 1회 SQ 주입하였다. 처리 2주 후, 마우스를 희생시켜 근육을 제거하여 디스트로핀 리드쓰로 유효성을 측정하였다.

디스트로핀 항체를 사용하여 10 μ m 냉동 절편에 대한 면역형광법 (IF)을 수행하였다. 항체는 mdx 마우스에서 발견된 조기 정지 변이에 대한 에피토프 C-말단을 인지하였다. 모든 섹션에서 동일한 방식으로 이미지 분석을 수행하였다. 처리된 마우스 및 미처리된 마우스의 이미지를 분석하고, 비처리된 대조군에서의 시그널 보다 큰 시그널은 파지티브인 것으로 간주되며, 이는 디스트로핀 mRNA에서 조기 종료 코돈의 억제가 발생한 것을 의미한다.

근육 역학

동물로부터의 EDL 근육에 대해 분리된 전체 근육 역학을 수행하였다. 최적의 근육 길이 (Lo)는 최대 경련 강도를 유도하는 길이로서 정의된다. Lo에서의 최대 강직력은 초최대 전압에서 120Hz, 500msec 펄스를 사용하여 측정하였다. 일련의 5가지 테타니성 신장성 수축에 의해 유도된 기계적 손상에 대한 보호를 관찰하였다. 이러한 측정은 700msec 자극을 사용하여 수행하였으며, 이러한 기간 동안 근육은 첫번째 500msec에 대해 등척성 수축으로 유지되며, 이어서 0.5Lo/sec의 속도로 8 또는 10% Lo 스트레칭된다. 기계적 손상에 대한 보호는 80Hz 자극 빈도에서 평가하였다. 손상은 처음 및 마지막 신장성 수축간의 힘의 손실로서 측정하였다.

실시예 6: p53 유전자에서 넌센스 변이의 억제

동물 모델 시스템에 있어서, CAOV-3 세포 (1×10^7)를 nude/nude 마우스 플랭크에 주입하였다. 12일 후, 마우스를 무작위로 분류하고 (그룹당 10마리), 본 발명의 화합물 3mg/kg을 피하내 (주마다 5일) 또는 본 발명의 화합물 30mg/kg을 복강내 (주마다 1일) 처리하였다. 종양 부피를 매주 측정하였다. 본 발명의 화합물에 의한 p53 유전자에서 넌센스 변이의 억제는 생체내 암 성장을 억제시킬 수 있다.

실시예 7: 28S rRNA의 특이적 누클레오티드의 접근은 본 발명의 화합물에 의해 변형될 수 있다

16S rRNA의 A 부위로의 번역 결합의 적합도를 감소시키는 젠타마이신 및 아미노글리코시드계의 기타 구성원이 종래 연구에 의해 입증되었다. 화학적 풋프린팅, UV 가교 및 NMR에 의해, 젠타마이신은 누클레오티드 1406번, 1407번, 1494번, 및 1496번 (Moazed & Noller, Nature 327(6121):389-394 (1978); Woodcock et al, EMBO J. 10(10):3099-3103 (1991); and Schroeder et al, EMBOJ. 19:1-9 (2000))에서의 rRNA의 A 부위 (누클레오티드 1400-1410 및 1490-1500, E.coli 넘버링)에 결합하는 것으로 입증되었다.

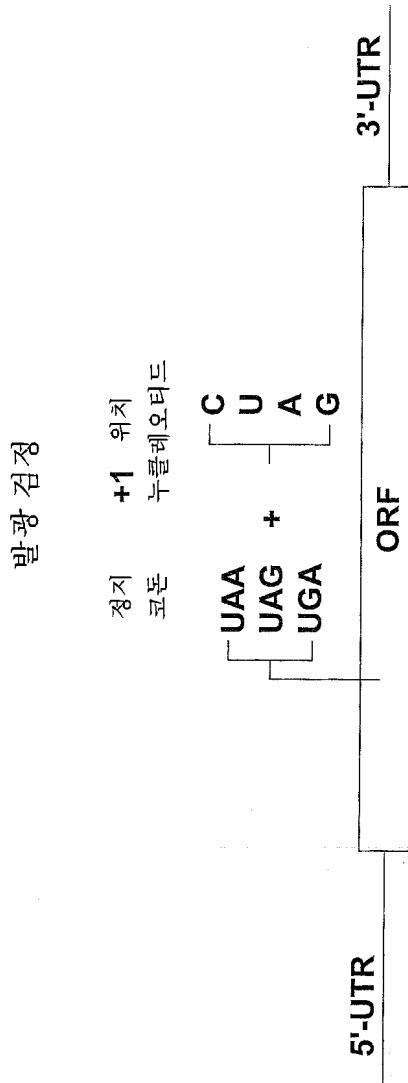
HeLa 세포로부터 제조된 리보솜을 소분자 (100mM 농도)와 인큐베이션시킨 후, 화학적 개질제 (디메틸 살레이트 [DMS] 및 케톡살 [KE])로 처리하였다. 화학적 변형 후, rRNA를 폐놀-클로로포름 추출시키고, 에탄올 침전시키고, 3개의 rRNA의 상이한 영역으로의 말단-라벨링된 올리고누클레오티드 하이브리디제이션을 이용한 프라이머 연장 반응으로 검정하고, 6% 폴리아크릴아미드 겔상에서 분석하였다. 프라이머 연장부에 대한 프로브는 전체 18S (7 올리고누클레오티드 프라이머), 28S (24 올리고누클레오티드 프라이머) 및 5S (1 프라이머) rRNA를 망라한다. 이러한 실험에서 대조군은 DMSO (DMSO에 의해 유도된 rRNA 접근성을 변화시키기 위한 조절제), 파로모마이신 (18S rRNA 결합을 위한 마커), 및 아니소마이신 (28S rRNA 결합에 대한 마커)를 포함한다.

각각의 개별적인 문헌 또는 특허 출원이 특정하고 개별적으로 참고문헌으로 인용되는 것으로 기재되는 것처럼 본원에 언급된 모든 문헌 및 특허 출원은 동일한 범위로 본원에 참고문헌으로 인용된 것이다.

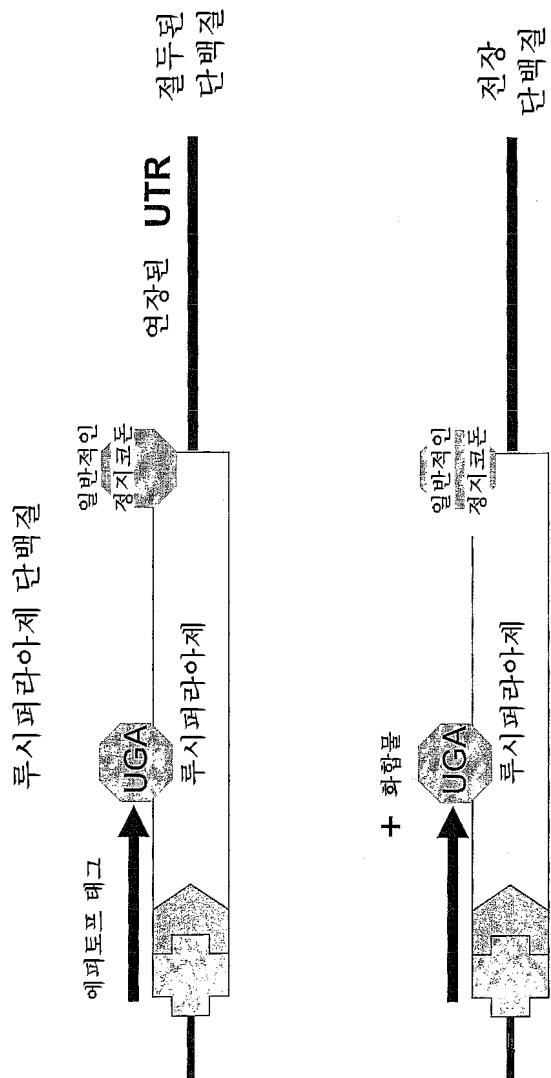
특정 구체예가 상기 상세히 기술되었지만, 당업자는 본 발명의 교시로부터 벗어나지 않으면서 구체예에 대한 많은 변형이 가능하다는 것을 분명히 인지할 수 있을 것이다. 모든 이러한 변형 또한 본 발명의 청구범위내에 포함된다.

도면

도면1



도면2



도면3

리드쓰로(Read through) 검정

