



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월31일

(11) 등록번호 10-1345002

(24) 등록일자 2013년12월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/14 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2007-7018889
- (22) 출원일자(국제) 2006년01월20일
 심사청구일자 2011년01월20일
- (85) 번역문제출일자 2007년08월17일
- (65) 공개번호 10-2007-0098925
- (43) 공개일자 2007년10월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2006/000204
- (87) 국제공개번호 WO 2006/077424
 국제공개일자 2006년07월27일
- (30) 우선권주장
 60/645,975 2005년01월21일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020030078067 A*
 KR1020030078068 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
아스텍스 테라퓨틱스 리미티드
 영국, 캠브리지 씨비4 0큐에이, 밀턴 로드, 436
 캠브리지 싸이언스 파크
- (72) 발명자
커리, 제인, 엘리자베스
 영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지
 싸이언스 파크 436
라이언즈, 존, 프랜시스
 영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지
 싸이언스 파크 436
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 13 항

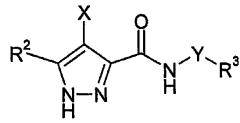
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **제약 화합물**

(57) 요약

본 발명은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 하기 화학식 0의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물의 조합물을 제공한다.

<화학식 0>



식 중,

X는 R¹-A-NR⁴-기, 또는 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고;

A는 결합, SO₂, C=O, NR^k(C=O) 또는 O(C=O)이고, 여기서 상기 R^k는 수소, 또는 히드록시 또는 C₁₋₄ 알콕시로 임의로 치환된 C₁₋₄ 히드رو카르빌이고;

Y는 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 길이의 알킬렌 쇠이고;

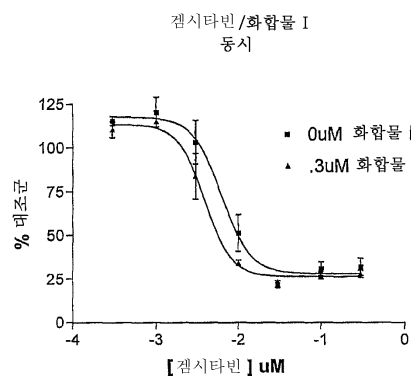
R¹은 수소; 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시, C₁₋₄ 히드رو카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드رو카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드رو카르빌기이고, 여기서 상기 히드رو카르빌기의 탄소 원자 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO₂로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있고;

R²는 수소; 할로젠; C₁₋₄ 알콕시 (예를 들어, 메톡시); 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C₁₋₄ 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C₁₋₄ 히드رو카르빌기이고;

R³은 수소, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

R⁴는 수소, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C₁₋₄ 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C₁₋₄ 히드رو카르빌기이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

스콰이어스, 매튜, 시몬

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

톰슨, 네일, 토마스

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

톰슨, 카일라, 메리엄

영국 씨비4 0이와이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 23 이노베이션 센터 스위트 7

와이어트, 파울, 그레이엄

영국 디디1 5이에이치 던디 다우 스트리트 유니버
시티오브 던디 디비전 오브 바이올로지칼 케미스트
리 앤드몰레큘라 마이크로바이올로지

(30) 우선권주장

60/645,976 2005년01월21일 미국(US)

60/645,986 2005년01월21일 미국(US)

60/645,987 2005년01월21일 미국(US)

60/646,113 2005년01월21일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

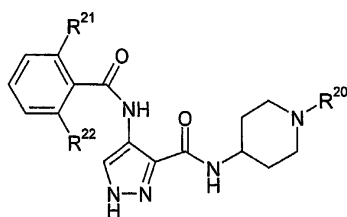
청구항 6

삭제

청구항 7

(1) 하기 화학식 VIa의 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물; 및 (2) 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈, 알리트렉세드, 페메트렉세드, 메토틱세이트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 트라스투주마브, 세톡시마브, 게피티니브, 에를로티니브, 베바시주마브, 이마티니브 메실레이트, 소라페니브, 에토포시드, 테니포시드, 캄프토테신, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈을 포함하는, 암 치료, 관리 또는 예방용 조합물.

<화학식 VIa>



식 중,

R²⁰은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R²¹은 불소 및 염소로부터 선택되고;

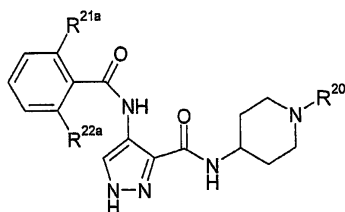
R²²은 불소, 염소 및 메톡시로부터 선택되거나; 또는

R²¹ 및 R²² 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 염소, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 벤질옥시로부터 선택된다.

청구항 8

제7항에 있어서, (1) 하기 화학식 VIb의 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물; 및 (2) 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈, 알리트렉세드, 페메트렉세드, 메토틱세이트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 트라스투주마브, 세톡시마브, 게피티니브, 에를로티니브, 베바시주마브, 이마티니브 메실레이트, 소라페니브, 에토포시드, 테니포시드, 캄프토테신, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈을 포함하는 조합물.

<화학식 VIb>



식 중,

R^{20} 은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R^{21a} 는 불소 및 염소로부터 선택되고;

R^{22a} 는 불소, 염소 및 메톡시로부터 선택된다.

청구항 9

제8항에 있어서, 화학식 VIb의 화합물이

4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드;

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

4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드; 및

4-(2-플루오로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드

로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 VIb의 화합물이 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드인 조합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 화학식 VIb의 화합물이 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 메탄술폰산염인 조합물.

청구항 12

제7항에 있어서, 겐시타빈, 파클리탁셀 또는 게피티니브를 포함하는 조합물.

청구항 13

제7항에 있어서, 빈블라스틴, 캄프토테신 또는 에토포시드를 포함하는 조합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

제7항에 있어서, 화학식 VIa의 화합물과 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈, 칼리트렉세드, 페메트렉세드, 메토티렉세이트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 트라스투주마브, 세톡시마브, 게피티니브, 에를로티니브, 베바시주마브, 이마티니브 메실레이트, 소라페니브, 에토포시드, 테니포시드, 캄프토테신, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈이 (a) 혼합되거나, (b) 화학적/물리화학적으로 연결되거나, (c) 화학적/물리화학적으로 공동-패키징되거나, (d) 혼합되지는 않지만 공동-패키징되거나 공존하거나, 또는 (e) 비물리적으로 합쳐지는 것인 조합물.

청구항 16

제7항에 있어서, 제약 팩, 키트 또는 환자 팩의 형태인 조합물.

청구항 17

제7항 내지 제13항, 제15항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물 형태의 조합물.

청구항 18

삭제

청구항 19

제7항 내지 제13항, 제15항 및 제16항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 포함하는, 스크리닝되어 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 조합물로의 치료에 감수성인 암에 걸리거나 걸릴 위험이 있는 것으로 결정된 환자에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 VIa 또는 VIb의 화합물을 포함하는, 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈, 팔리트렉세드, 페메트렉세드, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 트라스투주마브, 세톡시마브, 게피티니브, 에를로티니브, 베바시주마브, 이마티니브 메실레이트, 소라페니브, 에토포시드, 테니포시드, 캄프토테신, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈과의 조합 치료에서의 사용으로 포유동물에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 22

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 VIa 또는 VIb의 화합물을 포함하는, 암에 걸려 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈, 팔리트렉세드, 페메트렉세드, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 트라스투주마브, 세톡시마브, 게피티니브, 에를로티니브, 베바시주마브, 이마티니브 메실레이트, 소라페니브, 에토포시드, 테니포시드, 캄프토테신, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈으로 치료받는 환자에서 반응률을 증대 또는 증강시키는데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제 (GSK, 예를 들어 GSK-3)의 활성을 억제하거나 조정하는 피라졸 화합물과 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제의 조합물, 및 이러한 조합물의 치료적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 화학식 I의 화합물 및 그의 아군 및 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 및 그의 염산 부가염은 시클린 의존성 키나제 (CDK 키나제) 및 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK3)의 억제제인 것으로 선행 국제 특허 출원 번호 PCT/GB2004/003179 (출원 제WO 2005/012256호)에 개시되어 있다.

[0003] 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 메탄술폰산 및 아세트산 부가염, 및 그의 결정 및 이들의 제조 방법이 선행 출원 USSN 60/645,973 및 GB 0501475.8에 개시되어 있다.

[0004] 단백질 키나제는 세포내 다양한 신호 전달 과정의 제어를 초래하는, 구조적으로 관련된 효소의 거대족으로 구성되어 있다 (문헌 [Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA]). 키나제는 이들이 인산화시키는 기질 (예를 들어, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해서 족으로 분류될 수 있다. 일반적으로 이들 키나제 족 각각에 상응하는 서열 모티프로 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253: 407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70: 419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13: 2352-2361 (1994)]).

[0005] 단백질 키나제는 그의 조절 메카니즘으로 특징지어질 수 있다. 상기 메카니즘으로는 예를 들어 자가인산화, 기타 키나제에 의한 인산전달 반응, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용 및 단백질-폴리뉴클레오티드 상호작용을 들 수 있다. 각각의 단백질 키나제는 하나 이상의 메카니즘으로 조절될 수 있다.

[0006] 키나제는 표적 단백질에 인산기를 첨가하여 증식, 분화, 세포자멸, 운동성, 전사, 번역 및 기타 신호 전달 과정을 비롯한 (여기에만 제한되지 않음) 많은 여러가지 세포 과정을 조절한다. 이들 인산화 이벤트는 표적 단백질

의 생물학적 기능을 조정 또는 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 다양한 세포의 신호 (호르몬, 신경전달물질, 성장 및 분화 인자 등), 세포 주기 이벤트, 환경 또는 영양 스트레스 등에 대한 반응으로 발생한다. 적합한 단백질 키나제는 신호전달 경로에서, 예를 들어 대사 효소, 조절 단백질, 수용체, 세포 골격 단백질, 이온 채널 또는 펌프, 또는 전사 인자를 (직접 또는 간접적으로) 활성화 또는 불활성화시키는 기능을 한다. 단백질 인산화의 불완전한 제어로 인한 비제어된 신호전달은 예를 들어 암, 알리지/천식, 면역계 질환 및 질병, 중추신경계의 질환 및 질병, 및 혈관형성을 비롯한 많은 질환과 관련된다.

[0007] **시클린 의존성 키나제**

[0008] 진핵 세포 분열 과정은 G1, S, G2 및 M으로 칭해지는 일련의 순차적인 단계로 크게 나누어질 수 있다. 다양한 세포 주기 단계 동안의 정확한 진행은 시클린 의존성 키나제 (CDK)로 공지된 단백질족 및 시클린으로 칭해지는 그의 동족 단백질 파트너의 다양한 집합의 시간 및 공간적 조절에 결정적으로 의존적인 것으로 나타났다. CDK는 서열 의존적 상황에서 다양한 폴리펩티드의 인산화 중 기질로서 ATP를 사용할 수 있는 cdc2 (CDK1로도 공지됨) 동족 세린-트레오닌 키나제 단백질이다. 시클린은 특정 CDK 파트너 단백질과의 결합 및 이들에 대한 선택성 정의에 사용되는, "시클린 박스"로 지칭되는 약 100개의 아미노산을 함유하는 상동성 영역으로 특징지어진 단백질 족이다.

[0009] 발현 수준, 분해 속도, 및 세포 주기 내 다양한 CDK 및 시클린의 활성 수준의 조정은 일련의 CDK/시클린 복합체의 주기적 형성을 유발하고, 여기서 CDK는 효소에 의해 활성화된다. 상기 복합체의 형성은 불연속 세포 주기 체크포인트 통과를 제어하여 세포 분열 과정을 지속시킬 수 있다. 주어진 세포 주기 체크포인트에서 사전 필수적인 생화학적 기준이 충족되지 못한 경우, 즉, 요구되는 CDK/시클린 복합체가 형성되지 않은 경우 세포 주기 정지 및/또는 세포 자멸이 유발될 수 있다. 암에서 나타나는 바와 같이 비정상적 세포 증식은 종종 정확한 세포 주기 제어의 손실 때문일 수 있다. 따라서, CDK 효소적 활성의 억제는 비정상적으로 분열하는 세포를 분열 정지 및/또는 사멸시켜 얻을 수 있다. 다양한 CDK 및 CDK 복합체, 및 세포 주기를 조정하는 이들의 중요한 역할은 정의된 생화학적 원리를 기초로 선택되어지는 광범위한 잠재적인 치료 표적을 제공한다.

[0010] 세포 주기 중 G1 단계에서 S 단계로의 진행은 D 및 E 유형 시클린 구성원과의 조합을 통해 CDK2, CDK3, CDK4 및 CDK6으로 주로 조절된다. D-유형 시클린은 G1 제한점을 통과할 수 있는 수단으로 나타나며, 여기서 CDK2/시클린 E 복합체는 G1 단계에서 S 단계로 이동하는 데 있어 핵심이 된다. S 단계에서 G2 단계로 진입하는 순차적인 진행은 CDK2/시클린A 복합체를 필요로 하는 것으로 생각된다. 두 유사분열 및 이를 유발하는 G2 단계에서 M 단계로의 이동은 CDK1과 A 및 B 유형 시클린의 복합체에 의해 조절된다.

[0011] G1 단계 동안, 망막모세포종 단백질 (Rb) 및 관련 포켓 단백질, 예컨대 p130은 CDK(2, 4 및 6)/시클린 복합체에 대한 기질이다. G1 단계 동안의 진행은 CDK(4/6)/시클린-D 복합체에 의한 Rb 및 p130의 과인산화 및 이에 따른 불활성화로 부분적으로 촉진된다. Rb 및 p130의 과인산화는 E2F와 같은 전사 인자를 방출시켜 G1 단계에서 S 단계로의 진입을 진행하는 데 필수적인 유전자, 예컨대 시클린 E 유전자를 발현시킨다. 시클린 E의 발현은 Rb의 추가 인산화를 통해 E2F 수준을 증폭 또는 유지시키는 CDK2/시클린 E 복합체의 형성을 촉진한다. CDK2/시클린 E 복합체는 또한 히스톤 생합성에 관여하는 NPAT와 같은 DNA 복제에 필수적인 기타 단백질을 인산화한다. G1 진행 및 G1/S 이동은 또한 CDK2/시클린 E 경로에 공급되는 미토겐 자극 Myc 경로를 통해 조절된다. CDK2는 또한 p21 수준을 조절하는 p53을 이용한 p53 매개된 DNA 손상 반응 경로와 관련된다. p21은 CDK2/시클린 E의 단백질 억제제이고, 따라서 G1/S 이동을 막거나 지연시킬 수 있다. 따라서, CDK2/시클린 E 복합체는 Rb, Myc 및 p53 경로로부터의 생화학적 자극이 어느 정도로 통합되는 지점을 나타낼 수 있다. 따라서, CDK2 및/또는 CDK2/시클린 E 복합체는 비정상적으로 분열하는 세포에서 세포 주기의 정지, 또는 제어의 복구에 고안된 요법을 위한 좋은 표적이 된다.

[0012] 세포 주기에서 CDK3의 정확한 역할은 명확하지 않다. 아직까지는 동족 시클린 파트너가 없는 것으로 확인되었지만, CDK3의 주요 음성형이 세포를 G1 단계에서 지연시키므로, CDK3은 G1/S 이동을 조절하는 데 역할을 하는 것으로 제안된다.

[0013] 대부분의 CDK가 세포 주기 조절에 관여하지만, CDK 족의 특정 구성원이 기타 생화학적 과정에 관여한다는 증거가 있다. CDK5가 정확한 뉴런 발생에 필수적이고, 또한 몇몇 뉴런 단백질, 예컨대 Tau, NUDE-1, 시냅신 1, DARPP32 및 Munc18/신택신 1A 복합체의 인산화와 관련된다는 것으로 예시된다. 뉴런 CDK5는 통상적으로 p35/p39 단백질과의 결합에 의해 활성화된다. 그러나, CDK5 활성은 p35의 말단절단형(truncated)인 p25의 결합에 의해서는 조절될 수 없다. p35에서 p25로의 전환, 및 후속적인 CDK5 활성의 탈조절은 허혈, 흥분독성

(excitotoxicity) 및 β -아밀로이드 펩티드에 의해 유도될 수 있다. 따라서, p25는 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머의 발병기전과 관련되고, 따라서 상기 질환에 대한 지시 요법에 표적으로서 흥미롭다.

[0014] CDK7은 cdc2 CAK 활성을 갖고, 시클린 H와 결합하는 핵 단백질이다. CDK7은 RNA 중합효소 II C-말단 도메인 (CTD) 활성을 갖는 TFIIH 전사 복합체의 성분으로 확인되었다. 이는 Tat-매개된 생화학적 경로를 통한 HIV-1 전사의 조절과 관련된다. CDK8은 시클린 C와 결합하고, RNA 중합효소 II의 CTD의 인산화에 관련된다. 이와 유사하게, CDK9/시클린-T1 복합체 (P-TEFb 복합체)는 RNA 중합효소 II의 연장 제어에 관련된다. PTEF-b는 또한 시클린 T1과의 상호작용을 통해 바이러스 교차활성화제 Tat에 의한 HIV-1 게놈의 전사 활성화에 요구된다. 따라서, CDK7, CDK8, CDK9 및 P-TEFb 복합체는 항-바이러스 요법에 대해 가능한 표적이다.

[0015] 분자 수준에서 CDK/시클린 복합체 활성의 조절은 일련의 자극 및 억제 인산화 또는 탈인산화 이벤트를 필요로 한다. CDK 인산화는 CDK 활성 키나제 (CAK) 및/또는 wee1, Myt1 및 Mik1과 같은 키나제에 의해 수행된다. 탈인산화는 포스포타제, 예컨대 cdc25 (a & c), pp2a 또는 KAP에 의해 수행된다.

[0016] CDK/시클린 복합체 활성은 내인성 세포 단백질성 억제제인 Kip/Cip 족 또는 INK 족의 2 가지 족에 의해 더 조절될 수 있다. INK 단백질은 특히 CDK4 및 CDK6과 결합한다. p16^{ink4} (MTS1로도 공지됨)는 다수의 원발암에서 돌연변이되거나 결실된 잠재적인 종양 억제 유전자이다. Kip/Cip 족은 단백질, 예컨대 p21^{Cip1, Waf1}, p27^{Kip1} 및 p57^{Kip2}를 함유한다. 상기에 개시된 바와 같이, p21은 p53에 의해 유도되고, CDK2/시클린(E/A) 및 CDK4/시클린 (D1/D2/D3) 복합체를 불활성화시킬 수 있다. 비전형적으로, 낮은 수준의 p27 발현은 유방암, 결장암 및 전립선 암에서 관찰된다. 이와 반대로, 고형 종양에서 시클린 E의 과발현은 불량한 환자 예후와 관련된 것으로 나타난다. 시클린 D1의 과발현은 식도암, 유방암, 편평상피세포암 및 비-소세포 폐암과 관련된다.

[0017] 증식 세포 내 세포 주기의 조절 및 추진에서, CDK 및 관련 단백질의 주요 역할은 상기에 약술되어 있다. CDK가 핵심 역할을 하는 생화학 경로의 일부도 또한 기재되어 있다. 따라서, 일반적으로 CDK 또는 특정 CDK를 표적으로 하는 요법을 이용한 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에 대한 단독요법의 개발은 가능한 많이 요구된다. CDK 억제제는 또한 생각할 수 있는 바로는 기타 질환, 그 중 예컨대 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 신경변성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. CDK 표적 요법은 또한 기존의 또는 신규 치료제와 함께 병용 요법으로 사용될 때 상기에 기재된 질환의 치료에 임상적 이점을 제공할 수 있다. CDK 표적 항암 요법은 DNA와 직접 상호작용하지 않는 현재의 많은 항암제에 비해 잠재적으로 유리할 수 있고, 따라서 2차 암발생의 위험을 감소시켜야 한다.

[0018] 글리코젠 신타제 키나제

[0019] 글리코젠 신타제 키나제-3 (GSK3)은 인간에서 편재하게 발현되는 2 종의 이소포름 (GSK3 α 및 베타 GSK3 β)으로서 존재하는 세린-트레오닌 키나제이다. GSK3은 배아 발생, 단백질 합성, 세포 증식, 세포 분화, 미체소관 역학, 세포 운동 및 세포 자멸에 역할을 하는 것과 관련된다. 이에 따라, GSK3은 질환 상태, 예컨대 당뇨병, 암, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 간질, 운동신경세포 질환 및/또는 두부 외상의 진행에 영향을 준다. 계통발생학적으로 GSK3은 시클린 의존성 키나제 (CDK)와 가장 밀접하게 관련된다.

[0020] GSK3으로 알려진 교감 펩티드 기질 서열은 (Ser/Thr)-X-X-X-(pSer/pThr)이고, 여기서 X는 ((n+1), (n+2), (n+3) 위치에서) 임의의 아미노산이고, pSer 및 pThr은 각각 포스포-세린 및 포스포-트레오닌 (n+4)이다. GSK3은 (n) 위치에서 제1 세린 또는 트레오닌을 인산화한다. (n+4) 위치의 포스포-세린 또는 포스포-트레오닌은 최대 기질 전환을 얻기 위한 GSK3 프라이밍에 필수적인 것으로 나타난다. Ser21에서 GSK3 α 또는 Ser9에서 GSK3 β 의 인산화는 GSK3의 억제를 유발한다. 돌연변이 유발 및 펩티드 경쟁 연구는 GSK3의 인산화된 N-말단이 자가 억제 메커니즘을 통해 포스포-펩티드 기질 (S/TXXXpS/pT)과 경쟁할 수 있는 모델을 얻게 한다. 또한, GSK3 α 및 GSK3 β 를 각각 티로신 279 및 216의 인산화로 미세하게 조절할 수 있다는 것을 제시하는 데이터가 있다. Phe에 대한 이들 잔기의 돌연변이는 생체내 키나제 활성의 감소를 유발하였다. GSK3 β 의 X-선 결정학 구조는 GSK3 활성화 및 조절의 모든 면을 명백히 하는 데 도움을 준다.

[0021] GSK3은 포유동물 인슐린 반응 경로의 부분을 형성하고, 인산화할 수 있고, 이에 따라 글리코젠 합성효소를 불활성화한다. 따라서, GSK3 억제에 의한 글리코젠 합성효소 활성 및 이에 따른 글리코젠 합성의 상향조절은 타입 II, 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM) (인체 조직이 인슐린 자극에 내성이 있는 질병)과 분투하는 가능 수단으로 고려된다. 간 조직, 지방 조직 또는 근육 조직에서 세포 인슐린 반응은 세포의 인슐린 수용체에 결합하는 인슐린에 의해 시작된다. 이는 인슐린 수용체 기질 (IRS) 단백질의 인산화 및 원형질막에 대한 후속적인 보

충을 유발한다. IRS 단백질의 추가 인산화는 2차 전달자 포스포티딜리노시틸 3,4,5-트리포스포페이트 (PIP3)를 유리할 수 있는 원형질막에 대한 포스포이노시티드-3 키나제 (PI3K)의 보충으로 시작된다. 이는 막에 대한 3-포스포이노시티드-의존성 단백질 키나제 1 (PDK1) 및 단백질 키나제 B (PKB 또는 Akt)의 공동-위치화를 용이하게 하고, 여기서 PDK1은 PKB를 활성화시킨다. PKB는 인산화할 수 있고, 이에 따라 각각 Ser9 또는 ser21의 인산화로 GSK3 α 및/또는 GSK3 β 를 억제한다. 이어서, GSK3의 억제는 글리코겐 합성효소 활성의 상향조절을 유발한다. 따라서, GSK3을 억제할 수 있는 치료제는 인슐린 자극으로 나타나는 것과 유사한 세포 반응을 유도할 수 있다. GSK3의 생체내 추가 기질은 진행 단백질 합성 개시 인자 2B (eIF2B)이다. eIF2B는 인산화를 통해 불활성화되어, 단백질 생합성을 저해할 수 있다. 따라서, 예를 들어, "라파마이신의 포유동물 표적" 단백질 (mTOR)의 불활성화에 의한 GSK3의 억제는 단백질 생합성을 상향조절할 수 있다. 마지막으로, 키나제, 예컨대 마이토겐 활성화 단백질 키나제 활성화 단백질 키나제 1 (MAPKAP-K1 또는 RSK)에 의한 GSK3의 인산화를 통해 마이토겐 활성화 단백질 키나제 (MAPK) 경로를 통한 GSK3 활성의 조절에 대한 몇 가지 증거가 있다. 상기 데이터는 GSK3 활성이 마이토겐, 인슐린 및/또는 아미노산 자극에 의해 조정될 수 있다는 것을 제시한다.

[0022] 또한 GSK3 β 가 척추동물 Wnt 신호전달 경로에서 핵심 성분인 것으로 나타났다. 상기 생화학적 경로는 정상적인 배아 발생에서 중요한 것으로 나타났고, 정상 조직에서 세포 증식을 조절한다. GSK3은 Wnt 자극에 반응하여 억제된다. 이는 GSK3 기질, 예컨대 아신(Axin), 선종성 결장 용종증 (APC) 유전자 산물 및 β -카테닌의 탈인산화를 초래할 수 있다. Wnt 경로의 비정상적 조절은 많은 암과 관련된다. APC 및/또는 β -카테닌에서 돌연변이는 직장결장암 및 기타 종양에서 일반적이다. β -카테닌은 또한 세포 부착에 중요한 것으로 나타난다. 따라서, GSK3은 또한 어느 정도 세포 부착 과정을 조절할 수 있다. 상기에 기재된 생화학적 경로와는 별개로, 시클린-D1의 인산화를 통한 세포 분열의 조절, 전사 인자, 예컨대 c-Jun, CCAAT/증강인자 결합 단백질 α (C/EBP α), c-Myc 및/또는 기타 기질, 예컨대 활성화 T-세포의 핵인자 (NFATc), 열충격 인자-1 (HSF-1) 및 c-AMP 반응 요소 결합 단백질 (CREB)의 인산화에서 GSK3에 관련된 데이터가 있다. GSK3은 또한 조직 특이적이지만 세포 자멸을 조절하는 역할을 하는 것으로 나타난다. 전세포자멸 메커니즘을 통한 세포 자멸 조절에서 GSK3의 역할은 뉴런 자멸이 일어날 수 있는 의학적 상태와 특히 관련될 수 있다. 이들의 예로는 두부 외상, 뇌졸중, 간질, 알츠하이머병, 운동신경세포병, 진행성 핵상마비, 피질기저핵변성증 및 피크병이 있다. 시험관내에서 GSK3은 미세소관 관련 단백질 Tau를 과인산화할 수 있는 것으로 나타난다. Tau의 과인산화는 미세소관과의 정상적 결합을 방해시키고, 또한 세포내 Tau 필라멘트의 형성을 유발할 수 있다. 이들 필라멘트의 계속적인 축적은 결과적으로 뉴런 기능이상 및 변성을 초래하는 것으로 생각된다. 따라서, GSK3의 억제를 통한 Tau 인산화의 억제는 신경퇴행성 작용을 제한하고(거나) 예방할 수 있게 한다.

[0023] 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)

[0024] 세포 주기 진행은 시클린, 시클린-의존성 키나제 (CDK) 및 CDK-억제제 (CDKi; 음성적 세포 주기 조절제임)의 합한 작용에 의해 조절된다. p27KIP1은 세포 주기 조절에 있어서 CDKi 핵심이며, 이의 분해는 G1/S 변이에 필요하다. 증식성 림프구에서 p27KIP1 발현의 부재에도 불구하고, 특정 침습성 B-세포 림프종은 이상 p27KIP1 염색을 나타내는 것으로 보고되어 있다. p27KIP1의 이상 고발현은 이러한 유형의 림프종에서 발견되었다. 이러한 발견의 임상적 적합성의 분석은 이러한 유형의 종양에서 고수준의 p27KIP1 발현은 일변수 및 다변수 둘다에서 반대 예후 마커이다. 이러한 결과는 반대 임상적 지표를 갖는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL)에서 이상 p27KIP1 발현이 있음을 나타내며, 이러한 이상 p27KIP1 단백질은 다른 세포 주기 조절제 단백질과의 상호작용을 통해 비-기능성이 될 수 있음을 제시한다. (문헌 [Br. J. Cancer. 1999 Jul;80(9):1427-34. p27KIP1 is abnormally expressed in Diffuse Large B-cell Lymphomas and is associated with an adverse clinical outcome. Saez A, Sanchez E, Sanchez-Beato M, Cruz MA, Chacon I, Munoz E, Camacho FI, Martinez-Montero JC, Mollejo M, Garcia JF, Piris MA. Department of Pathology, Virgen de la Salud Hospital, Toledo, S동통]).

[0025] 만성 림프구성 백혈병

[0026] B-세포 만성 림프구성 백혈병 (CLL)은 매년 약 10,000건의 새로운 증례가 진단되는 서반구에서 가장 흔한 백혈병이다 (문헌 [Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. Ca. Cancer. J. Clin. 47:5, (1997)]). 다른 형태의 백혈병에 비해 CLL의 전반적인 예후는 우수하며, 심지어 가장 진행된 단계의 환자조차도 3년의 생존 중앙값을 갖는다.

[0027] 증상적 CLL 환자에 대한 초기 요법으로서 플루다라빈의 첨가는 기존에 이용한 알킬화제-기반 요법과 비교하여 고비율의 완전 반응 (27% v 3%) 및 무 진행 생존의 지속 (33 v 17개월)을 생성시켰다. 치료 후의 완전 임상

반응을 달성하는 것이 CLL의 생존을 개선시키기 위한 초기 단계이지만 대부분의 환자는 완전 완화를 달성하지 못하거나 플루다라빈에 대해 반응하는 데 실패한다. 더욱이, 플루다라빈으로 치료되는 CLL을 갖는 모든 환자는 결국에는 재발되며, 플루다라빈의 역할은 단지 완화시키는 단일 제제이다 (문헌 [Rai KR, Peterson B, Elias L, Shepherd L, Hines J, Nelson D, Cheson B, Kolitz J, Schiffer CA: A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patient with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. A CALGB SWOG, CTG/NCI-C and ECOG Inter-Group Study. Blood 88:141a, 1996 (abstr 552, suppl 1)]). 따라서, 플루다라빈의 세포독성을 보완하고 내인성 CLL-약물 내성 인자에 의해 유도되는 내성을 무효화시키는 신규 메카니즘의 작용을 갖는 신규 제제를 규명하는 것은 상기 질환의 치료법에서 추가의 진보가 실현되는 경우에 필요할 것이다.

[0028] 치료법에 대한 불량한 반응 및 CLL 환자의 열등한 생존에 대해 가장 광범위하게 연구되며 한결같이 예측하는 인자는, 지점 돌연변이 또는 염색체 17p13 결실에 의해 특징규명되는 이상 p53 기능이다. 알킬화제 또는 퓨린 유사체 요법에 대한 실질적 무 반응은 이상 p53 기능을 갖는 CLL 환자에 대한 일련의 다중 단일 규정 증례에서 증거에 의해 입증되어 있다. CLL의 p53 돌연변이와 관련된 약물 내성을 극복하는 능력을 갖는 치료제의 도입은 상기 질환의 치료를 위해 잠재적으로 중요한 진보일 수 있다.

[0029] 시클린-의존성 키나제의 억제제인 플라보피리돌 및 CYC 202는 시험관내에서 B-세포 만성 림프구성 백혈병 (B-CLL) 유래 악성 세포의 세포자멸사를 유도한다.

[0030] 플라보피리돌 노출은 카스파제 3 활성의 자극을 초래하고, 세포 주기의 음성적 조절제이며 B-CLL에서 과발현되는 p27(kip1)의 카스파제-의존성 분해를 초래한다 (문헌 [Blood. 1998 제v 15;92(10):3804-16 Flavopiridol induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells via activation of caspase-3 without evidence of bcl-2 modulation or dependence on functional p53. Byrd JC, Shinn C, Waselenko JK, Fuchs EJ, Lehman TA, Nguyen PL, Flinn IW, Diehl LF, Sausville E, Grever MR]).

[0031] 세포독성 화합물 및 신호전달 억제제

[0032] 매우 다양한 세포독성 화합물 및 신호전달 억제제는, 하기에 상술되는 바와 같이 본 발명의 조합물에 적용됨을 발견하였다.

[0033] 본 발명의 목적은 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코젠 신타제 키나제 (예를 들어, GSK-3)를 억제하거나 조정하는 (특히 억제하는) 피라졸 화합물과 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제의 치료 조합물을 제공하는 것이다. 이러한 조합물은 종양 세포 성장에 대해 조합물의 개별 성분에 의해 나타나는 각각의 효과에 비해 유리하게 효능이 있는 효과를 가질 수 있다.

[0034] 선행 기술

[0035] 듀폰(Du Pont)의 WO 02/34721은 시클린 의존성 키나제 억제제로서 인데노[1,2-c]피라졸-4-온의 종류를 개시하고 있다.

[0036] 브리스톨 마이어스 스쿼브(Bristol Myers Squibb)의 WO 01/81348은 시클린 의존성 키나제 억제제로서 5-티오-, 술피닐- 및 술폰피라졸[3,4-b]-피리딘의 용도를 기재하고 있다.

[0037] 또한 브리스톨 마이어스 스쿼브의 WO 00/62778은 단백질 티로신 키나제 억제제의 종류를 개시하고 있다.

[0038] 시클라셀(Cyclacel)의 WO 01/72745 A1은 2-치환된 4-헤테로아릴-피리미딘 및 그의 제조, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 시클린 의존성 키나제 (CDK)의 억제제로서 그의 용도, 및 이에 따른 증식성 질환, 예컨대 암, 백혈병, 건선 등의 치료에서 그의 용도를 기재하고 있다.

[0039] 아구론(Agouron)의 WO 99/21845는 시클린 의존성 키나제 (CDK), 예컨대 CDK1, CDK2, CDK4, 및 CDK6을 억제하는 4-아미노티아졸 유도체를 기재하고 있다. 상기 발명은 또한 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물의 치료 또는 예방 용도, 및 이러한 화합물의 유효량을 투여하여 악성 종양 및 기타 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 아구론의 WO 01/53274는 CDK 키나제 억제제로서 N-함유 헤테로시클릭기에 연결된 아미드-치환된 벤젠 고리를 포함할 수 있는 화합물의 종류를 개시하고 있다.

[0041] 파마시아 앤드 업존(Pharmacia & Upjohn)의 WO 01/98290은 단백질 키나제 억제제로서 3-아미노카르보닐-2-카르복사미도 티오펜 유도체의 종류를 개시하고 있다.

[0042] 아구론의 WO 01/53268 및 WO 01/02369는 단백질 키나제, 예컨대 시클린 의존성 키나제 또는 티로신 키나제의 억

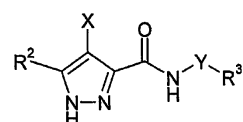
제를 통해 세포 증식을 매개하거나 억제하는 화합물을 개시하고 있다. 상기 아구론 화합물은 인다졸 고리의 3-위치에 직접, 또는 CH=CH 또는 CH=N기를 통해 부착된 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 갖는다.

- [0043] 듀폰 파마슈티칼즈(Du Pont Pharmaceuticals)의 WO 00/39108 및 WO 02/00651은 트립신-유사 세린 프로테아제 효소, 특히 인자 Xa 및 트롬빈의 억제제인 헤테로시클릭 화합물을 기재하고 있다. 상기 화합물은 항응고제로서 또는 혈전색전성 질환의 예방에서 유용한 것으로 언급된다.
- [0044] US 2002/0091116 (주(Zhu) 등), WO 01/19798 및 WO 01/64642는 각각 인자 Xa의 억제제로서 헤테로시클릭 화합물의 다양한 군을 개시하고 있다. 몇몇 1-치환된 피라졸 카르복사미드가 개시 및 예시되어 있다.
- [0045] 알레간(Allergan)의 US 6,127,382, WO 01/70668, WO 00/68191, WO 97/48672, WO 97/19052 및 WO 97/19062는 암을 비롯한 다양한 고증식성 질환의 치료에 유용한 레티노이드-유사 활성을 갖는 화합물을 각각 기재하고 있다.
- [0046] 바이엘(Bayer)의 WO 02/070510은 심혈관 질환의 치료에 유용한 아미노-디카르복실산 화합물의 종류를 기재하고 있다. 일반적으로 피라졸이 언급되지만, 상기 문헌에는 피라졸의 특정 예가 없다.
- [0047] 크놀 아게(Knoll AG)의 WO 97/03071은 중추신경계 질환의 치료에 유용한 헤테로시클릭-카르복사미드 유도체의 종류를 개시하고 있다. 일반적으로 헤테로시클릭기의 예로서 피라졸이 언급되지만, 특정 피라졸 화합물이 개시 또는 예시되지 않는다.
- [0048] 노보 노르디스크(Novo Nordisk)의 WO 97/40017은 단백질 티로신 포스파타제의 조절제인 화합물을 기재하고 있다.
- [0049] 코네티컷 대학(Univ. Connecticut)의 WO 03/020217은 신경계 질환을 치료하기 위한 카나비노이드 수용체 조절제로서 피라졸 3-카르복사미드의 종류를 개시하고 있다. 상기 화합물을 암 화학요법에서 사용할 수 있지만, 이들이 항암제로서 활성화되는지 또는 기타 목적을 위해 투여되는지 여부는 명확하지 않다고 나타나 있다 (15 면).
- [0050] 브리스톨 마이어스 스кви브의 WO 01/58869는 특히 다양한 질환을 치료하는 데 사용될 수 있는 카나비노이드 수용체 조절자를 개시하고 있다. 파악된 주요 용도는 호흡기 질환의 치료이고, 암 치료가 참조로 포함된다.
- [0051] 아벤티스 크롭 사이언스(Aventis Crop Science)의 WO 01/02385는 살균제로서 1-(퀴놀린-4-일)-1H-피라졸 유도체를 개시하고 있다. 1-비치환된 피라졸이 합성 중간체로서 개시되어 있다.
- [0052] 후지사와(Fujisawa)의 WO 2004/039795는 아포르포단백질 B 분비 억제제로서 1-치환된 피라졸기를 함유하는 아미드를 개시하고 있다. 상기 화합물은 고지혈증과 같은 질병의 치료에 유용한 것으로 나타나 있다.
- [0053] 셀룰러 제노믹스(Cellular Genomics)의 WO 2004/000318은 키나제 조절자로서 다양한 아미노-치환된 모노사이클을 개시하고 있다. 예시된 어떠한 화합물도 피라졸이 아니다.

발명의 상세한 설명

- [0054] 발명의 요약
- [0055] 본 발명은 시클린 의존성 키나제 억제 또는 조절 활성을 갖는 피라졸 화합물과 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제의 조합물을 제공하며, 상기 조합물은 비정상적 세포 성장에 대해 효능을 갖는다. 본 발명은 하기 발명의 상세한 설명에 기재되는 바와 같이 (동시 또는 시간차를 두고) 함께 투여될 수 있는 다른 부류의 치료제 또는 처치와 또한 결합되는 상기 조합물을 추가로 제공한다.
- [0056] 따라서, 예를 들어 본 발명의 조합물은 암 발생을 완화하거나 감소시키는 데 유용할 것으로 파악된다.
- [0057] 이에 따라, 한 국면에서 본 발명은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 화학식 0의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물의 조합물을 제공한다.

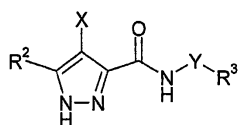
화학식 0



[0058]

- [0059] 식 중,
- [0060] X는 R^1-A-NR^4 -기, 또는 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고;
- [0061] A는 결합, SO_2 , $C=O$, $NR^g(C=O)$ 또는 $O(C=O)$ 이고, 여기서 상기 R^g 는 수소, 또는 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌이고;
- [0062] Y는 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 길이의 알킬렌 쇠이고;
- [0063] R^1 은 수소; 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2 로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있고;
- [0064] R^2 는 수소; 할로젠; C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시); 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이고;
- [0065] R^3 은 수소, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되고;
- [0066] R^4 는 수소, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.
- [0067] 한 실시양태에서, 본 발명은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 화학식 I⁰의 화합물, 또는 그의 염, 호변 이성질체, N-옥시드 또는 용매화물의 조합물을 제공한다.

화학식 I⁰

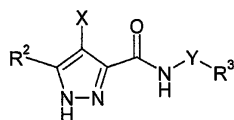


- [0068]
- [0069] 식 중,
- [0070] X는 R^1-A-NR^4 -기, 또는 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이고;
- [0071] A는 결합, $C=O$, $NR^g(C=O)$ 또는 $O(C=O)$ 이고, 여기서 상기 R^g 는 수소, 또는 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌이고;
- [0072] Y는 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 길이를 갖는 알킬렌 쇠이고,
- [0073] R^1 은 수소; 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2 로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있고;
- [0074] R^2 는 수소; 할로젠; C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시); 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이고;

- [0075] R^3 은 수소, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되고;
- [0076] R^4 는 수소, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.

[0077] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물의 조합물을 제공한다.

화학식 I



- [0078]
- [0079] 식 중,
- [0080] X는 R^1-A-NR^4 -기이고;
- [0081] A는 결합, $C=O$, $NR^6(C=O)$ 또는 $O(C=O)$ 이고, 여기서 상기 R^6 는 수소, 또는 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이고;
- [0082] Y는 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 길이의 알킬렌쇄이고;
- [0083] R^1 은 수소; 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2 로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있고;
- [0084] R^2 는 수소; 할로젠; C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시); 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이고;
- [0085] R^3 은 수소, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되고;
- [0086] R^4 는 수소, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.
- [0087] 하기 임의적인 조건 중 하나 이상을 임의 조합하여 화학식 I, I⁰, I의 화합물 및 그의 아군에 적용할 수 있다:
- [0088] (a-i) A가 결합이고 $Y-R^3$ 이 알킬, 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 페닐알킬인 경우, R^1 은 치환된 또는 비치환된 디히드로나프탈렌, 디히드로크로만, 디히드로티오크로만, 테트라히드로퀴놀린 또는 테트라히드로벤즈푸라닐기 이외의 기이다.
- [0089] (a-ii) X 및 R^3 은 각각 3- 및 4-위치에 부착된 질소 원자를 갖는 말레이미드기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0090] (a-iii) R^1 은 퓨린 뉴클레오시드기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0091] (a-iv) X 및 R^3 은 각각 3- 및 4-위치에 부착된 질소 원자를 갖는 시클로부텐-1,2-디온기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0092] (a-v) R^3 은 4-일치환된 또는 4,5-이치환된 2-피리딜 또는 2-피리미디닐기, 또는 5-일치환된 또는 5,6-이치환된

1,2,4-트리아진-3-일 또는 3-피리다지닐기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.

[0093] (a-vi) X 및 R^3 은 각각 치환된 또는 비치환된 피리딘, 디아진 또는 트리아진기에 연결된 치환된 또는 비치환된 피라졸-3-일아민기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.

[0094] (a-vii) A가 C=O이고 Y- R^3 이 알킬, 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 페닐알킬기인 경우, R^1 은 치환된 또는 비치환된 테트라히드로나프탈렌, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로크로마닐 또는 테트라히드로티오크로마닐기 이외의 기이다.

[0095] (a-viii) R^3 이 H이고 A가 결합인 경우, R^1 은 비스-아릴, 비스-헤테로아릴 또는 아릴 헤테로아릴기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.

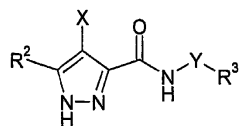
[0096] (a-ix) R^3 은 1,2,8,8a-테트라히드로-7-메틸-시클로프로파[c]피롤로[3,2,e]인돌-4-(5H)-온기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.

[0097] (a-x) Y가 결합이고 R^3 이 수소이고 A가 CO이며 R^1 이 치환된 페닐기인 경우, 페닐기 상의 각각의 치환체는 $CH_2-P(O)R^xR^y$ (식 중, R^x 및 R^y 는 각각 알콕시 및 페닐기로부터 선택됨)기 이외의 기이다.

[0098] (a-xi) X는 4-(tert-부틸옥시카르보닐아미노)-3-메틸이미다졸-2-일카르보닐아미노 이외의 기이다.

[0099] 또 다른 국면에서, 본 발명은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물의 조합물을 제공한다.

화학식 Ia



[0100]

[0101] 식 중,

[0102] X는 R^1-A-NR^4 -기이고;

[0103] A는 결합, C=O, NR^6 (C=O) 또는 O(C=O)이고, 여기서 상기 R^6 는 수소, 또는 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌이고;

[0104] Y는 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 길이의 알킬렌쇄이고;

[0105] R^1 은 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 불소, 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2 로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있고;

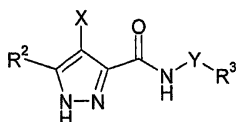
[0106] R^2 는 수소; 할로젠; C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시); 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이고;

[0107] R^3 은 수소, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

[0108] R^4 는 수소, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.

- [0109] 하기 임의의 조건 중 하나 이상을 임의로 조합하여 화학식 Ia의 화합물 및 그의 아군에 적용할 수 있다:
- [0110] 조건 (a-i) 내지 (a-xi)는 상기와 같다.
- [0111] (b-i) R^3 은 가교된 아자비시클로지 이외의 기이다.
- [0112] (b-ii) A가 결합인 경우, R^3 은 오르토 위치에 치환된 또는 비치환된 카르바모일 또는 티오카르바모일기가 부착된 비치환된 또는 치환된 페닐기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0113] (b-iii) A가 결합인 경우, R^3 은 각각 치환된 또는 비치환된 피페리딘 또는 피페라진 고리가 부착된 이소퀴놀린 또는 퀴놀살린기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0114] (b-iv) A가 결합이고 R^1 이 알킬기인 경우, R^3 은 티아트리아진기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0115] (b-v) R^1 또는 R^3 이 $S(=O)_2$ 고리원을 갖는 헤테로시클릭 고리가 카르보시클릭 고리와 융합된 잔기를 함유하는 경우, 상기 카르보시클릭 고리는 치환된 또는 비치환된 벤젠 고리 이외의 고리이다.
- [0116] (b-vi) A가 결합인 경우, R^1 은 각각 시아노, 치환된 또는 비치환된 아미노, 아미노알킬, 아미딘, 구아니딘, 및 카르바모일기로부터 선택되는 치환체가 부착된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 피페리디닐알킬기 이외의 기이다.
- [0117] (b-vii) X가 R^1-A-NR^4 -기이고 A가 결합이며 R^1 이 비-방향족기인 경우, R^3 은 5,6-융합된 비시클릭 헤테로아릴기에 직접 연결된 6원의 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기 이외의 기이다.
- [0118] 추가의 국면에서, 본 발명은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 화학식 Ib의 화합물, 또는 그의 염, 호변 이성질체, N-옥시드 또는 용매화물의 조합물을 제공한다.

화학식 Ib



- [0119] 식 중,
- [0120] 식 중,
- [0121] X는 R^1-A-NR^4 -기이고;
- [0122] A는 결합, $C=O$, $NR^E(C=O)$ 또는 $O(C=O)$ 이고, 식 중 R^E 는 수소, 또는 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌이고;
- [0123] Y는 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 길이의 알킬렌쇄이고;
- [0124] R^1 은 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기; 또는 불소, 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌 옥시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2 로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있고;
- [0125] R^2 는 수소; 할로젠; C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시); 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이고;
- [0126] R^3 은 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

- [0127] R^4 는 수소, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.
- [0128] 하기 임의적인 조건 중 하나 이상을 임의 조합하여 화학식 Ib의 화합물 및 그의 아군에 적용할 수 있다:
- [0129] 조건 (a-i) 내지 (a-vii), (a-ix) 및 (a-xi).
- [0130] 조건 (b-i) 내지 (b-vii).
- [0131] (c-i) A가 결합인 경우, R^1 은 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 피페리디닐알킬기 이외의 기이다.
- [0132] (c-ii) X가 아미노 또는 알킬아미노기이고 Y가 결합인 경우, R^3 은 이치환된 티아졸릴기 이외의 기이고, 여기서 치환체 중 하나는 시아노 및 플루오로알킬로부터 선택된다.
- [0133] 조건 (a-iii)에서 퓨린 뉴클레오시드기에 대한 언급은 모노사카라이드기 (예를 들어, 펜토스 또는 핵소스) 또는 모노사카라이드기의 유도체, 예를 들어 테옥시모노사카라이드기 또는 치환된 모노사카라이드기가 부착된 치환된 및 비치환된 퓨린기를 나타낸다.
- [0134] 조건 (b-i)에서 가교된 아자비시클로기에 대한 언급은 비시클로알칸의 탄소 원자 중 하나가 질소 원자로 대체된 비시클로알칸 가교된 고리계를 나타낸다. 가교된 고리계에서, 2개의 고리는 2개 초과와 원자를 공유한다 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992] 참조).
- [0135] 상기 화학식 I, Ia 및 Ib에서 조건 (a-i) 내지 (a-x), (b-i) 내지 (b-vii), (c-i) 및 (c-ii)는 하기 선행 기술 문헌의 개시 내용을 나타낸다.
- [0136] (a-i) US 2003/0166932, US 6,127,382, US 6,093,838
- [0137] (a-ii) WO 03/031440
- [0138] (a-iii) WO 03/014137
- [0139] (a-iv) WO 02/083624
- [0140] (a-v) WO 02/064586
- [0141] (a-vi) WO 02/22608, WO 02/22605, WO 02/22603 및 WO 02/22601
- [0142] (a-vii) WO 97/48672, WO 97/19052
- [0143] (a-viii) WO 00/06169
- [0144] (a-ix) US 5,502,068
- [0145] (a-x) JP 07188269
- [0146] (b-i) WO 03/040147
- [0147] (b-ii) WO 01/70671
- [0148] (b-iii) WO 01/32626
- [0149] (b-iv) WO 98/08845
- [0150] (b-v) WO 00/59902
- [0151] (b-vi) US 6,020,357, WO 99/32454 및 WO 98/28269
- [0152] (b-vii) WO 2004/012736
- [0153] (c-i) US 6,020,357, WO 99/32454 및 WO 98/28269
- [0154] (c-ii) US 2004/0082629
- [0155] 상기 임의의 조건 (a-i) 내지 (a-xi), (b-i) 내지 (b-vii), (c-i) 및 (c-ii) 중 하나 이상을 임의로 조합하여

본원에 정의된 화학식 Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군에 또한 적용할 수 있다.

- [0156] 본 발명의 하기 국면 및 실시양태에서, "본 발명에 따른 조합물"에 관한 언급은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물의 조합물을 나타낸다. 본 섹션에서, 문맥이 달리 지시하지 않는다면, 본 출원의 다른 모든 섹션에서와 같이 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물은 본원에 정의된 다른 모든 아군을 포함한다. 용어 "아군"은 본원에 정의된 모든 선호, 일례 및 특정 화합물을 포함한다.
- [0157] 더욱이, 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군에 관한 언급은 하기에 논의되는 바와 같은 이온, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 그의 보호된 형태를 포함한다. 바람직하게는 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 그의 용매화물을 포함한다. 보다 바람직하게는 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 그의 용매화물을 포함한다.
- [0158] 본 발명은 또한 다음을 제공한다.
- [0159] · 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나 비정상적 세포 성장으로부터 발생하는 질환 또는 질병의 발병을 완화 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 본 발명에 따른 조합물.
- [0160] · 본 발명에 따른 조합물을 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 신타제 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 질병의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 질병의 예방 또는 치료 방법.
- [0161] · 본 발명에 따른 조합물을 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 신타제 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 질병의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 질병의 예방 또는 치료 방법.
- [0162] · 본 발명에 따른 조합물을 시클린 의존성 키나제 또는 글리코겐 신타제 키나제-3에 의해 매개된 질환 상태 또는 질병의 발병의 완화 또는 감소가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 상태 또는 질병의 발병을 완화 또는 감소시키는 방법.
- [0163] · 본 발명에 따른 조합물을 비정상적 세포 성장의 억제에 유효한 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 포함하거나 비정상적 세포 성장으로부터 발생하는 질환 또는 질병의 발병을 완화 또는 감소시키는 방법.
- [0164] · 본 발명에 따른 조합물을 비정상적 세포 성장의 억제에 유효한 양으로 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 비정상적 세포 성장을 포함하거나 비정상적 세포 성장으로부터 발생하는 질환 또는 질병의 치료 방법.
- [0165] · 포유동물에서 종양 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 본 발명에 따른 조합물.
- [0166] · 종양 성장-억제 유효량의 본 발명에 따른 조합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 종양 성장의 억제 방법.
- [0167] · 종양 세포의 성장을 억제하는 데 사용하기 위한 본 발명에 따른 조합물.
- [0168] · 종양 세포를 종양 성장-억제 유효량의 본 발명에 따른 조합물을 포유동물에게 투여하는 것과 접촉시키는 것을 포함하는, 종양 세포 성장의 억제 방법.
- [0169] · 본 발명에 따른 조합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0170] · 의약에 사용하기 위한 본 발명에 따른 조합물.
- [0171] · 본원에 개시된 질환 상태 또는 질병 중 어느 하나의 예방 또는 치료용 의약 제조를 위한 본 발명에 따른 조합물의 용도.
- [0172] · 본 발명에 따른 조합물을 환자 (예를 들어, 본원에 개시된 질환 상태 또는 질병 중 어느 하나의 치료 또는 예방이 필요한 환자)에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 개시된 질환 상태 또는 질병 중 어느 하나의 치료 또는

는 예방 방법.

- [0173] · 본 발명에 따른 조합물을 환자 (예를 들어, 본원에 개시된 질환 상태 또는 질병의 발병의 완화 또는 감소가 필요한 환자)에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 개시된 질환 상태 또는 질병의 발병을 완화 또는 감소시키는 방법.
- [0174] · (i) 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 암이 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제로의 치료에 감수성인지 여부를 결정하기 위해 환자를 스크리닝하는 단계; 및 (ii) 이와 같이 환자의 질환 또는 질병이 감수성인 것으로 나타난 경우, 후속적으로 본 발명에 따른 조합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물 환자에서의 암의 진단 및 치료 방법.
- [0175] · 스크리닝되어 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 시클린 의존성 키나제에 대해 활성을 갖는 화합물의 조합물로의 치료에 민감할 수 있는 암을 앓고 있거나 앓을 위험에 있는 것으로 결정된 환자에서 상기 암의 치료 또는 예방용 의약 제조를 위한, 본 발명에 따른 조합물의 용도.
- [0176] · 본 발명에 따른 조합물을 암 환자에게 암의 치료에 치료상 유효한 양 및 투여 스케줄로 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 암의 치료 방법.
- [0177] · 예방 또는 치료 유효량의 본 발명에 따른 조합물을 암 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 예방, 치료 또는 관리가 필요한 환자에서의 암의 예방, 치료 또는 관리 방법.
- [0178] · 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항암 효과 생성용 의약의 제조를 위한 본 발명에 따른 조합물의 용도.
- [0179] · 본 발명에 따른 조합물을 포함하는 키트.
- [0180] · 유효량의 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 유효량의 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군과 순차적으로 예를 들어 전에 또는 후에, 또는 동시에 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물, 예컨대 인간에서의 암의 치료 방법.
- [0181] · 투여 형태의 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제 및 또한 투여 형태의 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군 (예를 들어, 투여 형태는 통상적인 외부 패키징 내에 함께 패키징되어 있음)을 포함하는, 항암 요법용 제약 키트.
- [0182] · 치료 유효량의 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제 및 치료 유효량의 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군을 포함하는, 포유동물에서의 병용 암 요법의 방법.
- [0183] · 포유동물 내 비정상적 세포 성장을 포함하거나 비정상적 세포 성장으로부터 발생하는 질환 또는 질병의 발병을 완화 또는 감소시키기 위해 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 함께 병용 요법에서 사용하기 위한 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군.
- [0184] · 포유동물에서 종양 성장을 억제하기 위해 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 함께 병용 요법에서 사용하기 위한 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군.
- [0185] · 암 예방, 치료 또는 관리가 필요한 환자에서 암의 예방, 치료 또는 관리를 위해 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 함께 병용 요법에서 사용하기 위한 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군.
- [0186] · 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제로 치료받고 있는 암 환자의 반응물을 증대시키거나 증강시키는 데 사용하기 위한 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군.
- [0187] · 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제로 치료받고 있는 암 환자에게 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 함께 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군을 투여하는 것을 포함하는, 상기 암 환자의 반응물의 증대 또는 증강 방법.

- [0188] · 본원에 정의된 임의의 의학적 용도를 위한 의약의 제조에 있어서 본 발명에 따른 조합물의 용도.
- [0189] 본 발명의 각각의 상기 용도, 방법 및 다른 국면 뿐만 아니라, 하기의 본 발명의 임의의 국면 및 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군에 대한 언급은 이들의 범위 내에서 상기 화합물의 염 또는 용매화물 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드를 포함한다.
- [0190] 본 발명은 또한 하기 청구의 범위에 나타내는 추가의 조합물, 용도, 방법, 화합물 및 공정을 제공한다.
- [0191] **일반적인 선호 및 정의**
- [0192] 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및 글리코겐 신타제 키나제 (GSK, 예를 들어 GSK-3)의 활성화에 적용되는 본원에 사용되는 용어 "조정"은 키나제(들)의 생물학적 활성화의 수준의 변화를 정의하는 것으로 의도된다. 따라서, 조정은 적절한 키나제 활성화의 증가 또는 감소에 영향을 미치는 생리학적 변화를 포함한다. 후자의 경우에, 조정은 "억제"로서 기재될 수 있다. 조정은 직접적 또는 간접적으로 발생할 수 있으며, 유전자 발현 (예를 들어, 전사, 번역 및/또는 번역후 변형을 포함함)의 수준, 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3) 활성화의 수준에 직접적 또는 비간접적으로 작용하는 조절 요소를 코딩하는 유전의 발현 수준, 또는 효소 (예를 들어, 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)) 활성화의 수준 (예를 들어, 알레스테리 메카니즘, 경쟁 억제, 활성-부위 불활성화, 피드백 억제 경로의 교란 등에 의함)을 비롯한 임의의 생리학적 수준에서 임의의 메카니즘에 의해 매개될 수 있다. 이와 같이, 조정은 유전자 증폭 (즉, 다수의 유전자 카피)을 비롯한 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)의 상승/억제 발현 또는 과- 또는 저-발현, 및/또는 전사 효과, 뿐만 아니라 돌연변이(들)에 의한 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)의 과- (또는 저-) 활성화 및 (탈)활성화 ((탈)활성화 포함)에 의한 증가 또는 감소 발현을 내포할 수 있다. 용어 "조정된" 및 "조정하다"는 이와 같이 해석된다.
- [0193] 예를 들어, 본원에 기재되는 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)에 관련하여 사용되는 바와 같은 (및 예를 들어 다양한 생리학적 과정, 질환, 상태, 질병, 요법, 치료 또는 중재에 적용되는), 본원에서 사용되는 용어 "매개된"은 제한적으로 작동하는 것으로 의도되어 상기 용어가 적용되는 다양한 과정, 질환, 상태, 질병, 치료 및 중재는 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)가 생물학적 역할을 하는 것이다. 상기 용어가 질환, 상태 또는 질병에 적용되는 경우에, 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)의 생물학적 역할은 직접적 또는 간접적일 수 있으며, 질환, 상태 또는 질병의 증상 (또는 그의 병인론 또는 진행)의 징후에 필수적이고/이거나 충분할 수 있다. 따라서, 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3) 활성화 (및 특히, 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)활성의 이상 수준, 예를 들어 시클린 의존성 키나제 (CDK) 및/또는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3) 과-발현)은 필연적으로 질환, 상태 또는 질병의 근접 원인이 필요하지 않으며, 오히려 CDK- 및/또는 GSK- (예를 들어, GSK-3-) 매개된 질환, 상태 또는 질병이 CDK 및/또는 GSK-3가 부분적으로만 관련된 다인성 병인론 및 복합 진행을 갖는 것들을 포함하는 것으로 간주된다. 상기 용어가 치료, 예방 또는 중재에 적용되는 경우에 (예를 들어, 본 발명의 "CDK-매개된 치료" 및 "GSK-3-매개된 예방"), CDK 및/또는 GSK-3의 역할은 직접적 또는 간접적일 수 있으며, 본 발명의 치료, 예방 또는 결과의 작동에 필수적이고/이거나 충분할 수 있다.
- [0194] 용어 "중재"는 임의의 수준에서 생리학적 변화에 영향을 미치는 임의의 작용을 정의하기 위해 본원에서 사용하는 기술 용어이다. 따라서, 중재는 임의의 생리학적 과정, 사건, 생화학적 경로 또는 세포/생화학적 사건의 유도 또는 억압을 포함할 수 있다. 본 발명의 중재는 전형적으로 질환 또는 질병의 요법, 치료 또는 예방에 영향을 미친다 (또는 기여한다)
- [0195] 본 발명의 조합물은 치료상 효능이 있는 효과를 생성하는 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군의 조합물이다.
- [0196] 용어 "효능이 있는"은 유리한 효과, 예컨대 부가성, 상승작용, 부작용 감소, 독성 감소, 진행을 감소시키는 시간 증가, 생존 시간 증가, 한 작용제의 또 다른 작용제에 대한 감작화 또는 재감작화, 또는 반응을 향상을 포함한다. 유리하게는, 효능이 있는 효과는 환자에게 투여되는 각각의 성분의 더 적은 투여량을 고려할 수 있으므로 화학요법의 독성을 감소시키는 한편 동일한 치료 효과를 생성시키고/시키거나 유지할 수 있다.
- [0197] 본 문맥에서 "상승작용적" 효과는 개별적으로 존재하는 조합물 성분의 치료 효과의 합계보다 더 큰 조합물에 의

해 생성된 치료 효과를 나타낸다.

- [0198] 본 문맥에서, "부가작용적" 효과는 개별적으로 존재하는 조합물의 임의의 성분의 치료 효과보다 더 큰 조합물에 의해 생성된 치료 효과를 나타낸다.
- [0199] 본원에서 사용되는 용어 "반응률"은, 고형 종양의 경우에, 제시된 시점에서, 예를 들어 12주간 동안 종양 크기의 감소 정도를 나타낸다. 따라서, 예를 들어 50% 반응률은 종양 크기의 50% 감소를 의미한다. 본원에서 "임상적 반응"에 대한 언급은 50% 이상의 반응률을 나타낸다. "부분 반응"은 본원에서 50% 미만의 반응률인 것으로 정의된다.
- [0200] 2종 이상의 화합물에 적용되는, 본원에서 사용되는 용어 "조합물"은 2종 이상의 화합물을 결합한 물질로 정의할 수 있다. 본 문맥에서 용어 "조합된" 및 "조합하는"은 따라서 이와 같이 해석된다.
- [0201] 조합물에서 2종 이상의 화합물의 결합은 물리적 또는 비-물리적일 수 있다. 물리적으로 결합 조합된 화합물의 예는
- [0202] · 2종 이상의 화합물을 혼합물로 (예를 들어, 동일한 단위 투여량 내에) 포함하는 조성물 (예를 들어, 단일 제제);
- [0203] · 2종 이상의 화합물이 화학적/물리화학적으로 (예를 들어, 가교, 분자 집괴 또는 통상적인 비히클 잔기에 결합함으로써) 연결된 물질을 포함하는 조성물;
- [0204] · 2종 이상의 화합물이 화학적/물리화학적으로 함께 패키징된 (예를 들어, 지질 소포, 입자 (예를 들어, 미세 입자 또는 나노입자) 또는 유액 액적 상에 또는 내에 배치됨) 물질을 포함하는 조성물;
- [0205] · 2종 이상의 화합물이 함께 패키징되거나 함께 존재하는 (예를 들어, 단위 투여량 어레이의 일부로서) 제약 키트, 제약 팩 또는 환자 팩
- [0206] 을 포함한다.
- [0207] 비-물리적으로 결합 조합된 화합물의 예는
- [0208] · 2종 이상의 화합물의 물리적 결합을 형성하는 1종 이상의 화합물의 일시적 결합에 대한 지침서와 함께 2종 이상의 화합물 중 하나 이상을 포함하는 물질 (예를 들어, 비-단일 제제);
- [0209] · 2종 이상의 화합물과의 병용 요법에 대한 지침서와 함께 2종 이상의 화합물 중 하나 이상을 포함하는 물질 (예를 들어, 비-단일 제제);
- [0210] · 2종 이상의 화합물 중 다른 하나(들)가 투여된 (또는 투여되고 있는) 환자 집단에게 투여하는 것에 대한 지침서와 함께 2종 이상의 화합물 중 하나 이상을 포함하는 물질;
- [0211] · 2종 이상의 화합물 중 다른 하나(들)와 함께 사용하기에 특이적으로 적합화된 양 또는 형태의 2종 이상의 화합물 중 하나 이상을 포함하는 물질
- [0212] 을 포함한다.
- [0213] 본원에 사용되는 용어 "병용 요법"은 2종 이상의 화합물의 조합물 (상기 정의된 바와 같음)의 사용을 포함하는 요법을 정의하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 출원에서 "병용 요법", "조합물" 및 "조합물 중" 화합물의 사용에 대한 언급은 동일한 전체 치료 요법의 일부로서 투여하는 화합물을 나타낼 수 있다. 이와 같이, 각각의 2종 이상의 화합물의 약량학은 상이할 수 있으며: 각각은 동시에 또는 상이한 시간에 투여할 수 있다. 따라서, 조합물의 화합물은 순차적으로 (예를 들어, 전에 또는 후에) 또는 동시에, 동일한 제약 제제 (즉, 함께) 또는 상이한 제약 제제 (즉, 분리하여)로 투여할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 동시에 동일한 제제는 단일 제제로서인 반면, 동시에 상이한 제약 제제는 비-단일 제제이다. 병용 요법에서 각각의 2종 이상의 화합물의 약량학은 또한 투여 경로에 따라 상이할 수 있다.
- [0214] 본원에서 사용하는 용어 "제약 키트"는, 임의로 모든 것들을 통상적인 외부 패키징 내에 함유하는 투여량 수단 (예를 들어, 측정 장치) 및/또는 전달 수단 (예를 들어, 흡입기 또는 시린지)과 함께 하나 이상의 단위 투여량의 제약 조성물의 어레이를 정의한다. 2종 이상의 화합물의 조합물을 포함하는 제약 키트에서, 개별 화합물은 단일 또는 비-단일 제제일 수 있다. 단위 투여량(들)은 블리스터 팩(blister pack) 내에 함유될 수 있다. 제약 키트는 임의로 사용 지시서를 추가로 포함할 수 있다.

- [0215] 본원에서 사용되는 용어 "제약 팩"은 임의로 통상적인 외부 패키징 내에 함유되는 하나 이상의 단위 투여량의 제약 조성물을 정의한다. 2종 이상의 화합물의 조합물을 포함하는 제약 팩에서, 개별 화합물을 단일 또는 비-단일 제제일 수 있다. 단위 투여량(들)은 블리스터 팩 내에 함유될 수 있다. 제약 팩은 임의로 사용 지시서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0216] 본원에서 사용되는 용어 "환자 팩"은 전체 치료 과정 동안의 제약 조성물을 함유하는, 환자에게 처방된 패키지를 정의한다. 환자 팩은 통상적으로 하나 이상의 블리스터 팩을 포함한다. 환자 팩은 전통적인 처방에 비해 이점을 갖는 한편, 약제사는 벌크 공급물로부터 제약의 환자 공급물을 구분하며, 즉 환자는 환자 처방전을 통상적으로 누락하는 경우에는 항상 환자 팩에 함유된 패키지 사용 설명서를 이용한다. 패키지 사용 설명서의 내용은 의사의 지시에 따라 환자 순응도를 향상시키는 것으로 나타난다.
- [0217] 본 발명의 조합물은 분리하여 투여하는 경우에 개별 화합물의 치료 효과에 비해 치료 효능이 있는 효과를 생성할 수 있다.
- [0218] 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 하기 일반적인 선호 및 정의는 X , Y , R^a , R^1 내지 R^4 잔기 및 그의 임의 하위-정의, 아군 또는 실시양태 각각에 적용될 것이다.
- [0219] 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에서 화학식 I에 대한 언급은 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군, 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 예 또는 실시양태를 포함한다.
- [0220] 따라서, 예를 들어 특히 화학식 I로 나타내는 화합물의 치료 용도, 제약 제제 및 제조 방법에 대한 언급은 또한 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군, 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 예 또는 실시양태를 나타내는 것으로 인정되어야 한다.
- [0221] 이와 유사하게, 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 바람직하게는 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 실시양태 및 예의 경우 또한 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군, 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 예 또는 실시양태에 적용가능하다.
- [0222] 본원에서 사용되는 "카르보시클릭" 및 "헤테로시클릭"기에 대한 언급은 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 방향족 및 비-방향족 고리계 모두를 포함한다. 따라서, 예를 들어 용어 "카르보시클릭 및 헤테로시클릭기"는 그의 범주 내에 방향족, 비-방향족, 불포화된, 부분적으로 포화된 및 완전히 포화된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리계를 포함한다. 일반적으로, 상기 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 예를 들어 3 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5 내지 10개의 고리원을 함유할 수 있다. 모노시클릭기의 예는 3, 4, 5, 6, 7 및 8개의 고리원, 보다 일반적으로 3 내지 7개, 및 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원을 함유하는 기이다. 비시클릭기의 예는 8, 9, 10, 11 및 12개의 고리원, 보다 일반적으로 9 또는 10개의 고리원을 함유하는 기이다.
- [0223] 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기는 5 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5 내지 10개의 고리원을 갖는 아릴 또는 헤테로아릴기일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 특성을 갖는 카르보시클릭기를 나타내고, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특징을 갖는 헤테로시클릭기를 나타낸다. 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리가 비-방향족이되, 단, 적어도 하나의 고리가 방향족인 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭) 고리계를 포함한다. 이러한 폴리시클릭계에서, 상기 기는 방향족 고리 또는 비-방향족 고리가 부착될 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴기는 모노시클릭 또는 비시클릭기일 수 있고, 하나 이상의 치환체, 예를 들어 본원에 정의된 하나 이상의 R^{10} 기로 비치환 또는 치환될 수 있다.
- [0224] 용어 "비-방향족기"는 방향족 특성이 없는 불포화된 고리계, 부분적으로 포화된 및 완전히 포화된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리계를 포함한다. 용어 "불포화된" 및 "부분적으로 포화된"은 고리 구조(들)이 하나 이상의 원자가 결합을 공유하는 원자를 함유하는, 즉, 고리가 하나 이상의 다중 결합, 예를 들어 $C=C$, $C\equiv C$ 또는 $N\equiv C$ 결합을 함유하는 고리를 나타낸다. 용어 "완전히 포화된"은 고리 원자간에 다중 결합이 없는 고리를 나타낸다. 포화된 카르보시클릭기는 하기에 정의된 시클로알킬기를 포함한다. 부분적으로 포화된 카르보시클릭기는 하기에 정의된 시클로알케닐기, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 시클로알케닐

기의 추가 예는 시클로헥세닐이다.

- [0225] 헤테로아릴기의 예는 5 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5 내지 10개의 고리원을 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭기이다. 상기 헤테로아릴기는 예를 들어 5 원 또는 6원의 모노시클릭 고리, 또는 융합된 5 및 6원의 고리, 또는 2개의 융합된 6원의 고리, 또는 추가의 예로 2개의 융합된 5원의 고리로부터 형성된 비시클릭 구조일 수 있다. 각 고리는 일반적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 약 4 개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴 고리는 4 개 이하의 헤테로원자, 보다 일반적으로 3 개 이하의 헤테로원자, 보다 더 일반적으로 2개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 1개의 헤테로원자를 함유할 수 있을 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 고리는 1 개 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우 염기성이고, 인돌 또는 피롤 질소의 경우 본질상 비-염기성일 수 있다. 일반적으로, 고리의 임의의 아미노기 치환체를 비롯한 헤테로아릴기 내에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 5 미만일 것이다.
- [0226] 5원의 헤테로아릴기의 예로는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 푸라잔, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸기를 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다.
- [0227] 6원의 헤테로아릴기의 예로는 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트리아진을 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다.
- [0228] 비시클릭 헤테로아릴기는 예를 들어 하기로부터 선택되는 기일 수 있다.
- [0229] a) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 벤젠 고리;
- [0230] b) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리딘 고리;
- [0231] c) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리미딘 고리;
- [0232] d) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피롤 고리;
- [0233] e) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라졸 고리;
- [0234] f) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이미다졸 고리;
- [0235] g) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0236] h) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이속사졸 고리;
- [0237] i) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티아졸 고리;
- [0238] j) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;
- [0239] k) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티오펜 고리;
- [0240] l) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 푸란 고리;
- [0241] m) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0242] n) 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이속사졸 고리;
- [0243] o) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 시클로헥실 고리; 및
- [0244] p) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 고리에 융합된 시클로펜틸 고리.
- [0245] 또 다른 5원의 고리에 융합된 5원의 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기의 특정 예로는 이미다조티아졸 (예를 들어, 이미다조[2,1-b]티아졸) 및 이미다조이미다졸 (예를 들어, 이미다조[1,2-a]이미다졸)을 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다.
- [0246] 5원의 고리에 융합된 6원의 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기의 예로는 벤즈푸란, 벤즈티오펜, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 이소벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸란, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인돌린, 이소인돌린, 퓨린 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸, 피라졸로피리미딘 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리미딘), 트리아졸로피리미딘 (예를 들어, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘), 벤조디옥솔 및 피라졸로피리딘 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리딘)기를 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다.
- [0247] 2개의 융합된 6원의 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기의 특정 예로는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 크로만, 티오 크로만, 크로멘, 이소크로멘, 크로만, 이소크로만, 벤조디옥산, 퀴놀리진, 벤즈사진, 벤조디아진,

피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘기를 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다.

[0248] 헤테로아릴기의 한 아군은 피리딜, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈푸라닐, 벤즈티에닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸릴 및 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸릴, 벤조디옥솔릴, 크로메닐, 이소크로메닐, 이소크로마닐, 벤조디옥사닐, 퀴놀리지닐, 벤즈사지닐, 벤조디아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐기를 포함한다.

[0249] 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 폴리시클릭 아릴 및 헤테로아릴기의 예로는 테트라히드로나프탈렌, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 디히드로벤즈티엔, 디히드로벤즈푸란, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신, 벤조[1,3]디옥솔, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란, 인돌린 및 인단기를 들 수 있다.

[0250] 카르보시클릭 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸기를 들 수 있다.

[0251] 비-방향족 헤테로시클릭기의 예로는 3 내지 12개의 고리원, 일반적으로 4 내지 12개의 고리원, 보다 일반적으로 5 내지 10개의 고리원을 갖는 비치환된 또는 (하나 이상의 R^{10} 기로) 치환된 헤테로시클릭기를 들 수 있다. 상기기는 예를 들어 일반적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자 고리원 (보다 일반적으로 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리원)을 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있다.

[0252] 황이 있는 경우, 인접 원자 및 기의 성질이 허용하는 한 -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로서 존재할 수 있다.

[0253] 헤테로시클릭기는 예를 들어, 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 아미드 잔기 (예를 들어, 피롤리돈), 시클릭 티오아미드, 시클릭 티오에스테르, 시클릭 에스테르 잔기 (예를 들어, 부티로락톤), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폴란 및 술폴렌), 시클릭 술폭시드, 시클릭 술폰아미드 및 그의 조합 (예를 들어, 모르폴린 및 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드)을 함유할 수 있다. 헤테로시클릭기의 추가 예는 시클릭 우레아 잔기 (예를 들어, 이미다졸리딘-2-온)를 함유하는 것이다.

[0254] 헤테로시클릭기의 한 아군에서, 헤테로시클릭기는 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폴란 및 술폴렌), 시클릭 술폭시드, 시클릭 술폰아미드 및 그의 조합 (예를 들어, 티오모르폴린)을 함유한다.

[0255] 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭기의 예로는 5-, 6- 및 7-원의 모노시클릭 헤테로시클릭기를 들 수 있다. 특정 예로는 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피란 (2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란 (예를 들어, 4-테트라히드로 피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 들 수 있다. 추가 예로는 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드 (특히, 티오모르폴린)을 들 수 있다. 추가 예로는 아제티딘, 피페리돈, 피페라존 및 N-알킬 피페리딘, 예컨대 N-메틸 피페리딘을 들 수 있다.

[0256] 비-방향족 헤테로시클릭기의 한 바람직한 아군은 포화기, 예컨대 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S,S-디옥시드, 피페라진, N-알킬 피페라진 및 N-알킬 피페리딘으로 이루어진다.

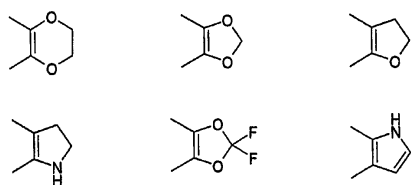
[0257] 비-방향족 헤테로시클릭기의 또 다른 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S,S-디옥시드, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진으로 이루어진다.

[0258] 헤테로시클릭기의 한 특정 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 N-알킬 피페라진 (예를 들어, N-메틸 피페라진) 및 임의로 티오모르폴린으로 이루어진다.

[0259] 비-방향족 카르보시클릭기의 예로는 시클로알칸기, 예컨대 시클로헥실 및 시클로펜틸, 시클로알케닐기, 예컨대 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐, 및 시클로헥사디에닐, 시클로옥타테트라엔, 테트라히드로나프테닐 및 데칼리닐을 들 수 있다.

- [0260] 바람직한 비-방향족 카르보시클릭기는 모노시클릭 고리, 가장 바람직하게는 포화 모노시클릭 고리이다.
- [0261] 일반적인 예는 3, 4, 5 및 6원의 포화 카르보시클릭 고리, 예를 들어, 임의로 치환된 시클로펜틸 및 시클로헥실 고리이다.
- [0262] 비-방향족 카르보시클릭기의 한 아군으로는 비치환된 또는 (하나 이상의 R^{10} 기로) 치환된 모노시클릭기, 특히 포화된 모노시클릭기, 예를 들어 시클로알킬기를 들 수 있다. 상기 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 보다 일반적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실, 특히 시클로헥실을 들 수 있다.
- [0263] 비-방향족 시클릭기의 추가 예로는 가교된 고리계, 예컨대 비시클로알칸 및 아자비시클로알칸을 들 수 있고, 이는 일반적으로 덜 바람직하다. "가교된 고리계"는 2개의 고리가 2개 이상의 원자를 공유하는 고리계를 의미한다 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992] 참조). 가교된 고리계의 예로는 비시클로[2.2.1]헵탄, 아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 아자-비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.1]옥탄 및 아자-비시클로[3.2.1]옥탄을 들 수 있다. 가교된 고리계의 특정 예는 1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄-3-일기이다.
- [0264] 본원에서 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기가 언급되는 경우, 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 비치환되거나, 또는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기, R^a-R^b 기 (식 중, R^a 는 결합, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c 또는 NR^cSO₂이고, R^b 는 수소, 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 옥소, 할로젠, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기로부터 선택되고, 상기 C_{1-8} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ 또는 $X^1C(X^2)X^1$ 로 임의로 대체될 수 있고, R^c는 수소 및 C_{1-4} 히드로카르빌로부터 선택되고, X^1 은 O, S 또는 NR^c이고, X^2 는 =O, =S 또는 =NR^c임)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체 R^{10} 기로 치환될 수 있다.
- [0265] 치환체 R^{10} 기가 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기를 포함하는 경우, 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기는 비치환될 수 있거나, 또는 하나 이상의 추가의 치환체 R^{10} 기로 치환될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 한 아군에서, 상기 추가의 치환체 R^{10} 기는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기를 포함할 수 있고, 일반적으로 더이상 치환되지 않는다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 아군에서, 상기 추가의 치환체는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기를 포함하지 않지만, 이와는 달리 상기 R^{10} 의 정의에서 열거된 기로부터 선택된다.
- [0266] 치환체 R^{10} 은 20 개 이하의 비-수소 원자, 예를 들어, 15개 이하의 비-수소 원자, 예를 들어, 12개 이하, 또는 11개, 또는 10개, 또는 9개, 또는 8개, 또는 7개, 또는 6개, 또는 5개의 비-수소 원자를 함유하는 것으로 선택될 수 있다.
- [0267] 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기가 인접한 고리 원자 상에 한 쌍의 치환체를 갖는 경우, 2개의 치환체는 시클릭기를 형성하도록 연결될 수 있다. 따라서, 2개의 인접한 기 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자와 함께 5-원의 헤테로아릴 고리 또는 5- 또는 6-원의 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴 및 헤테로시클릭기는 N, O 및 S로부터 선택되는 3 개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유한다. 예를 들어, 고리의 인접한 탄소 원자 상의 인접한 치환체 한 쌍은 하나 이상의 헤테로원자 및 임의로 치환된 알킬렌기를 통해 연결되어 융합된 옥사-, 디옥사-, 아자-, 디아자- 또는 옥사-아자-시클로알킬기를 형성할 수 있다.

[0268] 상기 연결된 치환기의 예로는 다음을 들 수 있다.



[0269]

[0270] 할로겐 치환체의 예로는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 들 수 있다. 불소 및 염소가 특히 바람직하다.

[0271] 상기 화학식 I의 화합물의 정의 및 하기에 사용되는 바와 같이, 용어 "히드로카르빌"은 모두-탄소 골격을 가지며, 달리 언급하지 않는 한 탄소 및 수소 원자로 이루어진 지방족, 지환족 및 방향족기를 포함하는 일반적인 용어이다.

[0272] 특정 경우에, 본원에 정의된 바와 같이 탄소 골격을 구성하는 하나 이상의 탄소 원자는 특정 원자 또는 원자의 기로 대체될 수 있다.

[0273] 히드로카르빌기의 예로는 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 카르보시클릭 아릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 및 카르보시클릭 아르알킬, 아르알케닐 및 아르알키닐기를 들 수 있다. 상기 기는 비치환되거나, 또는 언급되는 경우 본원에 정의된 바와 같이 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 하기에 나타낸 예 및 번호는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대한 치환체의 다양한 정의에서 나타낸 히드로카르빌 치환기 또는 히드로카르빌-함유 치환기 각각에 적용될 수 있다.

[0274] 바람직한 비-방향족 히드로카르빌기는 알킬 및 시클로알킬기와 같은 포화된 기이다.

[0275] 일반적인 예로서, 히드로카르빌기는 문맥이 달리 요구되지 않는 한 8 개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있다. 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌기의 아군에서, 특정 예는 C₁₋₆ 히드로카르빌기, 예컨대 C₁₋₄ 히드로카르빌기 (예를 들어, C₁₋₃ 히드로카르빌기 또는 C₁₋₂ 히드로카르빌기)이고, 이는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ 및 C₈ 히드로카르빌기로부터 선택되는 임의의 개별 값 또는 값의 조합이다.

[0276] 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬기 모두를 포함한다. 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸 부틸, 3-메틸 부틸, 및 n-헥실 및 그의 이성질체를 들 수 있다. 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬기의 아군에서, 특정 예는 C₁₋₆ 알킬기, 예컨대 C₁₋₄ 알킬기 (예를 들어, C₁₋₃ 알킬기 또는 C₁₋₂ 알킬기)이다.

[0277] 시클로알킬기의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 및 시클로헵탄으로부터 얻어지는 기이다. 시클로알킬기의 아군에서, 시클로알킬기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 가질 것이고, 특정 예는 C₃₋₆ 시클로알킬기이다.

[0278] 알케닐기의 예로는 에테닐 (비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소프로페닐, 부테닐, 부타-1,4-디에닐, 펜테닐 및 헥세닐을 들 수 있으나, 여기에만 제한되지 않는다. 알케닐기의 아군에서, 알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가질 것이고, 특정 예는 C₂₋₆ 알케닐기, 예컨대 C₂₋₄ 알케닐기이다.

[0279] 시클로알케닐기의 예로는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헵타디에닐 및 시클로헥세닐을 들 수 있으나, 여기에만 제한되지 않는다. 시클로알케닐기의 아군에서, 시클로알케닐기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 특정 예는 C₃₋₆ 시클로알케닐기이다.

[0280] 알키닐기의 예로는 에티닐 및 2-프로피닐 (프로파르길)기를 들 수 있으나, 여기에만 제한되지 않는다. 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알키닐기의 아군에서, 특정 예는 C₂₋₆ 알키닐기, 예컨대 C₂₋₄ 알키닐기이다.

[0281] 카르보시클릭 아릴기의 예로는 치환된 및 비치환된 페닐기를 들 수 있다.

[0282] 시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 카르보시클릭 아르알킬, 아르알케닐 및 아르알키닐기의 예로는 페네틸, 벤질, 스티릴, 페닐에티닐, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸 및 시클로펜테닐메틸기를 들 수 있다.

- [0283] 히드로카르빌기가 존재하는 경우 및 언급되는 경우, 이는 히드록시, 옥소, 알콕시, 카르복시, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개 (일반적으로 3 내지 10개, 보다 일반적으로 5 내지 10개)의 고리원을 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 치환체로는 할로젠, 예컨대 불소를 들 수 있다. 따라서, 예를 들어 치환된 히드로카르빌기는 부분적으로 불소화 또는 과불소화된 기, 예컨대 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸기일 수 있다. 한 실시양태에서 바람직한 치환체로는 3 내지 7개의 고리원, 보다 일반적으로 3, 4, 5 또는 6개의 고리원을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기를 들 수 있다.
- [0284] 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상이 언급되는 경우, 이는 O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ 또는 X¹C(X²)X¹ (또는 그의 아군) (식 중, X¹ 및 X²는 상에서 정의된 바와 같음)로 임의로 대체될 수 있되, 단, 히드로카르빌기의 탄소 원자 하나 이상은 남는다. 예를 들어, 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1, 2, 3 또는 4 개는 열거된 원자 또는 기 중 하나로 대체될 수 있고, 대체된 원자 또는 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 일반적으로, 대체된 선형 또는 골격 탄소 원자의 수는 이를 대체하는 기의 선형 또는 골격 원자의 수에 상응할 것이다. 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상이 상기에 정의된 대체 원자 또는 기로 대체된 기의 예로는 에테르 및 티오에테르 (C는 O 또는 S로 대체됨), 아마이드, 에스테르, 티오아미드 및 티오에스테르 (C-C는 X¹C(X²) 또는 C(X²)X¹로 대체됨), 술폰 및 술폰사이드 (C는 SO 또는 SO₂로 대체됨), 아민 (C는 NR^c로 대체됨)을 들 수 있다. 추가 예로는 우레아, 카보네이트 및 카르바메이트 (C-C-C는 X¹C(X²)X¹로 대체됨)를 들 수 있다.
- [0285] 아미노기가 2개의 히드로카르빌 치환체를 갖는 경우, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 및 임의로 또 다른 헤테로원자, 예컨대 질소, 황 또는 산소와 함께 연결되어 4 내지 7개의 고리원, 보다 일반적으로 5 내지 6개의 고리원의 고리 구조를 형성할 수 있다.
- [0286] 본원에서 사용된 용어 "아자-시클로알킬"은 탄소 고리원 중 하나가 질소 원자로 대체된 시클로알킬기를 나타낸다. 따라서, 아자-시클로알킬기의 예로는 피페리딘 및 피롤리딘을 들 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "옥사-시클로알킬"은 탄소 고리원 중 하나가 산소 원자로 대체된 시클로알킬기를 나타낸다. 옥사-시클로알킬기의 예로는 테트라히드로푸란 및 테트라히드로피란을 들 수 있다. 유사한 방식으로, 용어 "디아자-시클로알킬", "디옥사-시클로알킬" 및 "아자-옥사-시클로알킬"은 각각 2개의 탄소 고리원이 2개의 질소 원자, 또는 2개의 산소 원자, 또는 1개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자로 대체된 시클로알킬기를 나타낸다.
- [0287] 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 잔기 상에 존재하는 치환체, 또는 화학식 I의 화합물의 다른 위치에 존재하는 기타 치환체에 대해 본원에서 사용된 정의의 "R^a-R^b"는 특히 R^a가 결합, O, CO, OC(O), SC(O), NR^cC(O), OC(S), SC(S), NR^cC(S), OC(NR^c), SC(NR^c), NR^cC(NR^c), C(O)O, C(O)S, C(O)NR^c, C(S)O, C(S)S, C(S)NR^c, C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c)NR^c, OC(O)O, SC(O)O, NR^cC(O)O, OC(S)O, SC(S)O, NR^cC(S)O, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O, NR^cC(NR^c)O, OC(O)S, SC(O)S, NR^cC(O)S, OC(S)S, SC(S)S, NR^cC(S)S, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, NR^cC(NR^c)S, OC(O)NR^c, SC(O)NR^a, NR^cC(O)NR^c, OC(S)NR^c, SC(S)NR^c, NR^cC(S)NR^c, OC(NR^c)NR^c, SC(NR^c)NR^c, NR^cC(NR^c)NR^c, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c 및 NR^cSO₂ (식 중, R^c는 상기에 정의된 바와 같음)로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- [0288] 잔기 R^b는 수소일 수 있거나, 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 (일반적으로 3 내지 10 개 및 보다 일반적으로 5 내지 10개), 및 상기에 정의한 바와 같이 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드로카르빌기로부터 선택되는 기일 수 있다. 히드로카르빌, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기의 예는 상기에 제시한 바와 같다.
- [0289] R^a가 O이고, R^b가 C₁₋₈ 히드로카르빌기인 경우, R^a 및 R^b는 함께 히드로카르빌옥시기를 형성한다. 바람직한 히드로카르빌옥시기로는 포화 히드로카르빌옥시, 예컨대 알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 알콕시, 보다 일반적으로 C₁₋₄ 알콕시, 예컨대 에톡시 및 메톡시, 특히 메톡시), 시클로알콕시 (예를 들어, C₃₋₆ 시클로알콕시, 예컨대 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 및 시클로헥실옥시) 및 시클로알킬알콕시 (예를 들어, C₃₋₆ 시클로알킬

-C₁₋₂ 알콕시, 예컨대 시클로프로필메톡시)를 들 수 있다.

[0290] 히드로카르빌옥시기는 본원에 정의된 다양한 치환체로 치환될 수 있다. 예를 들어, 알콕시기는 할로겐 (예를 들어, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시), 히드록시 (예를 들어, 히드록시에톡시), C₁₋₂ 알콕시 (예를 들어, 메톡시에톡시), 히드록시-C₁₋₂ 알킬 (예를 들어, 히드록시에톡시에톡시) 또는 시클릭기 (예를 들어, 본원에 정의된 시클로알킬기 또는 비-방향족 헤테로시클릭기)로 치환될 수 있다. 치환체로서 비-방향족 헤테로시클릭기를 함유한 알콕시기의 예는, 헤테로시클릭기가 포화된 시클릭 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, C₁₋₄-알킬-피페라진, C₃₋₇-시클로알킬-피페라진, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로푸란이고, 알콕시기가 C₁₋₄ 알콕시기, 보다 일반적으로 C₁₋₃ 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시 또는 n-프로폭시인 것이다.

[0291] 알콕시기는 모노시클릭기, 예컨대 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진, 및 그의 N-치환된 유도체, 예컨대 N-벤질, N-C₁₋₄ 아실 및 N-C₁₋₄ 알콕시카르보닐로 치환된다. 특정 예로는 피롤리디노에톡시, 피페리디노에톡시 및 피페라지노에톡시를 들 수 있다.

[0292] R^a가 결합이고, R^b가 C₁₋₈ 히드로카르빌기인 경우, 히드로카르빌기 R^a-R^b의 예는 상기에서 정의한 바와 같다. 히드로카르빌기는 포화기, 예컨대 시클로알킬 및 알킬일 수 있고, 상기 기의 특정 예로는 메틸, 에틸 및 시클로프로필을 들 수 있다. 히드로카르빌 (예를 들어, 알킬)기는 상기에 정의된 바와 같은 다양한 기 및 원자로 치환될 수 있다. 치환된 알킬기의 예로는 하나 이상의 할로겐 원자, 예컨대 불소 및 염소 (특정 예로는 브로모에틸, 클로로에틸 및 트리플루오로메틸), 또는 히드록시 (예를 들어, 히드록시메틸 및 히드록시에틸), C₁₋₈ 아실옥시 (예를 들어, 아세톡시메틸 및 벤질옥시메틸), 아미노 및 모노- 및 디알킬아미노 (예를 들어, 아미노에틸, 메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸 및 tert-부틸아미노메틸), 알콕시 (예를 들어, C₁₋₂ 알콕시, 예컨대 메톡시로 치환된 것인 메톡시에틸), 및 시클릭기 (예컨대 본원에 정의된 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 비-방향족 헤테로시클릭기)로 치환된 알킬기를 들 수 있다.

[0293] 시클릭기로 치환된 알킬기의 특정 예로는 시클릭기가 포화 시클릭 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, C₁₋₄-알킬-피페라진, C₃₋₇-시클로알킬-피페라진, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로푸란이고, 알킬기가 C₁₋₄ 알킬기, 보다 일반적으로 C₁₋₃ 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 n-프로필인 기이다. 시클릭기로 치환된 알킬기의 특정 예로는 피롤리디노메틸, 피롤리디노프로필, 모르폴리노메틸, 모르폴리노에틸, 모르폴리노프로필, 피페리디닐메틸, 피페라지노메틸 및 본원에 정의된 바와 같은 그의 N-치환형을 들 수 있다.

[0294] 아릴기 및 헤테로아릴기로 치환된 알킬기의 특정 예로는 벤질 및 피리딜메틸기를 들 수 있다.

[0295] R^a가 SO₂NR^c인 경우, R^b는 예를 들어 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드로카르빌기, 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기일 수 있다. R^a가 SO₂NR^c인 R^a-R^b의 예로는 아미노술포닐, C₁₋₄ 알킬아미노술포닐 및 디-C₁₋₄ 알킬아미노술포닐기, 및 시클릭 아미노기, 예컨대 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 또는 임의로 N-치환된 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진으로부터 형성된 술폰아미드를 들 수 있다.

[0296] R^a가 SO₂인 R^a-R^b기의 예로는 알킬술포닐, 헤테로아릴술포닐 및 아릴술포닐 기, 특히 모노시클릭 아릴 및 헤테로아릴 술포닐기를 들 수 있다. 특정 예로는 메틸술포닐, 페닐술포닐 및 톨루엔술포닐을 들 수 있다.

[0297] R^a가 NR^c인 경우, R^b는 예를 들어 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드로카르빌기, 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기일 수 있다. R^a가 NR^c인 R^a-R^b의 예로는 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, tert-부틸아미노), 디-C₁₋₄ 알킬아미노 (예를 들어, 디메틸아미노 및 디에틸아미노) 및 시클로알킬아미노 (예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로펜틸아미노 및 시클로헥실아미노)를 들 수 있다.

[0298] X, Y, A, R^g, R¹ 내지 R⁴ 및 R¹⁰에 대한 특정 실시양태 및 선호

[0299] X

- [0300] 화학식 I에서, X는 R^1-A-NR^4 -기, 또는 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이다.
- [0301] 한 실시양태에서, X는 R^1-A-NR^4 -기이다.
- [0302] 또 다른 실시양태에서, X는 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이다.
- [0303] A
- [0304] 화학식 I에서, A는 결합, C=O, $NR^g(C=O)$ 또는 $O(C=O)$ 이다. 따라서, 피라졸 고리의 4-위치에 연결된 R^1-A-NR^4 잔기가 아민 R^1-NR^4 , 아마이드 $R^1-C(=O)NR^4$, 우레아 $R^1-NR^gC(=O)NR^4$ 또는 카르바메이트 $R^1-OC(=O)NR^4$ 의 형태가 될 수 있는 것으로 인식될 것이다.
- [0305] 본 발명의 화합물의 한 바람직한 군에서 A는 C=O이고, 따라서 R^1-A-NR^4 기는 아마이드 $R^1-C(=O)NR^4$ 형태가 된다. 본 발명의 화합물의 또 다른 군에서 A는 결합이고, 따라서 R^1-A-NR^4 기는 아민 R^1-NR^4 의 형태가 된다.
- [0306] R^4
- [0307] R^4 는 수소, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.
- [0308] 히드로카르빌기 상의 임의의 치환체의 수는 일반적으로 치환체의 성질에 따라 다양할 것이다. 예를 들어, 치환체가 할로젠인 경우, 1 개 내지 3개, 바람직하게는 2개 또는 3개의 할로젠 원자가 존재할 수 있다. 치환체가 히드록시 또는 알콕시기인 경우, 일반적으로 단 하나의 상기 치환체가 존재할 것이다.
- [0309] R^4 는 바람직하게는 수소 또는 C_{1-3} 알킬, 보다 바람직하게는 수소 또는 메틸, 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0310] R^g
- [0311] R^g 는 수소, 또는 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.
- [0312] R^g 가 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌인 경우, 일반적으로 단 하나의 상기 치환체가 존재한다.
- [0313] 바람직하게는 R^g 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬, 보다 바람직하게는 수소 또는 메틸, 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0314] R^2
- [0315] R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-4} 알콕시, 또는 할로젠, 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.
- [0316] R^2 가 할로젠인 경우, 바람직하게는 염소 및 불소, 보다 바람직하게는 불소로부터 선택된다.
- [0317] R^2 가 C_{1-4} 알콕시인 경우, 예를 들어, C_{1-3} 알콕시, 보다 바람직하게는 C_{1-2} 알콕시, 가장 바람직하게는 메톡시일 수 있다.
- [0318] R^2 가 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기인 경우, 히드로카르빌기는 바람직하게는 C_{1-3} 히드로카르빌기, 보다 바람직하게는 C_{1-2} 히드로카르빌기, 예를 들어 임의로 치환된 메틸기이다. 임의로 치환된 히드로카르빌기에 대한 임의의 치환체는 바람직하게는 불소, 히드록시 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0319] 히드로카르빌기 상의 임의의 치환체의 수는 일반적으로 치환체의 성질에 따라 다양할 것이다. 예를 들어, 치환체가 할로젠인 경우, 1 개 내지 3개, 바람직하게는 2개 내지 3개의 할로젠 원자가 존재할 수 있다. 치환체가 히드록시 또는 메톡시인 경우, 일반적으로 오직 하나의 치환체가 존재할 것이다.

- [0320] R^2 로 구성된 히드로카르빌기는 바람직하게는 포화된 히드로카르빌기이다. 포화된 히드로카르빌기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 및 시클로프로필을 들 수 있다.
- [0321] 한 실시양태에서, R^2 는 수소, 할로젠, C_{1-4} 알콕시, 또는 할로젠, 히드록시 또는 C_{1-4} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌기이다.
- [0322] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 수소, 불소, 염소, 메톡시, 또는 불소, 히드록시 또는 메톡시로 임의로 치환된 C_{1-3} 히드로카르빌기이다.
- [0323] 바람직한 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 메틸, 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0324] R^1
- [0325] R^1 은 수소, 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기, 또는 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2 로부터 선택된 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있다. 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 및 히드로카르빌기의 예, 및 상기 기에 대한 일반적인 선호는 상기 일반적인 선호 및 정의 부분 및 하기에 제시한 바와 같다.
- [0326] 한 실시양태에서, R^1 은 아릴 또는 헤테로아릴기이다.
- [0327] R^1 이 헤테로아릴기인 경우, 특정 헤테로아릴기로는 O, S 및 N으로부터 선택되는 3 개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭 헤테로아릴기, 및 O, S 및 N으로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기를 포함하고, 상기 두 고리는 모두 방향족이다.
- [0328] 상기 기의 예로는 푸라닐 (예를 들어, 2-푸라닐 또는 3-푸라닐), 인돌릴 (예를 들어, 3-인돌릴, 6-인돌릴), 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐 (예를 들어, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일), 피라졸릴 (예를 들어, 피라졸-5-일), 피라졸로[1,5-a]피리디닐 (예를 들어, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일), 옥사졸릴, 이속사졸릴 (예를 들어, 이속사졸-4-일), 피리딜 (예를 들어, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 퀴놀리닐 (예를 들어, 2-퀴놀리닐), 피롤릴 (예를 들어, 3-피롤릴), 이미다졸릴 및 티에닐 (예를 들어, 2-티에닐, 3-티에닐)을 들 수 있다.
- [0329] 헤테로아릴기 R^1 의 한 아군은 푸라닐 (예를 들어, 2-푸라닐 또는 3-푸라닐), 인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 피롤릴, 이미다졸릴 및 티에닐로 이루어진다.
- [0330] R^1 헤테로아릴기의 바람직한 아군으로는 2-푸라닐, 3-푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴 및 티에닐을 들 수 있다.
- [0331] 바람직한 아릴기 R^1 은 페닐기이다.
- [0332] R^1 기는 비치환된, 또는 하나 이상의 치환체가 상기에 정의된 바와 같은 R^{10} 기로부터 선택될 수 있는 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기일 수 있다. 한 실시양태에서, R^1 상의 치환체는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로 메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, R^a-R^b 기 (식 중, R^a 는 결합, O, CO, $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$, $X^3C(X^4)X^3$, S, SO, 또는 SO_2 이고, R^b 는 수소, 및 히드록시, 옥소, 할로젠, 시아노, 니트로, 카르복시, 및 3 내지 6개의 고리원을 갖는 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 C_{1-8} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO_2 , $X^3C(X^4)$, $C(X^4)X^3$ 또는 $X^3C(X^4)X^3$ 으로 임의로 대체될 수 있고, 상기 X^3 은 O 또는 S이고, X^4 는 =O 또는 =S임)로 이루어진 R^{10a} 기로부터 선택될 수 있다.
- [0333] 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기가 인접한 고리 원자 상에 한 쌍의 치환체를 갖는 경우, 2개의 치환체는 연결되

어 시클릭기를 형성할 수 있다. 따라서, 2개의 인접한 R^{10} 기는 이들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자와 함께 5-원 헤테로아릴 고리, 또는 5- 또는 6-원의 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴 및 헤테로시클릭기는 N, O 및 S로부터 선택되는 3 개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유한다. 특히, 2개의 인접한 기 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 3 개 이하, 특히 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 6-원의 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 보다 특히, 2개의 인접한 기 R^{10} 은 N, O 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 6-원의 비-방향족 헤테로시클릭 고리, 예컨대 디옥산, 예를 들어 [1,4 디옥산]을 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, R^1 은 카르보시클릭기, 예를 들어 인접한 고리 원자 상의 한 쌍의 치환체를 갖는 페닐기이고, 이는 연결되어 시클릭기, 예를 들어 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신을 형성한다.

[0334] 보다 특히, R^1 상의 치환체는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로메틸, R^a-R^b 기 (식 중, R^a 는 결합 또는 0이고, R^b 는 수소, 및 히드록시, 할로젠 (바람직하게는 불소) 및 5 및 6원의 포화 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 (예를 들어, O, S 및 N로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 기, 예컨대 비치환된 피페리딘, 피롤리디노, 모르폴리노, 피페라지노 및 N-메틸 피페라지노)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드록카르빌기로부터 선택됨)로부터 선택될 수 있다.

[0335] R^1 기는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 따라서, 예를 들어 1 또는 2 또는 3 또는 4개의 치환체가 있을 수 있다. 한 실시양태에서, R^1 이 6 원 고리 (예를 들어, 카르보시클릭 고리, 예컨대 페닐 고리)인 경우, 1, 2, 또는 3개의 치환체가 있을 수 있고, 이들의 고리 둘레의 2-, 3-, 4- 또는 6-위치에 위치할 수 있다. 예를 들어, 페닐기 R^1 은 2-일치환된, 3-일치환된, 2,6-이치환된, 2,3-이치환된, 2,4-이치환된, 2,5-이치환된, 2,3,6-삼치환된 또는 2,4,6-삼치환될 수 있다. 보다 특히, 페닐기 R^1 은 불소, 염소 및 R^a-R^b (식 중, R^a 는 0이고, R^b 는 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸)임)로부터 선택되는 치환체로 2-위치에서 일치환된되거나, 2- 및 6-위치에서 이치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 불소가 바람직한 치환체이다. 또 다른 실시양태에서 바람직한 치환체는 불소, 염소 및 메톡시로부터 선택된다.

[0336] 비-방향족기 R^1 의 특정 예로는 비치환된, 또는 (하나 이상의 R^{10} 기로) 치환된 모노시클릭 시클로알킬기를 들 수 있다. 상기 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 보다 일반적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실, 특히 시클로헥실을 들 수 있다.

[0337] 비-방향족기 R^1 의 추가 예로는 3 내지 12개, 일반적으로 4 내지 12개, 보다 일반적으로 5 내지 10개의 고리원을 갖는 비치환된, 또는 (하나 이상의 R^{10} 기로) 치환된 헤테로시클릭기를 들 수 있다. 상기 기는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 예를 들어 일반적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자 고리원 (보다 일반적으로 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리원)을 일반적으로 가질 수 있다.

[0338] 황이 존재하는 경우, 인접 원자 및 기의 성질이 허용되는 한 -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로 존재할 수 있다.

[0339] 헤테로시클릭기는 예를 들어, 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 아마이드 (예를 들어, 피롤리돈), 시클릭 에스테르 (예를 들어, 부티로락톤), 시클릭 티오아מיד 및 티오에스테르, 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폰란 및 술폰렌), 시클릭 술폰시드, 시클릭 술폰아מיד 및 그의 조합 (예를 들어, 모르폴린 및 티오모르폴린 및 그의 S 옥시드 및 S,S-디옥시드)를 함유할 수 있다.

[0340] 헤테로시클릭기 R^1 의 한 아군에서, 헤테로시클릭기는 시클릭 에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로푸란 및 디옥산), 시클릭 티오에테르 잔기 (예를 들어, 테트라히드로티오펜 및 디티안), 시클릭 아민 잔기 (예를 들어, 피롤리딘), 시클릭 술폰 (예를 들어, 술폰란 및 술폰렌), 시클릭 술폰시드, 시클릭 술폰아מיד 및 그의 조합 (예를 들어, 티오모르폴린)을 함유한다.

[0341] 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭기 R^1 의 예로는 5-, 6- 및 7-원의 모노시클릭 헤테로시클릭기, 예컨대 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피란 (2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜,

디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란 (예를 들어, 4-테트라히드로 피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리딘논, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 들 수 있다. 추가 예로는 티오모르폴린 및 그의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드 (특히 티오모르폴린)을 들 수 있다. 또한 추가 예로는 N-알킬 피페리딘, 예컨대 N-메틸 피페리딘을 들 수 있다.

[0342] 비-방향족 헤테로시클릭기 R^1 의 한 아군으로 비치환된, 또는 (하나 이상의 R^{10} 기로) 치환된 5-, 6- 및 7-원의 모노시클릭 헤테로시클릭기, 예컨대 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 들 수 있고, 특정 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린 및 N-메틸 피페라진으로 이루어진다.

[0343] 일반적으로, 바람직한 비-방향족 헤테로시클릭기로는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S,S-디옥시드, 피페라진, N-알킬 피페라진, 및 N-알킬 피페리딘을 들 수 있다.

[0344] 헤테로시클릭기의 또 다른 특정 아군은 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 N-알킬 피페라진, 및 임의로 N-메틸 피페라진 및 티오모르폴린으로 이루어진다.

[0345] R^1 이 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 치환된 C_{1-8} 히드رو카르빌기인 경우, 상기 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기는 방향족 또는 비-방향족일 수 있고, 상기에서 제시한 기의 예로부터 선택될 수 있다. 치환된 히드رو카르빌기는 일반적으로 포화된 C_{1-4} 히드رو카르빌기, 예컨대 알킬기, 바람직하게는 CH_3 또는 CH_2CH_3 기이다. 치환된 히드رو카르빌기가 C_{2-4} 히드رو카르빌기인 경우, 탄소 원자 및 관련 수소 원자 중 하나는 술폰기로 대체되어, 예를 들어, SO_2CH_3 잔기일 수 있다.

[0346] C_{1-8} 히드رو카르빌기에 부착된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기가 방향족인 경우, 상기 기의 예로는 O, S 및 N 으로부터 선택되는 4 개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭 아릴기 및 모노시클릭 헤테로아릴기, 및 O, S 및 N 으로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기를 들 수 있고, 상기 두 고리 모두 방향족이다.

[0347] 이러한 기의 예는 상기의 "일반적인 선호 및 정의" 부분에서 제시된다.

[0348] 상기 기의 특정 예로는 푸라닐 (예를 들어, 2-푸라닐 또는 3-푸라닐), 인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 피롤릴, 이미다졸릴 및 티에닐을 들 수 있다. C_{1-8} 히드رو카르빌기에 대한 치환체로서 아릴 및 헤테로아릴기의 특정 예로는 페닐, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 피롤릴 및 티에닐을 들 수 있다. 상기 기는 본원에 정의된 하나 이상의 치환체 R^{10} 또는 R^{10a} 로 치환될 수 있다.

[0349] R^1 이 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 치환된 C_{1-8} 히드رو카르빌기인 경우, 비-방향족 또는 헤테로시클릭기는 상기에 제시된 기 목록으로부터 선택되는 기일 수 있다. 예를 들어, 비-방향족기는 4 내지 7개의 고리원, 예를 들어, 5 내지 7개의 고리원을 갖고 O, S 및 N 으로부터 선택되는 일반적으로 0 내지 3개, 보다 일반적으로 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭기일 수 있다. 시클릭기가 카르보시클릭기인 경우, 3개의 고리원을 갖는 모노시클릭기로부터 추가로 선택될 수 있다. 특정 예로는 모노시클릭 시클로알킬기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 및 5-, 6- 및 7-원 모노시클릭 헤테로시클릭기, 예컨대 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 들 수 있다. 일반적으로, 바람직한 비-방향족 헤테로시클릭기로는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린 및 N-메틸 피페라진을 들 수 있다.

[0350] R^1 이 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, 상기 히드로카르빌기는 상기에 정의된 바와 같을 수 있고, 바람직하게는 4 개 이하의 탄소 원자 길이, 보다 일반적으로는 3 개 이하의 탄소 원자 길이, 예를 들어 1 또는 2개의 탄소 원자 길이이다.

[0351] 한 실시양태에서, 히드로카르빌기는 포화되고, 아시클릭 또는 시클릭, 예를 들어 아시클릭일 수 있다. 포화 아

시클릭 히드로카르빌기 (즉, 알킬기)는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.

[0352] 직쇄 알킬기 R^1 의 예로는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸을 들 수 있다.

[0353] 분지쇄 알킬기 R^1 의 예로는 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸 및 2,2-디메틸프로필을 들 수 있다.

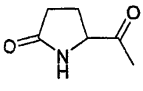
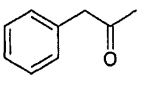
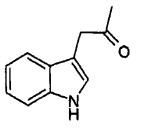
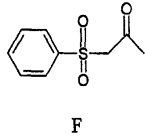
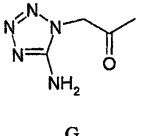
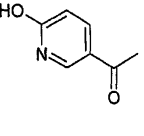
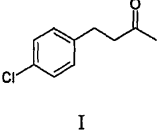
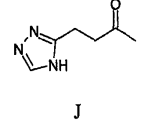
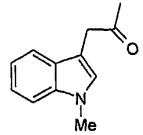
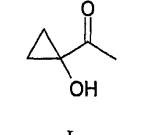
[0354] 한 실시양태에서, 히드로카르빌기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 1 내지 4개의 탄소 원자, 예를 들어, 1 내지 3개의 탄소 원자, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 선형 포화기이다. 히드로카르빌기가 포화된 경우, 상기 기의 특정 예는 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로) 치환된 메틸 및 에틸기이다.

[0355] C_{1-8} 히드로카르빌기 R^1 은 할로젠 (예를 들어, 불소), 히드록시, C_{1-4} 히드로카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 O, S, NH, SO, SO_2 로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있다. 히드로카르빌기의 특정 치환체로는 히드록시, 염소, 불소 (예를 들어, 트리플루오로메틸), 메톡시, 에톡시, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노, 바람직한 치환체로는 히드록시 및 불소를 들 수 있다.

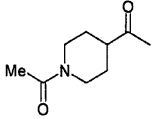
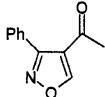
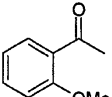
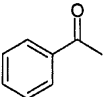
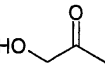
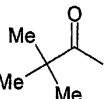
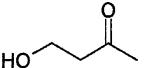
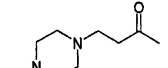
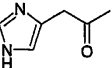
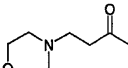
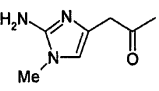
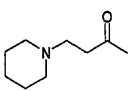
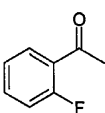
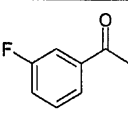
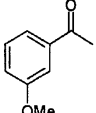
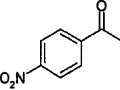
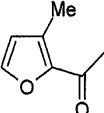
[0356] A가 C=O인 경우, 특정 R^1 -CO기는 하기 표 1에서 제시된 기이다.

[0357] 표 1에서, 피라졸-4-아미노기의 질소 원자에 대한 기의 부착점은 카르보닐기로부터 연장된 말단 단일 결합으로 나타낸다. 따라서, 예를 들어 표의 B기는 트리플루오로아세틸기이고, 표의 D기는 페닐아세틸기이고, 표의 I기는 3-(4-클로로페닐)프로피오닐기이다.

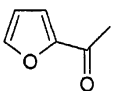
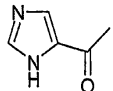
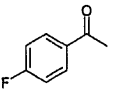
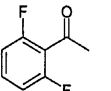
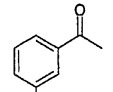
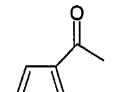
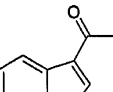
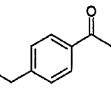
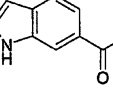
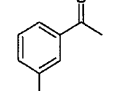
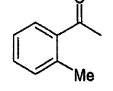
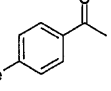
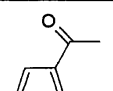
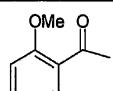
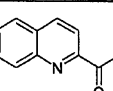
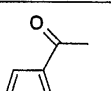
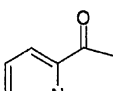
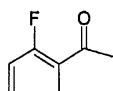
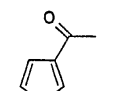
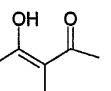
표 1

R^1 -CO 기의 예			
$CH_3-C(=O)-$ A	$CF_3-C(=O)-$ B	 C	 D
 E	 F	 G	 H
 I	 J	 K	 L

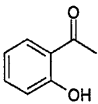
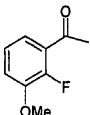
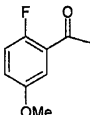
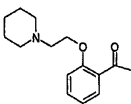
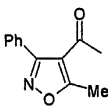
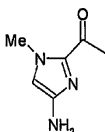
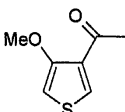
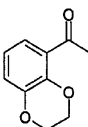
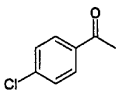
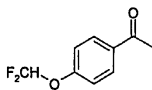
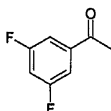
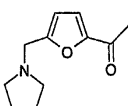
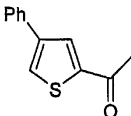
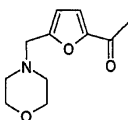
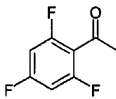
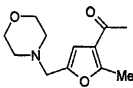
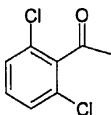
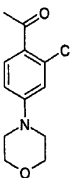
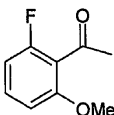
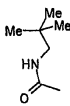
[0358]

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

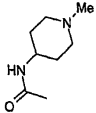
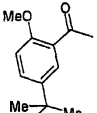
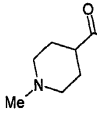
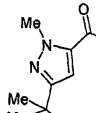
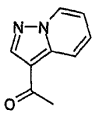
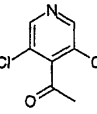
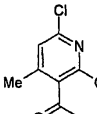
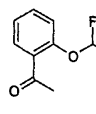
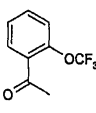
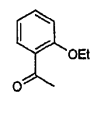
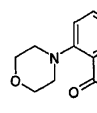
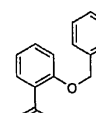
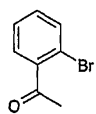
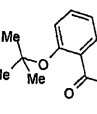
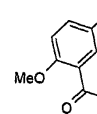
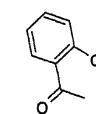
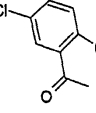
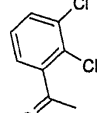
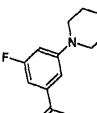
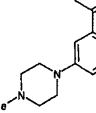
[0359]

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

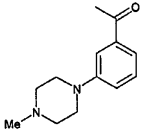
[0360]

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

[0361]

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

[0362]

 BAO			
--	--	--	--

[0363]

[0364] R^1 -CO기의 한 아군은 상기 표 1의 A 내지 BF기로 이루어진다.

[0365] R^1 -CO기의 또 다른 아군은 상기 표 1의 A 내지 BS기로 이루어진다.

[0366] 바람직한 R^1 -CO기의 한 군은 J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ, BS 및 BAI기로 이루어진다.

[0367] 바람직한 R^1 -CO기의 또 다른 군은 J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ 및 BS기로 이루어진다.

[0368] 보다 바람직한 R^1 -CO-기는 AJ, AX, BQ, BS 및 BAI이다.

- [0369] R^1 -CO-기의 특히 바람직한 한 아군은 AJ, BQ 및 BS로 이루어진다.
- [0370] R^1 -CO-기의 특히 바람직한 또 다른 아군은 AJ 및 BQ로 이루어진다.
- [0371] X가 R^1 -A-NR⁴이고 A가 C=O인 경우, R¹은 4-위치에 치환체를 함유하는 페닐 고리이고, 여기서 상기 4-위치의 치환체는 바람직하게는 오르토-위치에 SO₂NH₂ 또는 SO₂Me기를 갖는 페닐기 이외의 기이다.
- [0372] 한 일반적인 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 테트라히드로퀴놀린, 크로만, 크로멘, 티오크로만, 티오크로멘, 디히드로-나프탈렌 또는 테트라히드로나프탈렌기 이외의 기일 수 있다. 보다 특히, R¹은 A-NR⁴- 잔기에 방향족 고리가 연결된, 치환된 또는 비치환된 테트라히드로퀴놀린, 크로만, 크로멘, 티오크로만, 티오크로멘, 디히드로-나프탈렌 또는 테트라히드로나프탈렌기 이외의 기일 수 있다.
- [0373] 또 다른 일반적인 실시양태에서, R¹은 치환된 또는 비치환된 페닐기이고, Y-R³ 잔기는 수소, 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 비치환된 C₅₋₁₀ 시클로알킬, 비치환된 페닐, 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬페닐 또는 비치환된 페닐-C₁₋₁₀ 알킬 이외의 기일 수 있다.
- [0374] R^1 -A-NR⁴-기의 문맥에서, R¹이 임의로 치환된 히드로카르빌기이고, 여기서 상기 히드로카르빌기가 치환된 또는 비치환된 알켄기를 포함하거나 함유하는 경우, 알켄기의 탄소-탄소 이중 결합이 A기에 직접 연결되지 않는 것이 바람직하다.
- [0375] 또한 R^1 -A-NR⁴-기의 문맥에서, R¹이 임의로 치환된 히드로카르빌기인 경우, 상기 히드로카르빌기는 알켄기 이외의 기일 수 있다.
- [0376] 또 다른 일반적인 실시양태에서, Y가 결합이고, R³이 수소이고, A가 CO이고, R¹이 치환된 페닐기인 경우, 페닐기 상의 각각의 치환체는 CH₂-P(O)R^xR^y기 (식 중, R^x 및 R^y는 알콕시 및 페닐기로부터 각각 선택됨) 이외의 기일 수 있다.
- [0377] Y
- [0378] 화학식 I의 화합물에서, Y는 결합, 또는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 길이의 알킬렌쇄이다.
- [0379] 용어 "알킬렌"은 그의 일반적인 의미를 가지며, 2가 포화된 아시클릭 탄화수소쇄를 나타낸다. 탄화수소쇄는 분지쇄 또는 비분지쇄일 수 있다. 알킬렌쇄가 분지쇄인 경우, 하나 이상의 메틸기 측쇄를 가질 수 있다. 알킬렌기의 예로는 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂- 및 -CH(CH₃)-CH(CH₃)-을 들 수 있다.
- [0380] 한 실시양태에서, Y는 결합이다.
- [0381] 또 다른 실시양태에서, Y는 알킬렌쇄이다.
- [0382] Y가 알킬렌쇄인 경우, 바람직하게는 비분지쇄이고, 보다 특히 1 또는 2개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개의 탄소 원자를 함유한다. 따라서, 바람직한 Y기는 -CH₂- 및 -CH₂-CH₂-, 가장 바람직한 기는 (CH₂)₁-이다.
- [0383] Y가 분지쇄인 경우, 바람직하게는 2개 이하의 메틸 측쇄를 갖는다. 예를 들어, 하나의 메틸 측쇄를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, Y는 -CH(Me)-기이다.
- [0384] 화합물의 한 아군에서, Y는 결합, CH₂, CH₂CH₂ 또는 CH₂CH(CH₃)이다.
- [0385] R³
- [0386] R³기는 수소, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택된다.
- [0387] 화합물의 한 아군에서, Y는 결합이고, R³은 수소이다.

- [0388] 화합물의 또 다른 아군에서, Y는 상기에서 정의한 알킬렌쇄이고, R^3 은 수소이다.
- [0389] 화합물의 또 다른 아군에서, Y는 결합, 또는 알킬렌쇄 (예를 들어, $-(CH_2)-$ 기)이고, R^3 은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다.
- [0390] 화합물의 추가의 아군에서, Y는 결합이고, R^3 은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다.
- [0391] 화합물의 추가의 아군에서, Y는 알킬렌쇄 (예를 들어, $-(CH_2)-$ 기)이고, R^3 은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이다.
- [0392] 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 R^3 은 아릴, 헤테로아릴, 비-방향족 카르보시클릭 또는 비-방향족 헤테로시클릭 기일 수 있고, 이러한 기의 예는 상기 일반적인 선호 및 정의 부분에서 자세히 제시된 바와 같고, 하기에서도 제시된다.
- [0393] 바람직한 아릴기 R^3 은 비치환된 및 치환된 페닐기이다.
- [0394] 헤테로아릴기 R^3 의 예로는 O, S 및 N으로부터 선택되는 3 개 이하 (보다 바람직하게는 2개 이하)의 헤테로원자 고리원을 함유하는 모노시클릭 헤테로아릴기를 들 수 있다. 바람직한 헤테로아릴기로로는 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원의 고리, 및 단일 헤테로원자 고리원, 가장 바람직하게는 질소를 함유하는 6원의 고리원을 들 수 있다. 헤테로아릴기의 특정 예로는 비치환된 또는 치환된 피리딜, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 이속사졸, 옥사졸, 푸릴 및 티오펜기를 들 수 있다.
- [0395] 특정 헤테로아릴기는 비치환된 및 치환된 피리딜기, 예를 들어 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜기, 특히 3- 및 4-피리딜기이다. 피리딜기가 치환된 경우, 이는 예를 들어, C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸), 할로젠 (예를 들어, 불소 또는 염소, 바람직하게는 염소) 및 C_{1-4} 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체, 일반적으로 2개 이하, 보다 일반적으로 하나의 치환체를 함유할 수 있다. 피리딜기 상의 치환체는 아미노, 모노- C_{1-4} 알킬아미노 및 디- C_{1-4} 알킬아미노, 특히 아미노로부터 더 선택될 수 있다.
- [0396] 한 실시양태에서, R^3 이 아릴 (예를 들어, 페닐) 또는 헤테로아릴기인 경우, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 상의 치환체는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 3 내지 7 개 (일반적으로 5 또는 6개)의 고리원을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기, 및 R^a-R^b 기 (식 중, R^a 는 결합, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c 또는 NR^cSO₂이고, R^b 는 수소, 3 내지 7개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 옥소, 할로젠, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드로카르빌아미노, 3 내지 7개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기로부터 선택되고, 상기 C_{1-8} 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO₂, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ 또는 $X^1C(X^2)X^1$ (식 중, R^c, X^1 및 X^2 는 상기에 정의된 바와 같음)으로 임의로 대체될 수 있음)로 이루어진 R1^{0a}기로부터 선택될 수 있다.
- [0397] 비-방향족기 R^3 의 예로는 (R^{10} 또는 R^{10a} 로) 임의로 치환된 시클로알킬, 옥사-시클로알킬, 아자-시클로알킬, 디아자-시클로알킬, 디옥사-시클로알킬 및 아자-옥사-시클로알킬기를 들 수 있다. 추가의 예로는 C₇₋₁₀ 아자-비시클로알킬기, 예컨대 1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄-3-일을 들 수 있다.
- [0398] 상기 기의 특정 예로는 비치환된 또는 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피란, 모르폴린, 테트라히드로푸란, 피페리딘 및 피롤리딘기를 들 수 있다.
- [0399] 비-방향족기 R^3 의 한 아군은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 피페리딘 및 피롤리딘기로 이루어진다.
- [0400] 바람직한 비-방향족기 R^3 으로는 비치환된 또는 치환된 시클로펜틸, 시클로헥실, 테트라히드로피란, 테트라히드로

푸란, 피페리딘 및 피롤리딘기를 들 수 있다.

- [0401] 상기 비-방향족기는 비치환되거나, 또는 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 R^{10} 또는 R^{10a} 기로 치환될 수 있다.
- [0402] R^3 (예를 들어, (i) R^3 이 아릴 또는 헤테로아릴기인 경우, 또는 (ii) R^3 이 비-방향족기인 경우)에 대한 특정 치환체는 할로젠; 히드록시; 3 내지 6개의 고리원을 갖고 O, N 및 S로부터 선택되는 2개 이하의 고리원을 함유하는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기; 및 R^a-R^b 기 (식 중, R^a 는 결합, O, CO, CO₂, SO₂, NH, SO₂NH 또는 NHSO₂이고, R^b 는 수소, 3 내지 6개의 고리원을 갖고 O, N 및 S로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 옥소, 할로젠, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드록카르빌아미노, 3 내지 6개의 고리원을 갖고 O, N 및 S로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₆ 히드록카르빌기로부터 선택되고, 상기 C₁₋₆ 히드록카르빌기의 탄소 원자 중 1 또는 2개는 O, S, SO, SO₂ 또는 NH로 임의로 대체될 수 있음)로 이루어진 R^{10a} 기로부터 선택된다.
- [0403] 한 실시양태에서, R^3 (예를 들어, (i) R^3 이 아릴 또는 헤테로아릴기인 경우, 또는 (ii) R^3 이 비-방향족기인 경우)에 대한 바람직한 R^{10a} 치환기로는 할로젠, R^a-R^b 기 (식 중, R^a 는 결합, O, CO, C(X²)X¹이고, R^b 는 수소, 3 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭기, 및 히드록시, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드록카르빌아미노, 및 3 내지 7개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄ 히드록카르빌기로부터 선택됨)를 들 수 있다.
- [0404] R^3 (예를 들어, (i) R^3 이 아릴 또는 헤테로아릴기인 경우, 또는 (ii) R^3 이 비-방향족기인 경우)에 대한 특히 바람직한 치환기 R^{10a} 로는 할로젠, 특히 불소, C₁₋₃ 알콕시, 예컨대 메톡시, 및 불소, 히드록시 (예를 들어, 히드록시메틸), C₁₋₂ 알콕시 또는 5- 또는 6-원 포화 헤테로시클릭 고리, 예컨대 피페리디노, 모르폴리노, 피페라지노 및 N-메틸피페라지노로 임의로 치환된 C₁₋₃ 히드록카르빌을 들 수 있다.
- [0405] 또 다른 실시양태에서, R^3 (방향족 또는 비-방향족)에 대한 치환체는 하기로부터 선택된다:
- [0406] · 할로젠 (예를 들어, 불소 및 염소),
- [0407] · 할로젠, 히드록시, C₁₋₂ 알콕시, 및 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리 (상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C₁₋₄기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 추가 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO₂로 존재할 수 있음)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시 (예를 들어, 메톡시 및 에톡시),
- [0408] · 할로젠, 히드록시, C₁₋₄ 알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬술폰아미노, 3 내지 6원의 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필), 페닐 (할로젠, 메틸, 메톡시 및 아미노로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨), 및 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리 (상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C₁₋₄기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 추가 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO₂로 존재할 수 있음)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬,
- [0409] · 히드록시,
- [0410] · 아미노, 모노-C₁₋₄ 알킬아미노, 디-C₁₋₄ 알킬아미노, 벤질옥시카르보닐아미노 및 C₁₋₄ 알콕시카르보닐아미노,
- [0411] · 카르복시 및 C₁₋₄ 알콕시카르보닐,
- [0412] · C₁₋₄ 알킬아미노술폰 및 C₁₋₄ 알킬술폰아미노,

- [0413] · C₁₋₄ 알킬술폰닐,
- [0414] · O-Het^s 또는 NH-Het^s 기 (식 중, Het^s는 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C₁₋₄기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 추가 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO₂로 존재할 수 있음),
- [0415] · O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6원의 포화 헤테로시클릭 고리 (상기 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 C₁₋₄기 (예를 들어, 메틸)로 임의로 추가 치환되고, S가 존재하는 경우 S, SO 또는 SO₂로 존재할 수 있음),
- [0416] · 옥소, 및
- [0417] · 2개 이하의 질소 고리원을 함유하고, 할로젠, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 6원의 아릴 및 헤테로아릴 고리.
- [0418] 화합물의 한 바람직한 아군에서, R³은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고, R^{3a}는 페닐; C₃₋₆ 시클로알킬; N, O, S 및 SO₂로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 및 6원의 포화 비-방향족 헤테로시클릭 고리; 1, 2 또는 3개의 질소 고리원을 함유하는 6원의 헤테로아릴 고리; 및 N, O 및 S로부터 선택되는 3개 이하의 헤테로원자 고리원을 갖는 5원의 헤테로아릴 고리로부터 선택되고; 상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기 R^{3a}는 각각 아미노; 히드록시; 옥소; 불소; 염소; C₁₋₄알킬-(O)_q- (식 중, q는 0 또는 1이고, C₁₋₄ 알킬 잔기는 불소, 히드록시 또는 C₁₋₂ 알콕시로 임의로 치환됨); 모노-C₁₋₄ 알킬아미노; 디-C₁₋₄ 알킬아미노; C₁₋₄ 알콕시카르보닐; 카르복시; R^e-R¹⁶기 (식 중, R^e는 결합 또는 C₁₋₃ 알킬렌쇄이고, R¹⁶은 C₁₋₄ 알킬술폰닐; C₁₋₄ 알킬아미노술폰닐; C₁₋₄ 알킬술폰닐아미노-; 아미노; 모노-C₁₋₄ 알킬아미노; 디-C₁₋₄ 알킬아미노; C₁₋₇-히드로카르빌옥시카르보닐아미노; 3개 이하의 질소 고리원을 함유하는 6원의 방향족기; C₃₋₆ 시클로알킬; N, O, S 및 SO₂로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 또는 6원의 포화 비-방향족 헤테로시클릭기로부터 선택되고, R¹⁶기가 포화 비-방향족기인 경우 하나 이상의 메틸기로 임의로 치환되고, R¹⁶기가 방향족인 경우 불소, 염소, 히드록시, C₁₋₂ 알콕시 및 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택되는 4개 이하, 바람직하게는 3개 이하, 보다 바람직하게는 2개 이하 (예를 들어, 1개)의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0419] 추가의 실시양태에서, R³은 하기로부터 선택된다.
- [0420] · 1 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환체 R¹⁰ 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 모노시클릭 아릴기;
- [0421] · 1 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환체 R¹⁰ 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬기;
- [0422] · O, N 및 S로부터 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 함유하고, 옥소기 및/또는 1 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환체 R¹⁰ 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 5원의 포화 헤테로시클릭 고리;
- [0423] · O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하고, 옥소기 및/또는 1 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환체 R¹⁰ 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 6원의 포화 헤테로시클릭 고리;
- [0424] · O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하고, 1 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환체 R¹⁰ 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 5원의 헤테로아릴 고리;
- [0425] · 1 또는 2개의 질소 고리원 (바람직하게는 1개의 질소 고리원)을 함유하고, 1 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환체 R¹⁰ 또는 R^{10a}로 임의로 치환된 6원의 헤테로아릴 고리;
- [0426] · 각각 7 내지 9개의 고리원을 갖고 1 내지 4개 (예를 들어, 1 내지 2개, 예를 들어, 1개)의 치환체 R¹⁰ 또는

R^{10a}로 임의로 치환된 모노-아자비시클로알킬 및 디아자비시클로알킬기.

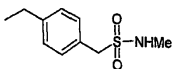
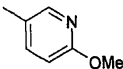
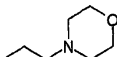
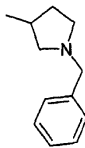
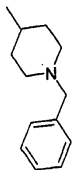
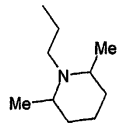
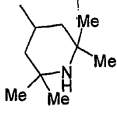
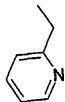
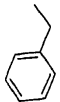
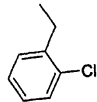
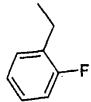
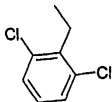
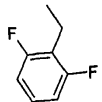
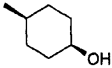
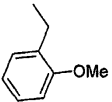
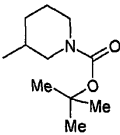
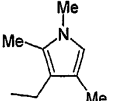
[0427]

Y-R³기의 특정 예는 하기 표 2에 제시된다. 표 2에서, 피라졸-3-카르복사미드기의 질소 원자에 대한 기의 부착 점은 기로부터 연장된 말단 단일 결합으로 나타낸다. 예를 들어, 표의 CA기는 4-플루오로페닐기이고, 표의 CB기는 4-메톡시벤질기이고, 표의 CC기는 4-(4-메틸피페라지노)-페닐메틸기이다.

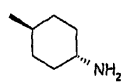
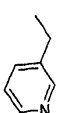
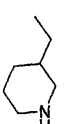
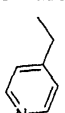
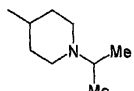
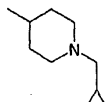
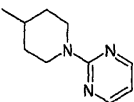
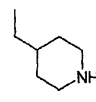
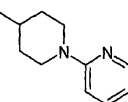
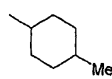
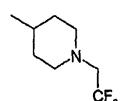
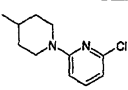
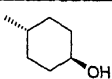
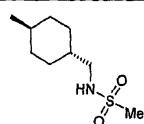
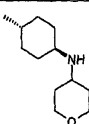
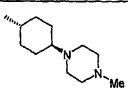
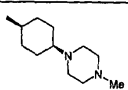
표 2

Y-R ³ 기의 예			
 CA	 CB	 CC	
 CD	 CE	 CF	 CG
 H	 CI	 CJ	 CK
 CL	 CM	 CN	 CO
 CP	 CQ	 CR	 CS

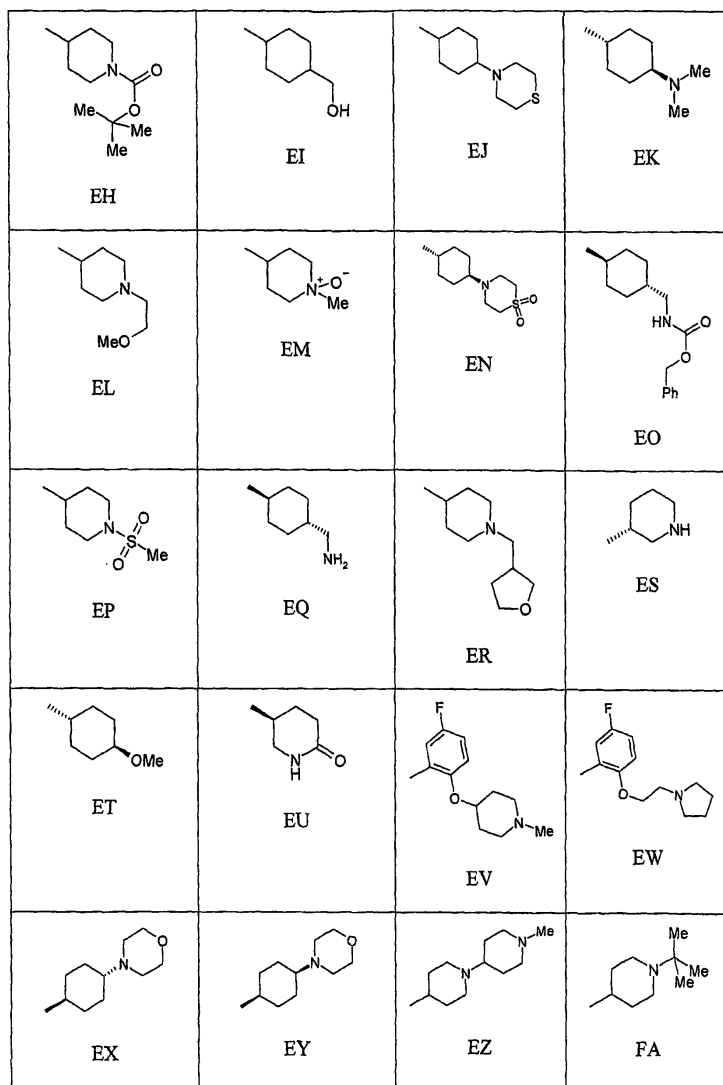
[0428]

 CT	 CU	 CV	 CW
 CX	 CY	 CZ	 DA
 DB	 DC	 DD	 DE
 DF	 DG	 DH	 DI
 DJ	 DK	 DL	 DM

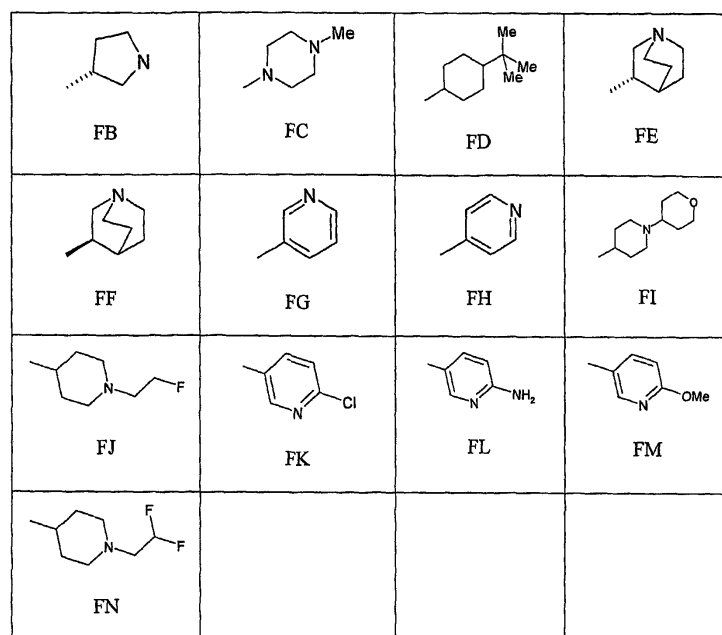
[0429]

 DN	 DO	 DP	 DQ
 DR	 DS	 DT	 DU
 DV	 DW	 DX	 DY
 DZ	 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF	 EG

[0430]



[0431]



[0432]

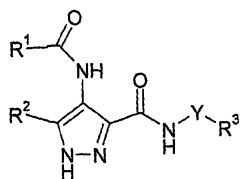
[0433] 표 2로부터 선택되는 기의 한 아군은 CA 내지 EU기로 이루어진다.

- [0434] 표 2로부터 선택되는 기의 또 다른 아군은 CA 내지 CV기로 이루어진다.
- [0435] 표 2로부터 선택되는 바람직한 기로는 CL, CM, ES, ET, FC, FG 및 FH기를 들 수 있다.
- [0436] 표 2로부터 선택되는 특히 바람직한 기로는 CL, CM 및 ES기, 가장 바람직하게는 CL 및 CM기를 들 수 있다.
- [0437] 또 다른 일반적인 실시양태에서, R^3 이 아자-시클로알킬기인 경우, 화학식 I의 화합물 중 X기는 바람직하게는 R^1 -A-NR⁴기 (식 중, A는 CO, NR⁶(C=O) 또는 O(C=O)임)이다. 추가적으로 또는 별법으로, R^3 이 아자-시클로알킬기인 경우, 아자-시클로알킬기의 질소 원자는 바람직하게는 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 또는 테트라히드로나프탈렌기에 연결된 알킬렌쇄로 치환되지 않는다.
- [0438] 또 다른 일반적인 실시양태에서, Y가 1개의 탄소 원자 길이인 알킬렌쇄인 경우, R^3 은 치환된 또는 비치환된 시클로헥실옥시 또는 시클로헥실티오기를 함유하는 임의로 치환된 페닐기 이외의 기이다.
- [0439] 또 다른 일반적인 실시양태에서, R^3 기는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴기에 단일 결합으로 직접 연결된 5원의 헤테로아릴 고리를 함유하는 잔기 이외의 기이거나, 단일 결합으로 서로 연결된 2개의 5원의 헤테로아릴 고리를 포함하는 비스 헤테로아릴기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0440] 추가의 일반적인 실시양태에서, R^1 은 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴기에 단일 결합으로 직접 연결된 5원의 헤테로아릴 고리를 함유하는 잔기 이외의 기이거나, 단일 결합으로 서로 연결된 2개의 5원의 헤테로아릴 고리를 포함하는 비스 헤테로아릴기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0441] 또 다른 일반적인 실시양태에서, R^1 -A-NR⁴기는, Y-R³이 알킬, 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 페닐알킬기인 경우 임의로 치환된 니코티노일-아미노 또는 벤조일-아미노기 이외의 기이다.
- [0442] A가 결합인 경우 (및 임의로 A가 CO, NR⁶(C=O) 또는 O(C=O)인 경우), Y-R³은 1-위치에서 옥시 치환체, 예컨대 히드록시, 아릴 치환체 및 디아졸 또는 트리아졸 치환체를 동시에 함유하는 탄화수소쇄로 치환된 시클로알킬기 이외의 기일 수 있다.
- [0443] 바람직하게는, R^1 또는 R^3 은 각각 페닐 고리의 3- 및 4-위치 모두에서 티오 및/또는 옥시 치환체, 예컨대 히드록시, 알콕시 및 알킬티오를 갖는 치환된 페닐기를 함유하는 잔기 이외의 기이다.
- [0444] 추가의 일반적인 실시양태에서, Y-R³이 비치환된 또는 치환된 벤질 또는 페네틸 또는 나프틸메틸인 경우, X는 C₁₋₅ 알킬아미노 또는 C₁₋₇ 아실아미노 이외의 기일 수 있다.
- [0445] Y-R³기는 바람직하게는 이들에 부착된 비치환된 또는 치환된 이미다졸기를 갖는 벤조-융합된 락탐기를 포함하지 않는다.
- [0446] Y-R³기는 바람직하게는 -CH=C(CO₂R^q)-S- 잔기 (식 중, R^q는 수소 또는 알킬임)를 포함하지 않는다.
- [0447] 또 다른 일반적인 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 모두 5원의 질소-함유 헤테로아릴기가 직접 또는 알킬렌, 옥사-알킬렌, 티아-알킬렌 또는 아자-알킬렌기를 통해 비치환된 피리딜기 또는 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 피페리딘 고리 (상기 고리는 각각 이들에 부착된, 시아노, 치환된 또는 비치환된 아미노, 아미노알킬, 아미딘, 구아니딘 및 카르바모일기로부터 선택되는 치환체를 가짐)에 연결된 잔기를 함유하지 않는다.
- [0448] 추가의 일반적인 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 각각 불포화된 질소-함유 헤테로시클릭기 또는 질소-함유 헤테로아릴기, 또는 벤즈푸란 또는 벤즈티오펜기 (상기 질소-함유 헤테로시클릭기, 질소-함유 헤테로아릴기, 비시클릭 벤즈푸란 또는 벤즈티오펜기는 치환된 피리딜 또는 페닐기에 단일 결합으로 직접 연결된) 이외의 기이다.
- [0449] 또 다른 일반적인 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 모두 5원의 질소-함유 헤테로아릴기가 직접 또는 알킬렌, 옥사-알킬렌, 티아-알킬렌 또는 아자-알킬렌기를 통해 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 피페리딘기 또는 비치환된 피리딜기에 연결된 잔기를 함유하지 않는다.
- [0450] 일반적으로, 카르보시클릭기를 1 개 이하로 함유하는 본 발명의 화합물이 바람직하다.

[0451] 화학식 I, Ia 및 Ib의 특정 바람직한 아군

[0452] 본 발명의 화합물의 하나의 특정 기는 하기 화학식 II, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낸다.

화학식 II



[0453]

[0454] 식 중, R^1 , R^2 , R^3 및 Y는 각각 독립적으로 본원에 정의된 R^1 , R^2 , R^3 및 Y로부터 선택된다.

[0455] 화학식 II에서, R^2 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, C_{1-3} 알킬)인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 R^2 는 수소이다.

[0456] 화학식 II의 화합물의 한 아군에서, R^1 은

[0457] (i) 불소; 염소; 히드록시; O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고 하나 이상의 C_{1-4} 알킬기로 임의로 치환된 5- 및 6-원의 포화 헤테로시클릭기; C_{1-4} 히드록카르빌옥시; 및 C_{1-4} 히드록카르빌 {상기 C_{1-4} 히드록카르빌 및 C_{1-4} 히드록카르빌옥시기는 히드록시, 불소, C_{1-2} 알콕시, 아미노, 모노 및 디- C_{1-4} 알킬아미노, 페닐, 할로페닐, 3 내지 7개의 고리원 (보다 바람직하게는 4, 5 또는 6개의 고리원, 예를 들어, 5 또는 6개의 고리원)을 갖는 포화 카르보시클릭기, 또는 5 또는 6개의 고리원을 갖고 O, S 및 N으로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 포화 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨}로부터 선택되는 하나 이상의 치환체 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)로 임의로 치환된 페닐; 또는 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신; 또는

[0458] (ii) O, S 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 헤테로아릴기; 또는 O, S 및 N으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기 (상기 모노시클릭 및 비시클릭 헤테로아릴기는 각각 불소; 염소; C_{1-3} 히드록카르빌옥시; 및 히드록시, 불소, 메톡시, 또는 O, S 및 N으로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-3} 히드록카르빌로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨); 또는

[0459] (iii) 3 내지 6개의 고리원을 갖는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬기; 또는

[0460] (iv) 불소; 히드록시; C_{1-4} 히드록카르빌옥시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드록카르빌아미노; 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드록카르빌기 (상기 히드록카르빌기의 탄소 원자 중 하나는 O, NH, SO 및 SO_2 로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있음)이다.

[0461] (i)군에서, R^1 기의 아군은 불소; 염소; 히드록시; C_{1-3} 히드록카르빌옥시; 및 히드록시, 불소, C_{1-2} 알콕시, 아미노, 모노 및 디- C_{1-4} 알킬아미노, 3 내지 7개의 고리원 (보다 바람직하게는 4, 5 또는 6개의 고리원, 예를 들어 5 또는 6개의 고리원)을 갖는 포화 카르보시클릭기, 또는 5 또는 6개의 고리원을 갖고 O, S 및 N으로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 포화 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-3} 히드록카르빌기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐로 이루어진다.

[0462] 화학식 II의 화합물의 또 다른 아군에서, R^1 은 상기 (i) 및 (iii), 추가적으로 2-푸라닐, 3-푸라닐, 이미다졸릴, 2-피리딜, 인돌릴, 2-티에닐 및 3-티에닐로 이루어져 있고, 각각 불소, 염소, C_{1-3} 히드록카르빌옥시, 및 히드록시, 불소 또는 메톡시로 임의로 치환된 C_{1-3} 히드록카르빌로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로

임의로 치환된 아군 (aii)로부터 선택된다.

[0463] 화학식 II로 정의된 화합물의 군에서, R^1 이 (i) 임의로 치환된 페닐기인 경우, 예를 들어 비치환된 페닐기 또는 2-일치환된, 3-일치환된, 2,3-이치환된, 2,5-이치환된 또는 2,6-이치환된 페닐기 또는 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신일 수 있고, 상기 치환체는 할로젠; 히드록시; C_{1-3} 알콕시; 및 히드록시, 불소, C_{1-2} 알콕시, 아미노, 모노 및 디- C_{1-4} 알킬아미노, 또는 3 내지 6개의 고리원을 갖는 포화 카르보시클릭 및/또는 5 또는 6개의 고리원을 갖고 N 및 O로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 포화 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬기로부터 선택된다.

[0464] 한 실시양태에서, R^1 은 비치환된 페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 2-메틸페닐, 2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2-플루오로-6-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐, 2-플루오로-5-메톡시페닐, 2-클로로-6-메톡시페닐, 2-플루오로-6-메톡시페닐, 2,6-디클로로페닐 및 2-클로로-6-플루오로페닐로부터 선택되고, 임의로 5-플루오로-2-메톡시페닐로부터 추가로 선택된다.

[0465] 또 다른 실시양태에서, R^1 은 비치환된 페닐, 2-플루오로페닐, 2-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 2-메틸페닐, 2-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)-페닐, 3-플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2-플루오로-6-히드록시페닐, 2-플루오로-3-메톡시페닐 및 2-플루오로-5-메톡시페닐로부터 선택된다.

[0466] 특정한 R^1 기는 2,6-디플루오로페닐, 2-플루오로-6-메톡시페닐 및 2,6-디클로로페닐이다.

[0467] 특히 바람직한 R^1 기는 2,6-디플루오로페닐이다.

[0468] 또 다른 특히 바람직한 R^1 기는 2,6-디클로로페닐이다.

[0469] R^1 이 (ii) O, S 및 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 헤테로아릴기, 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴기인 경우, 모노시클릭 및 비시클릭 헤테로아릴기의 예로는 푸라닐 (예를 들어, 2-푸라닐 및 3-푸라닐), 이미다졸릴, 피리딜 (예를 들어, 2-피리딜), 인돌릴, 티에닐 (예를 들어, 2-티에닐 및 3-티에닐)기를 들 수 있다. 각 기에 대한 임의의 치환체로는 염소, 불소, 메틸, 메톡시, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 모르폴리노메틸, 피페라지노메틸, N-메틸피페라지노메틸 및 피페리디닐메틸기를 들 수 있다. (ii)군의 특정 예로는 비치환된 2-푸라닐, 3-메틸-2-푸라닐, 비치환된 4-(1H)-이미다졸릴, 비치환된 5-(1H)-이미다졸릴, 비치환된 3-푸라닐, 비치환된 3-티에닐, 2-메틸-3-티에닐 및 비치환된 3-피롤릴을 들 수 있고, 추가 예로는 4-메톡시-3-티에닐, 5-(1-피롤리디닐)메틸-2-푸릴 및 5-(4-모르폴리노)메틸-2-푸릴기를 들 수 있다.

[0470] R^1 이 (iii) 임의로 치환된 시클로알킬기인 경우, 예를 들어 치환된 또는 비치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기일 수 있다. 시클로알킬기가 치환된 경우, 바람직한 치환체로는 메틸, 불소 및 히드록시를 들 수 있다. 시클로알킬기의 특정 예로는 1-메틸시클로프로필, 1-히드록시시클로프로필, 및 비치환된 시클로헥실, 시클로펜틸 및 시클로부틸을 들 수 있다.

[0471] 화학식 II 및 R^1 기의 문맥에서, 임의로 치환된 히드رو카르빌기의 예는 임의로 치환된 메틸, 에틸 및 프로필기이고, 여기서 상기 히드رو카르빌기의 탄소 원자 중 하나는 O, NH, SO 또는 SO_2 로 임의로 대체된다. 상기 기의 특정 예로는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 치환된 메틸 및 에틸, 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 치환된 술폰메틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 3-히드록시-2-프로필, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 3차 부틸을 들 수 있다. 히드رو카르빌기 및 카르보시클릭 및 헤테로아시클릭기의 예는 상기 기의 일반적 정의에서 제시한 바와 같다. 특정 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로는 비치환된 또는 치환된 페닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 이미다졸릴을 들 수 있고, 임의의 치환체는 본원에 정의된 R^{10} 기 및 그의 아군으로부터 선택될 수 있다.

[0472] 화학식 II의 화합물의 또 다른 아군에서, R^1 은 불소, 히드록시, C_{1-4} 히드رو카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-

C₁₋₄ 히드록카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₄ 히드록카르빌기이고, 여기서 상기 히드록카르빌기의 탄소 원자 중 하나는 O, NH, SO 및 SO₂로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있다.

[0473] 한 실시양태에서, R^{1a}는 R^{1a}-(V)_n-기 (식 중, n은 0 또는 1임)이고;

[0474] V는 CH₂, CH₂CH₂ 및 SO₂CH₂로부터 선택되고;

[0475] R^{1a}는 페닐; N, O 및 S로부터 선택되는 4 개 이하의 헤테로원자 고리원을 갖는 5원의 헤테로아릴 고리; 1 또는 2 개의 질소 고리원을 함유하는 6원의 헤테로아릴 고리; N, O, S 및 SO₂로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 또는 6원의 포화 비-방향족 헤테로시클릭 고리; C₃₋₆ 시클로알킬기; 인돌; 및 퀴놀린으로부터 선택되는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기이고, 여기서 상기 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 R^{1a} 각각은 N, O, S 및 SO₂로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 또는 6원의 포화 비-방향족 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기; 히드록시; 아미노; 옥소; 모노-C₁₋₄ 알킬아미노; 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 불소; 염소; 니트로; C₁₋₄ 알킬-(O)_q- (식 중, q는 0 또는 1이고, C₁₋₄ 알킬 잔기는 불소, 히드록시, C₁₋₂ 알콕시, 또는 N, O, S 및 SO₂로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 또는 6원의 포화 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로 치환됨); 페닐 및 C₁₋₂-알킬렌 디옥시로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0476] 화학식 II에서 R¹-CO-기의 특정 예는 상기 표 1에 제시된다.

[0477] 바람직한 R¹-CO기의 한 아군은 J, AB, AH, AJ, AL, AS, AX, AY, AZ, BA, BB, BD, BH, BL, BQ 및 BS기로 이루어진다.

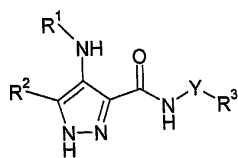
[0478] R¹-CO기의 또 다른 아군은 A 내지 BF기로 이루어진다.

[0479] R¹-CO기의 추가의 아군은 A 내지 BS기로 이루어진다.

[0480] 특히 바람직한 기는 표 1에서 AJ, BQ 및 BS기, 예를 들어 AJ 및 BQ기로 이루어진 아군이다.

[0481] 본 발명의 화합물의 또 다른 군은 하기 화학식 III, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낸다.

화학식 III



[0482]

[0483] 식 중, R¹, R², R³ 및 Y는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0484] R¹, R², R³ 및 Y기의 예 및 선호는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib 및 II의 화합물에 대해 상기에서 제시한 바와 같다.

[0485] 화학식 III의 화합물의 특정 아군으로는 다음을 들 수 있다:

[0486] (i) R¹이 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 헤테로아릴기인 화합물;

[0487] (ii) R¹이 불소, 히드록시, C₁₋₄ 히드록카르빌옥시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드록카르빌아미노, 및 3 내지 12개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된

C₁₋₆ 히드로카르빌기 (상기 히드로카르빌기의 탄소 원자 중 하나는 O, NH, SO 및 SO₂로부터 선택되는 원자 또는 기로 임의로 대체될 수 있음)인 화합물; 및

[0488] (iii) R¹이 3 내지 12개의 고리원을 갖는 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기인 화합물.

[0489] R¹이 (i) 헤테로아릴기인 화학식 III의 화합물의 예로는, 예를 들어 O, N 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5- 및 6-원의 모노시클릭 헤테로아릴기를 들 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴기는 1 또는 2개의 질소 고리원을 함유하는 모노시클릭기이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴기는 1 또는 2개의 질소 고리원을 함유하는 6원 고리, 예를 들어, 피리딘, 피리미딘, 피라진 및 피리다진기로부터 선택되고, 한 특정 아군은 피라지닐 및 피리딜을로 이루어진다.

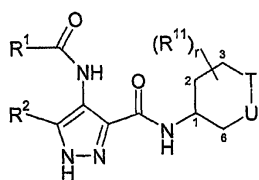
[0490] 상기 헤테로아릴기는 비치환되거나, 또는 본원에 정의된 하나 이상의 R¹⁰기로 치환될 수 있다.

[0491] R¹이 (ii) 임의로 치환된 C₁₋₆ 히드로카르빌기인 화학식 III의 화합물의 예로는 히드로카르빌기가 비치환된 히드로카르빌, 예를 들어 비치환된 알킬, 에컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 1-펜틸, 2-펜틸 및 3-펜틸인 화합물을 들 수 있다.

[0492] R¹이 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기인 화합물의 예로는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기가 모노시클릭이고, 산소 및 질소로부터 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 화합물을 들 수 있다. 상기 기의 특정 예는 시클로헥실 및 피페리디노이다.

[0493] 화학식 I의 화합물의 또 다른 아군은 하기 화학식 IV, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낼 수 있다.

화학식 IV



[0494]

[0495] 식 중,

[0496] R¹ 및 R²는 본원에 정의된 바와 같고;

[0497] 임의의 제2 결합은 1번 및 2번 탄소 원자 사이에 존재할 수 있고;

[0498] U 및 T 중 하나는 CH₂, CHR¹³, CR¹¹R¹³, NR¹⁴, N(O)R¹⁵, O 및 S(O)_t로부터 선택되고; U 및 T 중 다른 하나는 NR¹⁴, O, CH₂, CHR¹¹, C(R¹¹)₂, 및 C=O로부터 선택되고; r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; t는 0, 1 또는 2이고;

[0499] R¹¹은 수소, 할로젠 (특히, 불소), C₁₋₃ 알킬 (예를 들어, 메틸) 및 C₁₋₃ 알콕시 (예를 들어, 메톡시)로부터 선택되고;

[0500] R¹³은 수소, NHR¹⁴, NOH, NOR¹⁴ 및 R^a-R^b로부터 선택되고;

[0501] R¹⁴는 수소 및 R^d-R^b로부터 선택되고;

[0502] R^d는 결합, CO, C(X²)X¹, SO₂ 및 SO₂NR^c로부터 선택되고;

[0503] R^a, R^b 및 R^c는 상기에서 정의된 바와 같고;

[0504] R¹⁵는 히드록시, C₁₋₂ 알콕시, 할로젠 또는 모노시클릭 5- 또는 6-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로

치환된 C₁₋₄ 포화 히드로카르빌로부터 선택되며, 단, U 및 T는 동시에 0일 수 없다.

[0505] R¹ 및 R²의 예 및 번호는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I, Ia, Ib 및 II의 화합물에 대해 상기에서 제시한 바와 같다.

[0506] 화학식 IV에서, r은 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다. 한 실시양태에서, r은 0이다. 또 다른 실시양태에서, r은 2이고, 추가의 실시양태에서 r은 4이다.

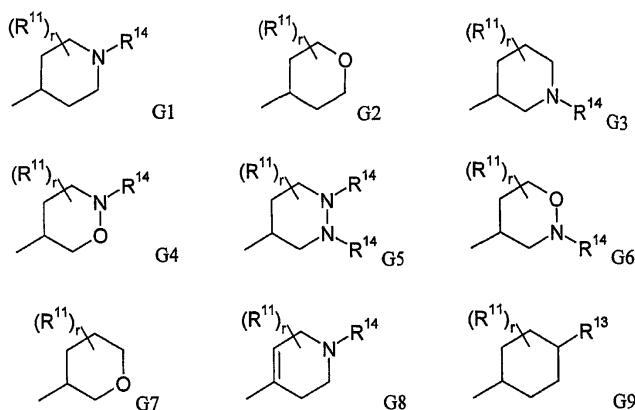
[0507] 화학식 IV에서, 바람직한 화합물의 아군은 1번과 2번 탄소 원자 사이에 단 하나의 단일 결합이 있는 화합물 군이다.

[0508] 그러나, 화합물의 또 다른 아군에서는 1번과 2번 탄소 원자 사이에 이중 결합이 있다.

[0509] 화합물의 또 다른 아군은 2번 탄소 (1번과 2번 탄소 원자 사이에 단일 결합이 있는 경우) 및/또는 6번 탄소에서 겜(gem) 이치환으로 특징지어진다. 바람직한 겜 이치환체로는 디플루오로 및 디메틸을 들 수 있다.

[0510] 화합물의 추가의 아군은 T기에 대해 3번 탄소 원자, 즉, α 위치에 알콕시기, 예를 들어 메톡시기의 존재로 특징지어진다.

[0511] 화학식 IV의 화합물에서, 예를 들어 R³은 하기 고리계 중 임의의 것으로부터 선택된다.

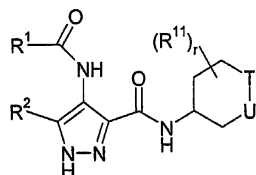


[0512]

[0513] 바람직한 고리계로는 G1 및 G3을 들 수 있다.

[0514] 화학식 IV의 화합물의 바람직한 아군은 하기 화학식 IVa, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낼 수 있다.

화학식 IVa



[0515]

[0516] 식 중,

[0517] R¹ 및 R²는 상기에서 정의한 바와 같고;

[0518] U 및 T 중 하나는 CH₂, CHR¹³, CR¹¹R¹³, NR¹⁴, N(O)R¹⁵, O 및 S(O)_t로부터 선택되고; U 및 T 중 다른 하나는 CH₂, CHR¹¹, C(R¹¹)₂ 및 C=O로부터 선택되고; r은 0, 1 또는 2이고; t는 0, 1 또는 2이고;

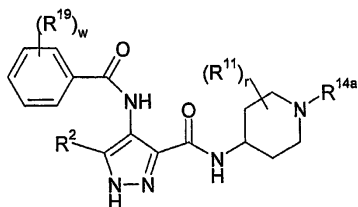
[0519] R¹¹은 수소 및 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

- [0520] R^{13} 은 수소 및 R^a-R^b 로부터 선택되고;
- [0521] R^{14} 는 수소 및 R^d-R^b 로부터 선택되고;
- [0522] R^d 는 결합, CO, $C(X^2)X^1$, SO_2 및 SO_2NR^c 로부터 선택되고;
- [0523] R^a , R^b 및 R^c 는 상기에서 정의된 바와 같고;
- [0524] R^{15} 는 히드록시, C_{1-2} 알콕시, 할로젠, 또는 모노시클릭 5- 또는 6-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-4} 포화 히드رو카르빌로부터 선택된다.
- [0525] R^1 및 R^2 기의 예 및 번호는 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib 및 II의 화합물에 대해 상기에서 제시한 바와 같다.
- [0526] 화학식 IVa에서, T는 바람직하게는 CH_2 , CHR^{13} , $CR^{11}R^{13}$, NR^{14} , $N(O)R^{15}$, O 및 $S(O)_t$ 로부터 선택되고; U는 바람직하게는 CH_2 , CHR^{11} , $C(R^{11})_2$ 및 C=O로부터 선택된다.
- [0527] 치환체 R^{11} 및 R^{14} 에 대한 정의에서, R^b 는 바람직하게는 수소; 3 내지 7개의 고리원을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기; 및 히드록시, 옥소, 할로젠, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드رو카르빌아미노, 및 3 내지 7개의 고리원 (보다 바람직하게는 3 내지 6개의 고리원)을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드رو카르빌 (보다 바람직하게는 포화 아시클릭 C_{1-4} 기)로부터 선택되고, 상기 C_{1-4} 히드رو카르빌기의 탄소 원자 중 하나 이상은 O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ (식 중, R^c 는 수소 및 C_{1-4} 히드رو카르빌로부터 선택되고; X^1 은 O, S 또는 NR^c 이며, X^2 는 =O, =S 또는 = NR^c 임)으로 임의로 대체될 수 있고;
- [0528] R^{11} 은 바람직하게는 수소 및 메틸로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 수소이다.
- [0529] R^{13} 은 바람직하게는 수소; 히드록시; 할로젠; 시아노; 아미노; 모노- C_{1-4} 포화 히드رو카르빌아미노; 디- C_{1-4} 포화 히드رو카르빌아미노; 모노시클릭 5- 또는 6-원 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기; 히드록시, C_{1-2} 알콕시, 할로젠 또는 모노시클릭 5- 또는 6-원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-4} 포화 히드رو카르빌로부터 선택된다.
- [0530] R^{13} 의 특정 예는 수소, 히드록시, 아미노, C_{1-2} 알킬아미노 (예를 들어, 메틸아미노) C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸), C_{1-2} 알콕시 (예를 들어, 메톡시), C_{1-2} 알킬술폰아미노 (예를 들어, 메탄술폰아미노), 히드록시- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), C_{1-2} -알콕시- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 메톡시메틸 및 메톡시에틸), 카르복시, C_{1-4} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐) 및 아미노- C_{1-2} -알킬 (예를 들어, 아미노메틸)이다.
- [0531] R^{14} 의 특정 예는 수소; 플루오로, 또는 5 또는 6원의 포화 헤테로시클릭기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, (i) 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 테트라히드로푸라닐메틸; 및/또는 (ii) 2-플루오로에틸 및 2,2-디플루오로에틸로부터 선택되는 기); 시클로프로필메틸; 치환된 또는 비치환된 피리딜- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 2-피리딜메틸); 치환된 또는 비치환된 페닐- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 벤질); C_{1-4} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐 및 t-부틸옥시카르보닐); 치환된 및 비치환된 페닐- C_{1-2} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐); 치환된 및 비치환된 5- 및 6-원의 헤테로아릴기, 예컨대 피리딘 (예를 들어, 2-피리딘 및 6-클로로-2-피리딘) 및 피리미딘 (예를 들어, 2-피리미딘); C_{1-2} 알콕시- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 메톡시메틸 및 메톡시에틸); C_{1-4} 알킬술폰 (예를 들어, 메탄술폰)이다.

[0532] 바람직한 화합물로는 (i) U가 CHR^{13} (보다 바람직하게는 CH_2)이고, T가 NR^{14} 이며, (ii) T가 CHR^{13} (보다 바람직하게는 CH_2)이고, U가 NR^{14} 인 화합물을 들 수 있다.

[0533] 화학식 IV의 화합물의 한 특정 바람직한 아군은 하기 화학식 Va, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낼 수 있다.

화학식 Va



[0534]

[0535] 식 중,

[0536] R^{14a} 는 수소; 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸), 시클로프로필메틸, 페닐- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 벤질), C_{1-4} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐 및 t-부틸옥시카르보닐), 페닐- C_{1-2} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐), C_{1-2} -알콕시- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 메톡시메틸 및 메톡시에틸), 및 C_{1-4} 알킬술포닐 (예를 들어, 메탄술포닐)로부터 선택되고, 여기서 페닐 잔기가 존재하는 경우, 이는 불소, 염소, 플루오로 또는 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시, 및 플루오로 또는 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0537] w는 0, 1, 2 또는 3이고;

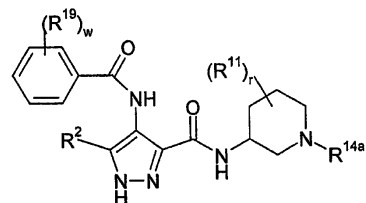
[0538] R^2 는 수소 또는 메틸, 가장 바람직하게는 수소이고;

[0539] R^{11} 및 r은 상기에 정의된 바와 같고;

[0540] R^{19} 는 불소; 염소; 플루오로 또는 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시; 및 플루오로 또는 C_{1-2} -알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0541] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 특정 바람직한 아군은 하기 화학식 Vb, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낼 수 있다.

화학식 Vb



[0542]

[0543] 식 중,

[0544] R^{14a} 는 수소, 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸), 시클로프로필메틸, 페닐- C_{1-2} 알킬 (예를 들어, 벤질), C_{1-4} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 에톡시카르보닐 및 t-부틸옥시카르보닐), 페닐- C_{1-2} 알콕시카르보닐 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐), C_{1-2} -알콕시-

C₁₋₂ 알킬 (예를 들어, 메톡시메틸 및 메톡시에틸), 및 C₁₋₄ 알킬술포닐 (예를 들어, 메탄술포닐)로부터 선택되고, 여기서 페닐 잔기가 존재하는 경우, 이는 불소, 염소, 플루오로 또는 C₁₋₂-알콕시로 임의로 치환되는 C₁₋₄ 알콕시, 및 플루오로 또는 C₁₋₂-알콕시로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0545] w는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0546] R² is 수소 또는 메틸, 가장 바람직하게는 수소이고;

[0547] R¹¹ 및 r은 상기에 정의된 바와 같고;

[0548] R¹⁹는 불소; 염소; 플루오로 또는 C₁₋₂-알콕시로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알콕시; 및 플루오로 또는 C₁₋₂-알콕시로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택된다.

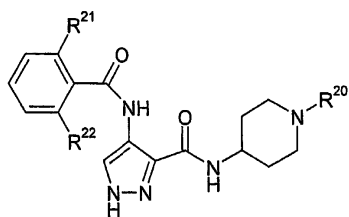
[0549] 화학식 Va 및 Vb에서, w가 1, 2 또는 3인 경우, 페닐 고리가 2-일치환된, 3-일치환된, 2,6-이치환된, 2,3-이치환된, 2,4-이치환된, 2,5-이치환된, 2,3,6-삼치환된 또는 2,4,6-삼치환된 것이 바람직하다. 가장 바람직하게는, 상기 페닐 고리는 2- 및 6- 위치에서 불소, 염소 및 메톡시로부터 선택되는 치환체로 이치환된다.

[0550] R¹¹은 바람직하게는 수소이다 (또는 r은 0임).

[0551] R^{14a}는 가장 바람직하게는 수소 또는 메틸이다.

[0552] 화학식 Va의 화합물의 한 바람직한 아군은 하기 화학식 VIa, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매 화물로 나타낼 수 있다,

화학식 VIa



[0553]

[0554] 식 중,

[0555] R²⁰은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

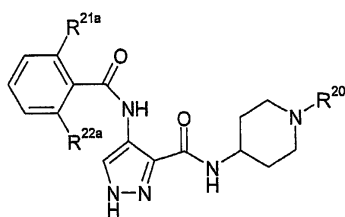
[0556] R²¹은 불소 및 염소로부터 선택되고;

[0557] R²²는 불소, 염소 및 메톡시로부터 선택되거나; 또는

[0558] R²¹ 및 R²² 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 염소, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 벤질옥시로부터 선택된다.

[0559] 화학식 Va의 화합물의 또 다른 바람직한 아군은 하기 화학식 VIb, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매 화물로 나타낼 수 있다.

화학식 VIb



[0560]

식 중,

[0561]

R²⁰은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0562]

R^{21a}는 불소 및 염소로부터 선택되고;

[0563]

R^{22a}는 불소, 염소 및 메톡시로부터 선택된다.

[0564]

화학식 VIb의 특정 화합물로는

[0565]

4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드;

[0566]

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

[0567]

4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드; 및

[0568]

4-(2-플루오로-6-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드; 또는

[0569]

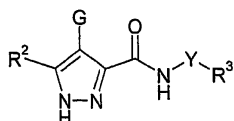
그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물을 들 수 있다.

[0570]

본 발명의 화합물의 추가의 군은 하기 화학식 VII, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낸다.

[0571]

화학식 VII



[0572]

식 중,

[0573]

R², R³ 및 Y는 상기에 정의된 바와 같고, G는 5- 또는 6-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이다.

[0574]

G기는 비치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리일 수 있거나, 또는 상기에 정의된 바와 같이 R¹⁰ 및 R^{10a}기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 함유하는 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리일 수 있다.

[0575]

상기 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있고, 이러한 헤테로시클릭 고리의 예는 상기에 제시되었다. G기의 문맥에서, 바람직한 헤테로시클릭 고리는 피라졸 고리에 연결된 G기를 통해 질소 고리 원자를 함유하는 고리이다. 특정 헤테로시클릭 고리는 3 개 이하 (보다 일반적으로 2개 이하, 예를 들어, 1개)의 질소 원자 및 임의로 산소 원자를 함유하는 포화 헤테로시클릭 고리이다. 상기 고리의 특정 예는 6 원의 고리, 예컨대 피페리딘, 피페라진, N-메틸 피페라진 및 모르폴린이다.

[0576]

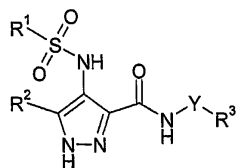
G기가 카르보시클릭기인 경우, 예를 들어 6-원의 아릴 고리일 수 있다. 예를 들어, G기는 비치환된 페닐기일 수 있거나, 상기에 정의된 바와 같이 R¹⁰ 및 R^{10a}기로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 함유하는 치환된 페닐기일 수 있다. 치환체가 존재하는 경우, 이는 보다 일반적으로 작은 치환체, 예컨대 히드록시, 할로겐 (예를 들어, 불소 및 염소), 및 불소 (예를 들어, 트리플루오로메틸) 또는 히드록시 (예를 들어, 히드록시메틸)로 임의로 치환된 C₁₋₄ 히드رو카빌 (메틸, 에틸 및 시클로프로필)이다.

[0577]

[0578] 한 실시양태에서, X가 비-방향족 헤테로시클릭기인 경우, R³은 5,6-융합된 비시클릭 헤테로아릴기에 직접 연결된 6원의 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기 이외의 기일 수 있다.

[0579] 본 발명의 화합물의 추가의 군은 하기 화학식 VIII, 또는 그의 염, 호변이성질체, N-옥시드 또는 용매화물로 나타낸다.

화학식 VIII



[0580]

[0581] 식 중, R¹, R², R³ 및 Y는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0582] 바람직한 R¹, R², Y 및 R³기는 "일반적인 선호 및 정의"라는 표제의 부분 및 본원에 정의된 화학식 I 및 II의 화합물 및 그의 아군에 관하여 제시된 바와 같다.

[0583] 명확히 하기 위해, R¹기의 일반적인 및 특정한 선호, 실시양태 및 예는 본원에 각각 정의된 R² 및/또는 R³ 및/또는 R⁴ 및/또는 R¹⁰ 및/또는 Y 및/또는 R^g기 및/또는 그의 아군의 일반적인 및 특정한 선호, 실시양태 및 예와 조합될 수 있고, 이러한 모든 조합은 본원에 포함된다.

[0584] 화학식 I의 화합물을 구성하는 다양한 관능기 및 치환체는 일반적으로 화학식 I의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않는 것으로 선택된다. 보다 일반적으로, 상기 화합물의 분자량은 750 미만, 예를 들어 700 미만, 또는 650 미만, 600 미만, 550 미만일 것이다. 보다 바람직하게는, 상기 분자량은 525 미만, 및 예를 들어 500 이하이다.

[0585] 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 특정 화합물 및 그의 아군은 하기 예에서 예시된 바와 같다.

[0586] 한 특정 바람직한 화합물은 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 및 그의 염, 바람직하게는 산 부가염, 예컨대 메탄술포산, 아세트산 및 염산 염이다.

[0587] 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물 및 동위체

[0588] 특정 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제 또는 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군에 대한 언급은 또한 예를 들어 하기에 개시된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태를 포함한다.

[0589] 많은 화학식 I의 화합물은 염, 예를 들어 산 부가염, 또는 특정 경우에 유기 및 무기 염기 염, 예컨대 카르복실레이트, 술포네이트 및 포스페이트 염의 형태로 존재할 수 있다. 상기 모든 염은 본 발명의 범위 내에 있고, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 상기 화합물의 염 형태를 포함한다. 본원의 상기 부분에서와 같이, 화학식 I에 대한 모든 언급은 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 또한 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군을 나타내는 것으로 인식되어야 한다.

[0590] 염 형태는 문헌 [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기재된 방법에 따라 선택되고 제조될 수 있다.

[0591] 산 부가염은 다양한 무기 및 유기산 모두와 함께 형성될 수 있다. 산 부가염의 예로는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르산, 벤젠술포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-술포산, (+)-(1S)-캄포르-10-술포산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실술포산, 에탄-1,2-디술포산, 에탄술포산, 2-히드록시 에탄술포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산(젠티스산), 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산 (예를

들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), α -옥소글루타르산, 글리콜산, 하이폴릭산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, (+)-L-락트산, ($\pm$)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말로산, ($\pm$)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-히드록시-2-나프토에산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오르트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 운데실렌산 및 발레르산, 및 아실화 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 군으로부터 선택되는 산으로 형성되는 염을 들 수 있다.

[0592] 염의 한 특정 군은 아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), 아스파르트산 (예를 들어, L-아스파르트산), 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르산 (예를 들어, (+) 캄포르산), 카프르산, 카프릴산, 탄산, 시트르산, 시클람산, 도데카노에이트, 도데실술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산 (예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), α -옥소글루타르산, 글리콜산, 히프루산, 염산, 이세티온산, 이소부티르산, 락트산 (예를 들어, (+)-L-락트산 및 ($\pm$)-DL-락트산), 락토비온산, 라우릴술폰산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, 메탄술폰산, 무크산, 나프탈렌술폰산 (예를 들어, 나프탈렌-2-술폰산), 나프탈렌-1,5-디술폰산, 니코틴산, 올레산, 오르트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 술폰산, 타르타르산 (예를 들어, (+)-L-타르타르산), 티오시안산, 톨루엔술폰산 (예를 들어, p-톨루엔술폰산), 발레르산 및 크시나폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산과 함께 형성된 염을 포함한다.

[0593] 염의 또 다른 특정 군은 염산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 술폰산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 나프탈렌술폰산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로부터 형성된 염으로 이루어진다.

[0594] 염의 한 바람직한 군은 메탄술폰산, 염산, 아세트산, 아디프산, L-아스파르트산 및 DL-락트산으로부터 형성된 염으로 이루어진다.

[0595] 특정 염은 염산, 메탄술폰산 및 아세트산과 함께 형성된 염이다.

[0596] 한 바람직한 염은 메탄술폰산과 함께 형성된 염이다.

[0597] 또 다른 바람직한 염은 아세트산과 함께 형성된 염이다.

[0598] 추가의 바람직한 염은 염산과 함께 형성된 염이다.

[0599] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나, 또는 음이온성이 될 수 있는 관능기 (예를 들어, -COOH는 -COO일 수 있음)를 갖는 경우, 염은 적합한 양이온으로 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예로는 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na^+ 및 K^+ , 알칼리 토금속 양이온, 예컨대 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} , 및 기타 양이온, 예컨대 Al^{3+} 을 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다. 적합한 유기 양이온의 예로는 암모늄 이온 (즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+)을 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다. 몇몇 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 클로린, 메글루민 및 트로메타민 뿐만 아니라, 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 유래된 이온이다. 일반적인 4급 암모늄 이온의 예는 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 이다.

[0600] 본 발명의 화합물이 아민 관능성을 함유하는 경우, 당업계에 공지된 방법에 따라, 예를 들어 알킬화제와 반응시켜 4급 암모늄 염을 형성할 수 있다. 상기 4급 암모늄 화합물은 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군의 범위에 속한다.

[0601] 본 발명의 화합물의 염 형태는 일반적으로 제약상 허용가능한 염이고, 제약상 허용가능한 염의 예는 문헌 [Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19]에 개시되어 있다. 그러나, 제약상 허용불가능한 염은 또한 중간체 형태로서 제조된 후, 제약상 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 정제 또는 분리에서 유용할 수 있는 상기 비-제약상 허용가능한 염 형태는 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

[0602] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 및 그의 아군 및 일례의 액체 (예를 들어, 수성) 조성물의 제조에 사용하기 위한 특정 염은 주어진 액체 담체 (예를 들어, 물) 중에서 액체 담체 (예를 들어, 물) 1 ml 당 25 mg 초과, 보

다 전형적으로는 50 mg 초과 및 바람직하게는 100 mg 초과 용해도를 갖는 염이다.

[0603] 본 발명의 한 실시양태에서, 본원에 정의되는 화학식 I의 화합물은 상기 화합물을 25 mg/ml 초과, 전형적으로는 50 mg/ml 초과 및 바람직하게는 100 mg/ml 초과 농도의 염 형태로 함유하는 수용액을 포함하는 제약 조성물의 형태로 제공된다.

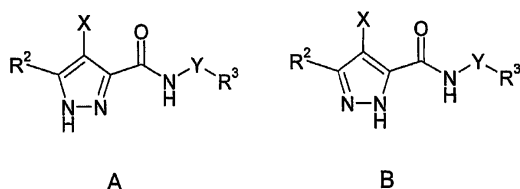
[0604] 아민 관능성을 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 본원에서 아민 관능성을 함유하는 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 또한 N-옥시드를 포함한다.

[0605] 화합물이 몇몇 아민 관능성을 함유하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정 예는 3차 아민 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드이다.

[0606] N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과-산 (예를 들어, 과산화카르복실산)으로 처리하여 형성할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages] 참조). 보다 특히, N-옥시드는 문헌 [L. W. Dedy (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 방법에 따라 아민 화합물을 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중의 m-클로로퍼옥시벤조산 (MCPBA)과 반응시켜 제조할 수 있다.

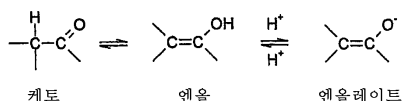
[0607] 화학식 I의 화합물은 많은 상이한 기하 이성질체 형태 및 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 명확히 하기 위해, 화합물은 몇몇 기하 이성질체 또는 호변 이성질체 중 하나로 존재할 수 있고, 단 하나만이 특별히 기재되거나 나타나더라도, 다른 모든 것들은 화학식 I에 포함된다.

[0608] 예를 들어, 화학식 I의 화합물에서 피라졸기는 하기 두 호변이성질체 A 및 B 중 하나일 수 있다. 간단히 말해서, 일반적인 화학식 I은 형태 A를 예시하지만, 화학식은 두 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 인식되어야 한다.



[0609]

[0610] 호변이성질체 형태의 기타 예로는, 예를 들어 하기 호변이성질체 쌍과 같이 케토-, 엔올- 및 엔올레이트-형태를 들 수 있다: 케토/엔올 (하기에 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/에네티올, 및 니트로/아시-니트로.



[0611]

[0612] 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유하고, 2개 이상의 광학 이성질체 형태로 존재할 수 있는 경우, 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 그의 모든 광학 이성질체 형태 (예를 들어, 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체), 각각의 광학 이성질체 중 하나, 또는 혼합물 (예를 들어, 라세미체 혼합물) 또는 2개 이상의 광학 이성질체를 포함한다.

[0613] 광학 이성질체는 그의 광학 활성 (즉, + 및 - 이성질체, 또는 d 및 l 이성질체)로서 특징지어지고 확인될 수 있거나, 또는 문헌 [Cahn, Ingold and Prelog, see Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114] 및 또한 문헌 [Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415]에 의해 개발된 "R 및 S" 명명법을 사용하여 그의 절대 입체화학으로 특징지어질 수 있다.

[0614] 광학 이성질체는 키랄 크로마토그래피 (키랄 지지체 상의 크로마토그래피)를 비롯한 많은 기술로 분리될 수 있고, 상기 기술은 당업계에 공지되어 있다.

[0615] 키랄 크로마토그래피에 대한 대안으로서, 광학 이성질체는 키랄 산, 예컨대 (+)-타르타르산, (-)-피코글루탐산,

(-)-디-톨루오일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산, 및 (-)-캄포르술폰산과의 부분이성질체 염을 형성함으로써 분리할 수 있으며, 이어서 선택 결정화법에 의해 상기 부분이성질체를 분리하고, 이어서 염을 해리시켜 유리 염기의 개별 거울상이성질체를 수득한다.

[0616] 화학식 I의 화합물이 2개 이상의 광학 이성질체 형태로 존재하는 경우, 거울상이성질체 한 쌍 중 하나의 거울상이성질체가 다른 거울상이성질체 보다, 예를 들어 생물학적 활성에서 이점을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 상황에서 한 쌍의 거울상이성질체 중 하나, 또는 다수의 부분입체이성질체 중 하나만을 치료제로서 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 제공하고, 여기서 화학식 I의 화합물의 55% 이상 (예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상)은 하나의 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재한다. 한 일 반적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 총량 중 99% 이상 (예를 들어, 실질적으로 모두)은 하나의 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재할 수 있다.

[0617] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 동위체 치환을 갖는 화합물을 포함하고, 특정 원소에 대한 언급은 그의 범주 내에 원소의 모든 동위체를 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 그의 범주 내에 ^1H , ^2H (D) 및 ^3H (T)를 포함한다. 이와 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 그의 범주 내에 각각 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 및 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한다.

[0618] 동위체는 방사성 또는 비-방사성일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서 화합물은 방사성 동위체를 함유하지 않는다. 상기 화합물은 치료 용도로 바람직하다. 그러나, 또 다른 실시양태에서 상기 화합물은 하나 이상의 방사성 동위체를 함유할 수 있다. 상기 방사성 동위체를 함유하는 화합물은 진단 환경에서 유용할 수 있다.

[0619] 카르복실산기 또는 히드록시기에 함유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르, 예컨대 카르복실산 에스테르 및 아실 옥시 에스테르도 또한 화학식 I에 포함된다. 에스테르의 예는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 기 (식 중, R은 에스테르 치환체, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임)를 함유하는 화합물이다. 에스테르기의 특정 예로는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ 를 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다. 아실옥시 (역 에스테르)기의 예는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ (식 중, R은 아실옥시 치환체, 예를 들어 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헤테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기임)로 나타낸다. 아실옥시기의 특정 예로는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (아세톡시), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 및 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ 를 들 수 있다.

[0620] 화합물, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 상기 화합물의 착물 (예를 들어, 내포 착물 또는 화합물, 예컨대 시클로덱스트린과의 킬레이트, 또는 금속과의 착물), 및 상기 화합물의 전구약물의 임의의 여러 형태도 또한 화학식 I에 포함된다. "전구약물"은, 예를 들어 생체 내에서 화학식 I의 생물학적 활성 화합물로 전환되는 임의의 화합물을 의미한다.

[0621] 예를 들어, 몇몇 전구약물은 활성 화합물의 에스테르 (예를 들어, 제약상 허용가능한 대사 불안정 에스테르)이다. 대사 중, 에스테르기 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 는 분해되어 활성 약물을 제공한다. 이러한 에스테르는 예를 들어, 적합하다면 모 화합물 내에 존재하는 임의의 기타 반응기의 보호 및 이어서 경우에 따라 탈보호하여 모 화합물 내 임의의 카르복실산기 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 의 에스테르화로 형성될 수 있다.

[0622] 이러한 대사 불안정 에스테르의 예로는 화학식 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 의 화합물을 들 수 있고, 상기 R은

[0623] C_{1-7} 알킬 (예를 들어, $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{sBu}$, $-\text{iBu}$, $-\text{tBu}$);

[0624] C_{1-7} 아미노알킬 (예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4- 모르폴리노)에틸); 및

[0625] 아실옥시- C_{1-7} 알킬 (예를 들어, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 피발로일옥시메틸; 아세톡시메틸; 1-아세톡시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르보닐옥시에틸; 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시에틸; (4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸; 1-(4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시에틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 및 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시에틸)이다.

[0626] 또한, 몇몇 전구약물은 효소적 활성화로 활성 화합물, 또는 추가의 화학 반응 후 활성 화합물이 형성되는 화합

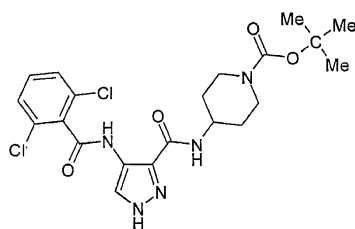
물 (예를 들어, ADEPT, GDEPT, LIDEPT 등)을 제공한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 기타 글리코시드 공주게이트일 수 있거나, 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

- [0627] **화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 메탄술폰산 및 아세트산 부가염**
- [0628] 본 발명의 조합물은 임의의 화합물, 그의 염, 용매화물, 호변이성질체 및 동위원소 및 문맥이 허용하는 경우에 하기에 기재되는 N-옥시드, 다른 이온성 형태 및 전구약물을 포함할 수 있다.
- [0629] 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 및 그의 산 부가염에 대한 언급은 그의 범위 내에서 그의 모든 용매화물, 호변이성질체 및 동위원소, 및 문맥이 허용하는 경우에 N-옥시드, 다른 이온성 형태 및 전구약물을 포함한다.
- [0630] 산 부가염은 아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), 아스파르트산 (예를 들어, L-아스파르트산), 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르산 (예를 들어, (+) 캄포르산), 카프르산, 카프틸산, 탄산, 시트르산, 시클람산, 도데카노에이트, 도데실술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산 (예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), α -옥소글루타르산, 글리콜산, 힙푸르산, 이세티온산, 이소부티르산, 락트산 (예를 들어, (+)-L-락트산 및 ($\pm$)-DL-락트산), 락토비온산, 라우릴술폰산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, 메탄술폰산, 무크산, 나프탈렌술폰산 (예를 들어, 나프탈렌-2-술폰산), 나프탈렌-1,5-디술폰산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 술폰산, 타르타르산 (예를 들어, (+)-L-타르타르산), 티오시안산, 톨루엔술폰산 (예를 들어, *p*-톨루엔술폰산), 발레르산 및 크시나폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산과 함께 형성된 염으로부터 형성될 수 있다.
- [0631] 산 부가염의 한 아군은 아세트산, 아디프산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), 아스파르트산 (예를 들어, L-아스파르트산), 카프르산, 탄산, 시트르산, 도데칸산, 푸마르산, 갈락타르산, 글루코헵톤산, 글루콘산 (예를 들어, D-글루콘산), 글루쿠론산 (예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), 글리콜산, 힙푸르산, 락트산 (예를 들어, (+)-L-락트산 및 ($\pm$)-DL-락트산), 말레산, 팔미트산, 인산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 술폰산, 타르타르산 (예를 들어, (+)-L-타르타르산) 및 티오시안산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산과 함께 형성된 염을 포함한다.
- [0632] 보다 특히 염은 메탄술폰산 및 아세트산, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 산과 함께 형성된 산 부가염이다.
- [0633] 한 실시양태에서, 염은 메탄술폰산과 함께 형성된 산 부가염이다.
- [0634] 또 다른 실시양태에서, 염은 아세트산과 함께 형성된 산 부가염이다.
- [0635] 편의상 메탄술폰산 및 아세트산으로부터 형성된 염은 본원에서 각각 메탄술폰네이트 또는 메실레이트 염 및 아세테이트 염으로 지칭할 수 있다.
- [0636] 고체 상태의 경우, 염은 결정질 또는 무정질, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0637] 한 실시양태에서, 염은 무정질이다.
- [0638] 무정질 고체의 경우, 결정질 형태로 통상적으로 존재하는 3차원 구조는 존재하지 않으며 결정질 형태의 서로에 대한 분자의 위치는 본질적으로 무작위적이다 (예를 들어, 문헌 [Hancock *et al.* *J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1] 참조).
- [0639] 또 다른 실시양태에서, 염은 실질적으로 결정질이며; 즉 이들은 50% 내지 100% 결정질이고, 보다 특히 이들은 50% 이상 결정질, 또는 60% 이상 결정질, 또는 70% 이상 결정질, 또는 80% 이상 결정질, 또는 90% 이상 결정질, 또는 95% 이상 결정질, 또는 98% 이상 결정질, 또는 99% 이상 결정질, 또는 99.5% 이상 결정질, 또는 99.9% 이상 결정질, 예를 들어 100% 결정질일 수 있다.
- [0640] 추가의 실시양태에서, 염은 50% 내지 100% 결정질인 염, 50% 이상 결정질인 염, 60% 이상 결정질인 염, 70% 이상 결정질인 염, 80% 이상 결정질인 염, 90% 이상 결정질인 염, 95% 이상 결정질인 염, 98% 이상 결정질인 염, 99% 이상 결정질인 염, 99.5% 이상 결정질인 염, 및 99.9% 이상 결정질인 염, 예를 들어 100% 결정질인 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0641] 보다 바람직하게는 염은 95% 내지 100% 결정질, 예를 들어 98% 이상 결정질, 또는 99% 결정질, 또는 99.5%

이상 결정질, 또는 99.6% 이상 결정질, 또는 99.7% 이상 결정질, 또는 99.8% 이상 결정질, 또는 99.9% 이상 결정질, 예를 들어 100% 결정질인 염 (또는 으로 이루어진 군으로부터 선택될)일 수 있다.

- [0642] 실질적인 결정질 염의 한 예는 메탄술폰산과 함께 형성된 결정질 염이다.
- [0643] 실질적인 결정질 염의 한 또 다른 예는 아세트산과 함께 형성된 결정질 염이다.
- [0644] 고체 상태의 경우에, 염은 용매화 (예를 들어, 수화)되거나 또는 비-용매화 (예를 들어, 무수)될 수 있다.
- [0645] 한 실시양태에서, 염은 비-용매화 (예를 들어, 무수)된다. 비-용매화 염의 예는 본원에서 정의되는 메탄술폰산과 함께 형성된 결정질 염이다.
- [0646] 본원에서 정의되는 용어 "무수"는 염 상에 또는 염 내에 소정의 물의 존재의 가능성을 배제하지는 않는다 (예를 들어, 염의 결정). 예를 들어, 염의 표면 상에 존재하는 소정의 물이 존재할 수 있거나 (예를 들어, 염 결정), 염의 체 내에 더 적은 양의 물이 존재할 수 있다 (예를 들어, 결정). 전형적으로, 무수 형태는 화합물 분자 당 물 0.4 분자 미만을 함유하고, 보다 바람직하게는 화합물 분자 당 물 0.1 분자 미만, 예를 들어 물 0 분자를 함유한다.
- [0647] 또 다른 실시양태에서, 염은 용매화된다. 염이 수화된 경우에, 이들은 예를 들어 결정화의 물 3 분자 이하, 보다 통상적으로는 물 2 분자 이하, 예를 들어 물 1 분자 또는 물 2 분자를 함유할 수 있다. 물 분자의 수가 1 미만이거나 비-정수인 비-화학량론적 수화물이 또한 형성될 수 있다. 예를 들어, 존재하는 물이 1 분자 미만인 경우에, 예를 들어 화합물 분자 당 존재하는 물 0.4 분자, 또는 0.5 분자, 또는 0.6 분자, 또는 0.7 분자, 또는 0.8 분자, 또는 0.9 분자가 존재할 수 있다.
- [0648] 다른 용매화물은 알콜화물, 예컨대 에탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함한다.
- [0649] 염은 모 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드로부터 문헌 [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기재된 방법과 같은 통상적인 화학적 방법에 의해 합성할 수 있다. 일반적으로, 상기 염은 모 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드를 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물 중에서 적절한 산과 반응시켜 제조할 수 있으며; 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴을 사용한다.
- [0650] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 산 부가염 제조의 한 방법은 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 유리 염기 용액을 용매 (전형적으로 유기 용매) 또는 용매의 혼합물 중에 형성하는 단계, 및 상기 용액을 산으로 처리하여 산 부가염의 침전물을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0651] 상기 산은 유기 염기가 용해되는 용매와 혼화될 수 있는 용매 중의 용액으로 첨가할 수 있다. 유리 염기가 개시에 용해되는 용매는 그의 산 부가염이 불용성인 용매일 수 있다. 별도로, 유리 염기가 개시에 용해되는 용매는 산 부가염이 적어도 부분적으로 가용성인 용매, 즉 산 부가염이 덜 가용성이며 후속적으로 첨가하여 염이 용액으로부터 침전되는 상이한 용매일 수 있다.
- [0652] 산 부가염을 형성하는 또 다른 방법에서, 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드를, 휘발성 산 및 임의로 공-용매를 포함하는 용매 중에 용해시켜 휘발성 산과의 산 부가염의 용액을 형성하고, 이어서 생성된 용액을 농축하거나 증발시켜 염을 단리한다. 이러한 방식으로 제조될 수 있는 산 부가염의 예는 아세테이트 염이다.
- [0653] 또 다른 국면에서, 본 발명의 조합물은, 화학식 X의 화합물을 본원에서 정의되는 유기산 또는 무기산, 즉 염산 이외의 것으로 유기 용매 중에서 처리하여 *tert*-부틸옥시카르보닐기를 제거하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 유기산 또는 무기산과의 산 부가염을 형성하고, 이어서 임의로 형성된 산 부가염을 단리함으로써 수득되는 본원에서 정의되는 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 산 부가염을 포함한다.

화학식 X



[0654]

[0655]

염은 전형적으로 형성될 때 유기 용매로부터 침전되므로 용액으로부터의 고체 분리법, 예를 들어 여과에 의해 분리할 수 있다.

[0656]

한 염은 당업자에게 익히 공지된 방법에 의해 유리 염기 및 임의로 또 다른 염 형태로 전환할 수 있다. 예를 들어, 유리 염기는 염 용액을 아민 고정상 함유 컬럼 (예를 들어, 스트라타(Strata)-NH₂ 컬럼)을 통과시킴으로써 형성할 수 있다. 별법으로, 물 중 염 용액은 중탄산나트륨으로 처리하여 염을 분해시키고, 유리 염기로부터 침전시킬 수 있다. 이어서, 유리 염기는 상기 또는 본원의 다른 곳에 기재된 방법 중 하나에 의해 또 다른 산과 결합할 수 있다.

[0657]

메탄술포네이트 염 형태는 높은 및 높은 상대 습도의 조건하에서 그의 우수한 용해도, 그의 비-흡습성 (본원에서 정의된 바와 같음), 다형상 및 수화물 형성의 부재, 및 수성 조건 하의 안정성 때문에 유리하다. 더욱이, 이의 수 용해도는 탁월하며, 다른 염과 비교하여 물리화학적 특성 (예컨대, 고 융점)이 더 우수하다.

[0658]

본원에서 사용하는 용어 '안정한' 또는 '안정성'은 화학적 안정성 및 고체 상태 (물리적) 안정성을 포함한다. 용어 '화학적 안정성'은 분리된 형태, 또는 예를 들어 본원에 기재되는 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 보조제와의 혼합물로 제공되는 제제 형태로 통상적인 저장 조건하에서 화학적 분해 또는 부패가 거의 없거나 전혀 없이 저장될 수 있다는 것을 의미한다. '고체-상태 안정성'은 화합물이 분리된 고체 형태, 또는 예를 들어 본원에 기재되는 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 보조제와의 혼합물로 제공되는 고체 제제 형태로 통상적인 저장 조건하에서 고체-상태 전환 (예를 들어, 수화, 탈수, 용매화, 탈용매화, 결정화, 재결정화 또는 고체-상태 상 전이)이 거의 없거나 전혀 없이 저장될 수 있다는 것을 의미한다.

[0659]

본원에서 사용되는 용어 "비-흡습성인" 및 "비-흡습성" 및 관련 용어는 높은 상대 습도, 예를 들어 90% 상대 습도의 조건에 노출되는 경우에 (자체 체중에 비해) 물 5 중량% 미만을 흡수하고/하거나, 높은 습도 조건하에서 결정질 형태로 변하지 않고/않거나, 높은 상대 습도 조건하에서 결정체 내로 물을 흡수 (내부 물)하지 않는 물질을 나타낸다.

[0660]

본 발명의 조합물에 사용하는 데 바람직한 염은 제시된 액체 담체 (예를 들어, 물) 중에서 액체 담체 (예를 들어, 물) 1 ml 당 15 mg 초과, 보다 전형적으로 20 mg 초과, 바람직하게는 25 mg 초과, 보다 바람직하게는 30 mg 초과 mg의 용해도를 갖는 산 부가염 (예컨대, 본원에서 정의되는 메실레이트 및 아세테이트, 및 이들의 혼합물)이다.

[0661]

또 다른 국면에서, 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 산 부가염 (예컨대, 본원에서 정의되는 메실레이트 및 아세테이트, 및 이들의 혼합물, 및 바람직하게는 메실레이트)을 15 mg/ml 초과, 전형적으로 20 mg/ml 초과, 바람직하게는 25 mg/ml 초과, 보다 바람직하게는 30 mg/ml 초과 농도로 함유하는 수용액을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0662]

바람직한 실시양태에서, 조합물은 메실레이트 및 아세테이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 산 부가염을 15 mg/ml 초과, 전형적으로 20 mg/ml 초과, 바람직하게는 25 mg/ml 초과, 보다 바람직하게는 30 mg/ml 초과 농도로 함유하는 수용액을 포함한다.

[0663]

또 다른 국면에서, 본 발명의 조합물은 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 산 부가염 (예컨대, 본원에서 정의되는 메실레이트 및 아세테이트, 및 이들의 혼합물)의 수용액을 포함하며, 상기 수용액의 pH는 2 내지 12, 예를 들어 2 내지 9, 보다 특히 4 내지 7이다.

[0664]

상기 정의된 수용액에서, 산 부가염은 본원에 기재된 임의의 염일 수 있으나, 한 바람직한 실시양태에서는 본원

에서 정의되는 메실레이트 또는 아세테이트, 특히 메실레이트 염이다.

- [0665] 본 발명의 조합물은, 하나 이상의 중심 이온 및 임의로 하나 이상의 추가 중심 이온과 함께 양성자화된 형태의 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 수용액을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서 중심 이온 중 하나는 메탄술포네이트 및 아세테이트로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서 중심 이온 중 하나는 본원에 기재되는 제제 완충제, 예컨대 아세테이트로부터 유래된다. 추가의 실시양태에서 하나 이상의 추가의 중심 이온, 예컨대 (예를 들어 염수로부터의) 염소 이온일 존재할 수 있다.
- [0666] 본 발명의 조합물은, 메탄술포네이트 및 아세테이트로부터 선택된 하나 이상의 중심 이온 및 임의로 하나 이상의 추가 중심 이온, 예컨대 염소 이온과 함께 양성자화된 형태의 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 수용액을 포함할 수 있다.
- [0667] 하나 이상의 중심 이온이 존재하는 경우에, 양성자화된 형태의 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 수용액은 중심 이온의 혼합물, 예를 들어 메탄술포네이트와 아세테이트 중심 이온의 혼합물 및 임의로 하나 이상의 추가의 중심 이온, 예컨대 염소 이온을 잠정적으로 함유할 것이다.
- [0668] 본 발명의 조합물은 메탄술포네이트 및 아세테이트로부터 선택된 하나 이상의 중심 이온 및 임의로 하나 이상의 추가의 중심 이온, 예컨대 염소 이온, 및 이들의 혼합물과 함께 양성자화된 형태의 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 수용액을 포함할 수 있다.
- [0669] 수용액은 무엇보다도 메실레이트 염을 아세테이트 이온 용액 (예를 들어 아세테이트 완충액) 중에서 용해시키거나, 또는 아세테이트 염을 메실레이트 이온 용액 중에서 용해시킴으로써 형성할 수 있다. 메실레이트 및 아세테이트 이온은 10:1 이하, 예를 들어 10:1 내지 1:10, 보다 바람직하게는 8:1 미만, 또는 7:1 미만, 또는 6:1 미만, 또는 5:1 미만 또는 4:1 미만 또는 3:1 미만 또는 2:1 미만 또는 1:1 미만, 보다 특히 1:1 내지 1:10의 메실레이트:아세테이트 비율의 용액으로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 메실레이트 및 아세테이트 이온은 1:1 내지 1:10, 예를 들어 1:1 내지 1:8, 또는 1:1 내지 1:7 또는 1:1 내지 1:6 또는 1:1 내지 1:5, 예를 들어 약 1:4.8의 메실레이트:아세테이트 비율의 용액으로 존재한다.
- [0670] 염의 수용액은 완충되거나 완충되지 않을 수 있으나, 한 실시양태에서는 완충된다.
- [0671] 메탄술포산과 함께 형성된 산 부가염의 문맥에서, 바람직한 완충액은, 예를 들어 약 4.6의 pH 용액에서 아세트산 및 아세트산나트륨으로부터 형성된 완충액이다. 상기 pH에서, 아세테이트 완충액 중의 메탄술포산 염은 약 35 mg/ml의 용해도를 갖는다.
- [0672] 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 염은 전형적으로 제약상 허용되는 염이며, 제약상 허용되는 염의 예는 문헌 [Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19]에 논의되어 있다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 염도 중간체 형태로 제조할 수 있으며, 이어서 이를 제약상 허용되는 염으로 전환할 수 있다. 따라서, 이러한 비-제약상 허용되는 염 형태도 본 발명의 일부를 형성한다.
- [0673] 생물학적 활성
- [0674] 본 발명의 조합물의 세포독성 화합물 및 신호전달 억제제는 상기한 바와 같이 암 세포의 생리학 및 증식에 대한 생명 유지 대사 과정을 방해하며, 각종 암에 대한 활성을 갖는다.
- [0675] 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 하나 이상의 시클린 의존성 키나제 및/또는 글리코겐 신타제 키나제, 특히 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9로부터 선택되는 하나 이상의 시클린 의존성 키나제, 보다 특히 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK9로부터 선택되는 하나 이상의 시클린 의존성 키나제의 억제제 또는 조절제 (특히 억제제)이다.
- [0676] 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군의 바람직한 화합물은 CDK1, CDK2, CDK4 및 CDK9로부터 선택되는 하나 이상의 CDK 키나제, 예를 들어, CDK1 및/또는 CDK2를 억제하는 화합물이다.
- [0677] 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 GSK, 예컨대 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK3)을 조절하거나 억제할 수 있다.
- [0678] CDK 키나제 및 글리코겐 신타제 키나제를 조절하거나 억제하는 활성 결과로서, 이들은 비정상적으로 분열하는 세포에서 세포 주기를 중지하거나, 세포 주기의 제어를 회복시키는 데 유용한 것으로 예상된다. 따라서, 상기

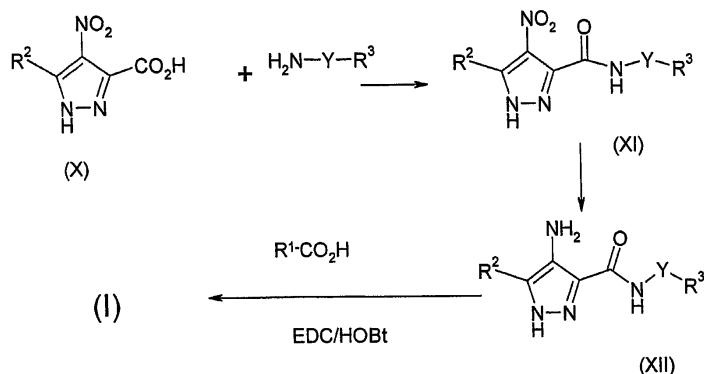
화합물은 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는 데 있어서 유용성이 증명될 것으로 예상된다.

- [0679] CDK는 세포 주기, 세포 자멸, 전사, 분화 및 CNS 기능을 조절하는 역할을 한다. 따라서, CDK 억제제는 증식, 자멸 또는 분화 장애, 예컨대 암과 같은 질환 치료에 유용할 수 있다. 특정 RB+ve 종양은 특히 CDK 억제제에 민감할 수 있다. RB-ve 종양도 또한 CDK 억제제에 민감할 수 있다.
- [0680] 억제될 수 있는 암의 예로는 암종, 예를 들어 방광암, 유방암, 결장암 (예를 들어, 직장결장 암종, 예컨대 결장 선암종 및 결장 샘종), 신장암, 표피암, 간암, 폐암, 예를 들어 선암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 식도암, 쓸개암, 난소암, 췌장암, 예를 들어 외분비 췌장암, 위암, 자궁경부암, 갑상선암, 전립선암 또는 피부암, 예를 들어 편평상피세포암; 림프계 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 림프성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 백혈병 또는 버키트 림프종; 골수계 조혈 종양, 예를 들어 급성 및 만성 골수백혈병, 골수형성이상 증후군 또는 전골수구성 백혈병; 갑상샘 소포암; 중간엽 기원 종양, 예를 들어 섬유육종 또는 횡문근육종, 중추 또는 말초 신경계 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경모세포종, 신경아교종 또는 신경집종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 뼈육종; 색소성 건피증; 각화극세포종; 갑상샘 소포암; 또는 카포시육종, B-세포 림프종 및 만성 림프구성 백혈병을 들 수 있고, 여기에만 제한되지 않는다.
- [0681] 상기 암은 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK6으로부터 선택되는 임의의 하나 이상의 시클린 의존성 키나제, 예를 들어 CDK1, CDK2, CDK4 및 CDK5로부터 선택되는 하나 이상의 CDK 키나제, 예를 들어 CDK1 및/또는 CDK2의 억제에 민감한 암일 수 있다.
- [0682] 특정 암이 시클린 의존성 키나제의 억제에 민감한지 여부는 하기 실시예 250에 제시된 세포 성장 검정, 또는 서두의 "진단 방법" 부분에서 제시된 방법으로 측정될 수 있다.
- [0683] 따라서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 상태 치료를 위한 본 발명의 제약 조성물, 용도 또는 방법에서, 한 실시양태의 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 상태는 암이다.
- [0684] 암의 한 군으로는 인간 유방암 (예를 들어, 원발성 유방 종양, 절절-음성 유방암, 유방 침습관 샘암종, 비-자궁 내막양 유방암); 및 외투 세포 림프종을 들 수 있다. 또한, 기타 암은 직장결장암 및 자궁내막암이다.
- [0685] 암의 또 다른 아군으로는 유방암, 난소암, 결장암, 전립선암, 식도암, 편평상피세포암 및 비-소세포 폐암을 들 수 있다.
- [0686] 암의 추가 아집단은 비 소세포 암, 결장암, 유방암, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종 및 만성 림프구성 백혈병을 포함한다.
- [0687] 암의 추가의 다른 아집단은 유방암, 결장직장암, 난소암 및 비-소세포 폐암종을 포함한다.
- [0688] 암의 추가의 다른 아집단은 결장직장암, 난소암 및 비-소세포 폐암종을 포함한다.
- [0689] 암의 또 다른 아집단은 림프계의 조혈성 종양, 예를 들어 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투층 세포 림프종 및 B-세포 림프종 (예컨대, 미만성 거대 B 세포 림프종)을 포함한다.
- [0690] 한 특징적인 암은 만성 림프구성 백혈병이다.
- [0691] 또 다른 특징적인 암은 외투층 세포 림프종이다.
- [0692] 또 다른 특징적인 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.
- [0693] 시클린 의존성 키나제 및/또는 글리코젠 신타제 키나제-3 (예를 들어, GSK-3)의 억제제 또는 조정제로서 본 발명의 화합물의 활성은 하기 실시예에서 제시되는 검정을 이용하여 측정할 수 있고, 주어진 화합물에 나타난 활성 수준은 IC_{50} 값으로 정의될 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 IC_{50} 값이 1 마이크로몰 미만, 보다 바람직하게는 0.1 마이크로몰 미만인 화합물이다.
- [0694] **본 발명의 화합물의 제조 방법**
- [0695] 화학식 I의 화합물 및 그의 다양한 아군은 당업계에 공지된 합성 방법에 따라 제조될 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, R^1 , R^2 , R^3 , Y, X 및 A는 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0696] 본원의 다른 모든 부분에서와 같이, 이 부분에서 화학식 I에 대한 언급은 문맥을 달리 나타내지 않는 한, 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군을 나타내어야만

한다.

[0697] R^1-A 가 아실기 R^1-CO- 를 형성하는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 화학식 R^1-CO_2H 의 카르복실산 또는 그의 활성화된 유도체를 적합하게 치환된 4-아미노-피라졸과 반응시켜 제조할 수 있다.

반응식 1



[0698]

[0699] 반응식 1에 나타난 합성 경로용 출발 물질은 시판되거나, 또는 상응하는 4-비치환된 피라졸 카르복시 화합물의 니트로화 반응으로 제조될 수 있는 4-니트로-피라졸-3-카르복실산 (X)이다.

[0700] 4-니트로-피라졸 카르복실산 (X) 또는 그의 반응 유도체를 아민 H_2N-Y-R^3 과 반응시켜 4-니트로-아미드 (XI)를 얻는다. 카르복실산 (X)와 아민의 커플링 반응은 바람직하게는 펩티드 결합을 형성하는 데 일반적으로 사용되는 유형의 시약의 존재하에 수행된다. 상기 시약의 예로는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) (문헌 [Sheehan et al, J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067]), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 (본원에서 EDC 또는 EDAC로 나타내지만, 당업계에는 또한 EDCI 및 WSCDI로 공지됨) (문헌 [Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525]), 우로늄계 커플링제, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 포스포늄계 커플링제, 예컨대 1-벤조-트리아졸릴옥시트리스-(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) (문헌 [Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205])를 들 수 있다. 카르보디이미드계 커플링제는 유리하게는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt) (문헌 [L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397]) 또는 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) (문헌 [Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034])과 함께 조합하여 사용된다. 바람직한 커플링 시약으로는 HOAt 또는 HOBt와 함께 조합하는 EDC (EDAC) 및 DCC를 들 수 있다.

[0701] 커플링 반응은 일반적으로 비-수성, 비-극성 용매, 예컨대 아세트니트릴, 디옥산, 디메틸설폭시드, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 N-메틸피롤리딘에서, 또는 임의로 하나 이상의 혼화성 공용매와 함께 수성 용매 중에서 수행된다. 반응은 실온에서, 또는 시약이 덜 반응성인 경우 (예를 들어, 전자 끄는 기, 예컨대 술폰아미드기를 함유하는 전자-부족 아닐린의 경우) 적절히 상승된 온도에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 비-간접 염기, 예를 들어 3차 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에 수행될 수 있다.

[0702] 별법으로, 카르복실산의 반응성 유도체, 예를 들어 무수물 또는 산 염화물이 사용될 수 있다. 반응성 유도체, 예컨대 무수물과의 반응은 일반적으로 염기, 예컨대 피리딘의 존재하에 실온에서 아민 및 무수물을 교반하여 수행된다.

[0703] 화학식 H_2N-Y-R^3 의 아민은 시판되거나, 당업계에 공지된 임의의 많은 표준 합성 방법으로 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992] 및 [Organic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995] 및 또한 하기 실험 부분에 기재된 방법 참조).

[0704] 니트로-피라졸 아미드 (XI)를 환원하여 상응하는 화학식 XII의 4-아미노-화합물을 얻는다. 환원은 예를 들어 실온에서 극성 용매, 예컨대 에탄올 또는 디메틸포름아미드에서 탄소 상의 팔라듐의 존재하에 표준 방법, 예컨대 촉매 수소화하여 수행할 수 있다. 별법으로, 환원은 일반적으로 예를 들어 용매의 환원 온도로 가열하면서

환원제, 예컨대 에탄올 중의 염화주석 (II)을 사용하여 수행할 수 있다.

[0705] 이어서, 4-아미노-피라졸 화합물 (XII)을 상기 아미드 XI의 형성에 기재된 방법 및 조건을 이용하여 화학식 R^1-CO_2H 의 카르복실산 또는 그의 반응 유도체와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다.

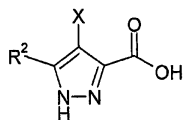
[0706] 화학식 R^1-CO_2H 의 카르복실산은 시판되거나, 또는 당업계에 공지된 방법 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses] 참조)에 따라 합성될 수 있고, 이는 상기에 상술되어 있다.

[0707] X가 R^1-A-NR^4 기 (식 중, A는 결합임)인 화학식 I의 화합물은 많은 방법에 의해 화학식 XII의 4-아미노 화합물로부터 제조될 수 있다. 적합하게 치환된 알데히드 또는 케톤을 이용한 환원성 아민화는 다양한 환원제의 존재하에 수행될 수 있다 (문헌 [Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992, pp. 898-900] 참조). 예를 들어, 환원성 아민화는 상온 또는 그 근처 온도에서 비극성 용매, 예컨대 디클로로메탄의 존재하에 나트륨 트리야세톡시보로하이드리드의 존재하에 수행될 수 있다.

[0708] X가 R^1-A-NR^4 기 (식 중, A는 결합임)인 화합물은 또한 4-아미노 피라졸 화합물 (XII)을 화학식 R^1-L (식 중, L은 이탈기, 예컨대 할로젠임)의 화합물과 친핵성 치환 반응으로 반응시켜 제조할 수 있다.

[0709] 다른 합성 루트에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물을 화학식 R^3-Y-NH_2 의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 상기에 기재된 아미드 커플링 조건을 이용하여 수행할 수 있다.

화학식 XIII



[0710]

[0711] A가 $NH(C=O)$ 인 화학식 I의 화합물은 우레아 합성을 위한 표준 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 극성 용매, 예컨대 DMF 중에서 화학식 XII의 아미노피라졸 화합물을 적합하게 치환된 페닐이소시아네이트와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 편리하게 실온에서 수행된다.

[0712] A가 $O(C=O)$ 인 화학식 I의 화합물은 카르바메이트의 합성을 위한 표준 방법, 예를 들어 당업계에 공지된 조건하에 화학식 XII의 아미노 피라졸 화합물을 화학식 $R^1-O-C(O)-Cl$ 의 클로로포름에이트 유도체와 반응시켜 제조할 수 있다.

[0713] A가 SO_2 인 화학식 I의 화합물은 술폰아미드 형성을 위한 표준 방법으로 화학식 XII의 아미노 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 XII의 화합물을 화학식 R^1SO_2Cl 의 염화술폰 또는 화학식 $(R^1SO_2)_2O$ 의 무수물과 반응시킬 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 비-간접 염기, 예컨대 3차 아민 (예를 들어, 트리에틸아민) 또는 피리딘, 또는 디이소프로필에틸 아민 (후닝즈 염기)의 존재하에 비극성 용매, 예컨대 아세토니트릴 또는 염소화 탄화탄소 (예를 들어, 디클로로메탄)에서 수행된다. 별법으로, 피리딘을 사용한 경우와 같이 염기가 액체인 경우, 염기 그 자체가 반응용 용매로서 사용될 수 있다.

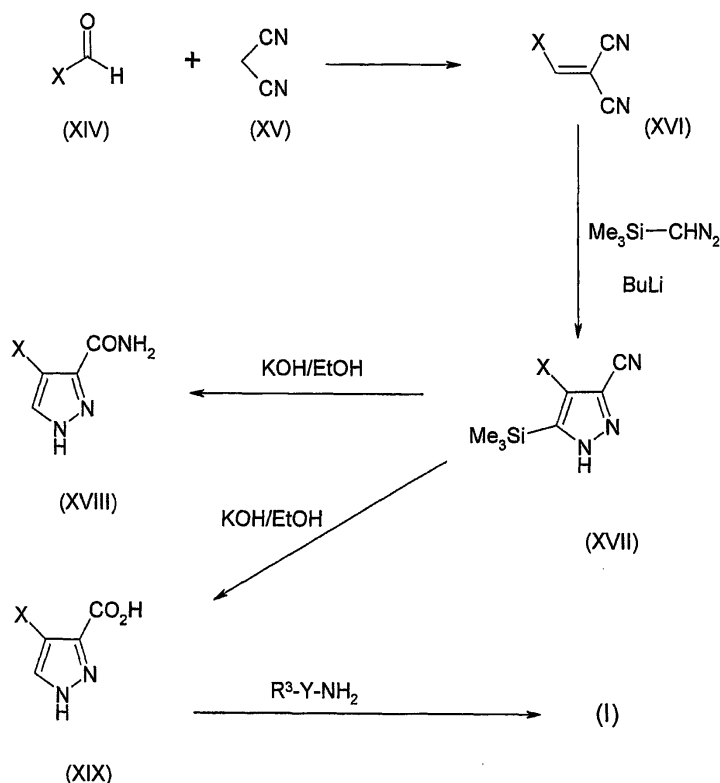
[0714] X가 피라졸기에 연결된 탄소 원자 고리 구성원을 함유하는 5- 또는 6-원 고리인 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 반응 순서로 제조될 수 있다.

[0715] 하기 반응식 2에서 나타난 바와 같이, 알데히드 XIV (식 중, X는 C-연결된 아릴 또는 헤테로아릴기, 예컨대 페닐)는 말로노니트릴과 축합하여 알킨 (XVI)을 제공한다. 상기 반응은 염기, 예컨대 피페리딘의 존재하에 일반적으로 극성 용매, 예컨대 에탄올에서 가열과 함께 수행된다. 이어서, 알킨 (XVI)을 알킬 리튬, 예컨대 부틸리튬의 존재하에 트리메틸실릴디아조메탄과 반응시켜 5-트리메틸실릴 피라졸-3-니트릴 (XVII)을 얻는다. 상기 반응은 감소된 온도 (예를 들어, $-78^\circ C$)에서 보호 분위기하 (예를 들어, 질소) 건조 비극성 용매, 예컨대 THF에서 수행된다.

[0716] 니트릴 (XVII)을 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화칼륨으로 가수분해하여 산 (XIX) 및/또는 아미드 (XVII)를 얻는다. 산과 아미드의 혼합물이 형성된 경우, 이를 표준 방법, 예컨대 크로마토그래피에 따라 분리할 수

있다. 이어서, 산 (XIX)을 상기에 기재된 유형의 일반적인 아마이드 커플링 조건하 화학식 R^3-Y-NH_2 의 아민과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

반응식 2

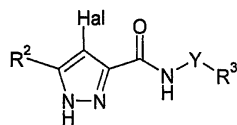


[0717]

[0718]

별법으로, X가 C-연결된 아릴 또는 헤테로아릴기, 예컨대 페닐인 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 XX (식 중, "Hal"은 할로젠, 예컨대 염소, 브롬 또는 요오드임)의 화합물로부터 적합한 아릴 또는 헤테로아릴 보로네이트와의 스즈키 커플링 반응으로 제조할 수 있다. 상기 반응은 팔라듐 촉매, 예컨대 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐 및 염기 (예를 들어, 카르보네이트, 예컨대 탄산칼륨)의 존재하에 일반적인 스즈키 커플링 조건하에 수행될 수 있다. 상기 반응은 수성 용매계, 예를 들어 수성 에탄올에서 수행될 수 있고, 상기 반응 혼합물은 일반적으로, 예를 들어 100 °C 초과 온도로 가열된다.

화학식 XX



[0719]

[0720]

화학식 XX의 화합물은, 아미노기를 아질산과의 반응으로 디아조늄기로 전환시키고, 이어서 상기 디아조늄 화합물을 할로젠화 구리(I) 예컨대 $Cu(I)Cl$ 또는 $Cu(I)I$ 와 반응시키는 샌드마이어 반응 (문헌 [Advanced Organic Chemistry, 4th edition, by Jerry March, John Wiley & Sons, 1992, page 723] 참조)으로 화학식 XII의 아미노-피라졸 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0721]

화학식 I의 화합물이 형성된 후, 이를 당업계에 공지된 표준 화학을 이용하여 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 관능기 상호전환의 예로 문헌 [Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)] 및 [Organic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995]을 참조하라.

[0722]

상기 반응식에 나타난 합성 루트에 대한 출발 물질, 예를 들어 화학식 X의 피라졸은 시판되거나, 당업계에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 이는 예를 들어 케톤으로부터 EP 308020 (Merck)에 기재된 방법, 또는 문헌

[Schmidt in Helv. Chim. Acta., 1956, 39, 986-991] 및 [Helv. Chim. Acta., 1958, 41, 306-309]에 개시된 방법과 같이 공지된 방법을 이용하여 얻을 수 있다. 다르게는, 시판되는 피라졸, 예를 들어 할로젠, 니트로, 에스테르 또는 아미드 관능성을 함유하는 피라졸을 당업계에 공지된 표준 방법으로 원하는 관능성을 함유한 피라졸로 전환시켜 얻을 수 있다. 예를 들어, 3-카르복시-4-니트로피라졸에서, 니트로기는 표준 방법에 의해 아민으로 환원될 수 있다. 4-니트로-피라졸-3-카르복실산 (XII)은 시판되거나, 또는 상응하는 4-비치환된 피라졸 카르복시 화합물의 질소화로 제조될 수 있고, 할로젠 함유 피라졸은 주석 또는 팔라듐 화합물과의 커플링 반응에 사용될 수 있다.

[0723] 보호기

[0724] 상기에 기재된 많은 반응에서, 분자 상의 바람직하지 않은 위치에서 반응이 일어나는 것을 막기 위해 하나 이상의 기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 보호기의 예, 및 관능기를 보호 및 탈보호하는 방법은 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]에서 찾을 수 있다.

[0725] 히드록시기는, 예를 들어 에테르 (-OR) 또는 에스테르 (-OC(=O)R), 예를 들어 t-부틸 에테르; 테트라히드로피라닐 (THP) 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸), 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르 (-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호될 수 있다.

[0726] 알데히드 또는 케톤기는, 예를 들어 각각 아세탈 (R-CH(OR)₂) 또는 케탈 (R₂C(OR)₂)로서 보호될 수 있고, 여기서 카르보닐기 (>C=O)는 예를 들어 1차 알콜과의 반응으로 디에테르 (>C(OR)₂)로 전환된다. 상기 알데히드 또는 케톤기는 산의 존재하에 과량의 물을 사용하여 가수분해함으로써 용이하게 다시 형성된다.

[0727] 아민기는, 예를 들어 아미드 (-NRCO-R) 또는 우레탄 (-NRCO-OR), 예를 들어 메틸 아미드 (-NHCO-CH₃); 벤질옥시 아미드 (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz 또는 NH-Z); t-부톡시 아미드 (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-비페닐-2-프로폭시 아미드 (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), 9-플루오렌메톡시 아미드 (-NH-Fmoc), 6-니트로베라트릴옥시 아미드 (-NH-Nvoc), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아미드 (-NH-Teoc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아미드 (-NH-Troc), 알릴옥시 아미드 (-NH-Alloc) 또는 2-(페닐술포닐)에틸옥시 아미드 (-NH Psec)로서 보호될 수 있다.

[0728] 예를 들어, 상기 반응식 1에서 아민 H₂N-Y-R³의 R³ 잔기가 제2 아미노기, 예컨대 시클릭 아미노기 (예를 들어, 피페리딘 또는 피롤리딘기)를 함유하는 경우, 제2 아미노기는 상기에 정의된 보호기로 보호될 수 있고, tert-부틸옥시카르보닐 (Boc)기가 바람직하다. 제2 아미노기의 후속적인 변형이 요구되지 않는 경우, 보호기는 반응 순서에 따라 수행되어 화학식 I의 화합물의 N-보호 형태를 얻을 수 있고, 이어서 이를 표준 방법 (예를 들어, Boc기의 경우 산으로 처리)으로 탈보호하여 본원에 기재된 바와 같은 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군을 얻을 수 있다.

[0729] 아민, 예컨대 시클릭 아민 및 헤테로시클릭 N-H기에 대한 기타 보호기로는 톨루엔술포닐 (토실) 및 메탄술포닐 (메실)기, 벤질기, 예컨대 파라-메톡시벤질 (PMB)기 및 테트라히드로피라닐 (THP)기를 들 수 있다.

[0730] 카르복실산기는 에스테르, 예를 들어 C₁₋₇ 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C₁₋₇ 할로알킬 에스테르 (예를 들어, C₁₋₇ 트리할로알킬 에스테르); 트리C₁₋₇알킬실릴-C₁₋₇알킬 에스테르; 또는 C₅₋₂₀ 아릴-C₁₋₇ 알킬 에스테르 (예를 들어, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르); 또는 아미드, 예를 들어 메틸 아미드로서 보호될 수 있다. 티올기는 예를 들어 티오에테르 (-SR), 예를 들어 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르 (-S-CH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.

[0731] 본 발명의 화합물의 분리 및 정제

[0732] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 표준 기술에 따라 분리 및 정제될 수 있다. 화합물을 정제하는 데 특히 유용한 기술 중 하나는 크로마토그래피 칼럼으로부터 얻어진 정제된 화합물을 검출하기 위한 방법으로서 질량 분광측정법을 사용하는 정제용 액체 크로마토그래피이다.

[0733] 정제용 LC-MS는 작은 유기 분자, 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제에 사용되는 표준 및 효과적인 방법이다. 액체 크로마토그래피 (LC) 및 질량 분광측정법 (MS)에 대한 방법을 다양하게 하여 보다 양호한 조 물질의 분리

및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 얻을 수 있다. 정제용 농도구배 LC 방법의 최적화는 다양한 칼럼, 휘발성 용리액 및 개질제, 및 농도구배와 관련될 것이다. 정제용 LC-MS 방법을 최적화고, 이어서 화합물을 정제하는 데 이를 사용하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 상기 방법은 문헌 [Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다.

[0734] 정제용 LC-MS를 통해 화합물을 정제하기 위한 시스템의 예는 ("질량 유도 정제 LC-MS 시스템"이라는 표제하) 하기 본원의 실시예 부분에 기재되어 있다. 그러나, 다른 시스템 및 방법이 사용될 수도 있다는 것이 고려될 것이다. 특히, 정상상 정제용 LC 방법에 대한이 본원에 기재된 역상 방법 대신 사용될 수 있다. 소분자의 정제에 대한 접근이 매우 효과적이고, 용리액이 양이온 전기분무 질량 분광측정법과 혼화성이므로, 최고의 정제용 LC-MS 시스템은 역상 LC 및 휘발성 산성 개질제를 이용한다. 하기에 기재된 분석 방법에서 약술된 바와 같이, 사용되는 기타 크로마토그래피 용액, 예를 들어 정상상 LC, 다르게는 완충된 이동상, 염기성 개질제 등은 별법으로 화합물을 정제하는 데 사용될 수 있다.

[0735] 본 발명에 따른 용도를 위한 세포독성 화합물 및 신호전달 억제제

[0736] 임의의 매우 다양한 세포독성 화합물 및 신호전달 억제제는 본 발명의 조합물에 사용할 수 있다. 세포독성은 당업자에게 익히 공지된 임의의 매우 다양한 기술을 이용하여 분석하거나 측정할 수 있다. 본 발명의 조합물의 세포독성 화합물 및 신호전달 억제제는 각종 암에 대해 활성을 갖는다.

[0737] 바람직하게는, 본원에 기재되는 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 세포독성 화합물은 하기 부류로부터 선택된다:

[0738] 1. 캄프토테신 화합물;

[0739] 2. 항대사물질;

[0740] 3. 빈카 알칼로이드;

[0741] 4. 타산;

[0742] 5. 백금 화합물;

[0743] 6. DNA 결합제 및 토포(Topo) II 억제제 (안트라시클린 유도체 포함);

[0744] 7. 2중 이상의 상기 부류의 조합물.

[0745] 적합한 신호전달 억제제는 하기 섹션 7에서 논의된다.

[0746] 본원에서 특정 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제에 대한 언급은 (예를 들어, 캄프토테신 화합물, 항대사물질, 빈카 알칼로이드, 타산, 백금 화합물, DNA 결합제, 토포 II 억제제 (안트라시클린 유도체 포함)에 대한 언급)은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)를 포함하는 것으로 의도된다.

[0747] 1. 캄프토테신 화합물

[0748] 본 발명의 한 실시양태에서, 세포독성 화합물은 캄프토테신 화합물이다.

[0749] 정의: 본원에서 사용되는 용어 "캄프토테신 화합물"은 본원에 기재되는 캄프토테신 자체 또는 캄프토테신의 유사체 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)을 나타낸다.

[0750] 기술 배경: 캄프토테신 화합물은, 중국산 나무 캄프토테신 아쿠미나타(*Camptothecin acuminata*) 및 인도산 나무 노타포디테스 포에티다()로부터 유래되는 수-불용성 알칼로이드인 모 화합물 캄프토테신을 나타내거나 이로부터 유도된다. 캄프토테신은 DNA 생합성에 대해 강력한 억제 활성을 가지며, 다양한 실험 시스템에서 종양 세포 성장에 대해 높은 활성을 나타낸다. 그러나, 항암 요법에서의 그의 임상 용도는 그의 높은 독성에 의해 상당히 제한되어 다양한 유사체가 그의 항종양 효과의 효능을 보유하면서 캄프토테신의 독성을 감소시키려는 시도를 진

개해 왔다. 이러한 유사체의 예는 이리노테칸 및 토포테칸을 포함한다.

- [0751] 이들 화합물은 DNA 토포이소머라제 I의 특이적 억제제인 것으로 밝혀졌다. 토포이소머라제는 진핵 세포에서 DNA 위상(topology)을 변경시킬 수 있는 효소이다. 이들은 주요 세포 기능 및 세포 증식에 있어 중요하다. 진핵 세포에는 2 부류의 토포이소머라제, 즉 제I형 및 제II형이 있다. 토포이소머라제 제I형은 분자량이 약 100,000인 단량체 효소이다. 상기 효소는 DNA에 결합하여, 일시적 단일-가닥 손상을 도입하고, 이중 헬릭스를 풀고 (또는 풀리게 하고) 및 후속적으로 DNA 가닥으로부터 해리되기 전에 손상을 재조합한다.
- [0752] 이리노테칸, 즉 7-에틸-10-(4-(1-피페리디노)-1-피페리디노)카르보닐옥시-(20S)-캄프토테신, 및 그의 히드로클로라이드 (또한, CPT 11로 공지됨)는 효능을 향상시키고, 독성을 감소시키고, 수-용해도를 높이는 것으로 밝혀졌다. 이리노테칸은 각종 암, 특히 결장직장암의 치료에 있어 임상 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 또 다른 중요한 캄프토테신 화합물은 토포테칸, 즉 (S)-9-디메틸아미노메틸-10-히드록시-캄프토테신이며, 이는 임상 시험에서 수 가지의 고형 종양, 특히 난소암 및 비-소세포 폐암종에 대해 효능을 나타냈다.
- [0753] *예시적인 제제*: 주사 투여용의 캄프토테신 화합물을 함유한 비경구 제약 제제는 캄프토테신 화합물 (예를 들어, EP 0321122 및 특히 그의 실시예에 기재된 화합물)의 수용성 염 100 mg을 멸균 0.9% 염수 10 ml 중에 용해시키고, 이어서 용액을 멸균시키고, 상기 용액을 적합한 용기에 채움으로써 제조할 수 있다.
- [0754] *생물학적 활성*: 본 발명의 조합물의 캄프토테신 화합물은 상기의 DNA 토포이소머라제 I의 특이적 억제제이며, 각종 암에 대해 활성을 갖는다.
- [0755] *선행 기술 문헌*: WO 01/64194 (젠센(Janssen))에는 파르네실 트랜스퍼라제 억제제와 캄프토테신 화합물의 조합물이 개시되어 있다. EP 137145 (론 폴렌크 로레어(Rhone Poulenc Rorer))에는 이리노테칸을 비롯한 캄프토테신 화합물이 개시되어 있다. EP 321122 (스미스클라인 비캄(SmithKline Beecham))에는 토포칸을 비롯한 캄프토테신 화합물이 개시되어 있다.
- [0756] *문제*: 캄프토테신 화합물이 인간의 화학요법제로서 광범위하게 사용되었지만, 이는 모든 환자에서 또는 모든 유형의 암에 대해 치료적으로 효과적이지는 않았다. 따라서, 종양 성장에 대한 캄프토테신 화합물의 억제 효능을 증가시키고, 환자에게 유해한 독성 부작용에 대한 가능성을 감소시키기 위해 캄프토테신 화합물의 더 적은 양을 사용하기 위한 수단을 제공할 필요성이 있다.
- [0757] *선호*: 본 발명에 따라 사용하기 위한 바람직한 캄프토테신 화합물은 상기에 언급된 이리노테칸 및 토포테칸을 포함한다. 이리노테칸은 예를 들어 론-폴렌크 로레어로부터 상품명 "캄프토(Campto)"로 입수하고, 유럽 특허 명세서 번호 137145에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 토포테칸은 예를 들어 스미스클라인 비캄으로부터 상품명 "히캄틴(Hycamtin)"으로 입수하고, 유럽 특허 번호 321122에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 다른 캄프토테신 화합물은 통상적인 방식으로, 예를 들어 이리노테칸 및 토포테칸에 대해 상기된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.
- [0758] *특정 실시양태*: 한 실시양태에서, 캄프토테신 화합물은 이리노테칸이다. 또 다른 실시양태에서, 캄프토테신 화합물은 이리노테칸 보다는 캄프토테신 화합물, 예를 들어 캄프토테신 화합물, 예컨대 토포테칸이다.
- [0759] *약량학*: 캄프토테신 화합물은 체표면적 제곱 미터 (mg/m^2) 당 0.1 내지 400 mg, 예를 들어 1 내지 300 mg/m^2 의 투여량, 특히 이리노테칸의 경우에 약 100 내지 350 mg/m^2 의 투여량 및 토포테칸의 경우에 치료 과정 당 약 1 내지 2 mg/m^2 로 유리하게 투여한다. 이들 투여량은 예를 들어 치료 과정 당 1회, 2회 또는 그 이상으로 투여할 수 있으며, 이를 1회에 7일, 14일, 21일 또는 28일 반복할 수 있다.
- [0760] **2. 항대사물질**
- [0761] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 세포독성 화합물은 항대사물질이다.
- [0762] *정의*: 용어 "항대사성 화합물" 및 "항대사물질"은 동의어로서 사용되며, 본원에 기재되는 항대사물질 또는 항대사성 화합물의 유사체 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)로 정의된다. 따라서, 본원에서 언급된 항대사성 화합물 (또는, 항대사물질로 공지됨)은 암 세포의 생리학 및 증식에 대한 생명 유지 대사 과정을 방해하는 큰 군의 항암 약물로 구성된다. 이러한 화합물은 뉴클레오타이드 유도체, 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오타이드 유사체 (DNA 합성을 억제함), 및 티미딜레이트 신타제 및/또는 디히드

로폴레이트 리덕타제 효소의 억제제를 포함한다.

- [0763] 기술 배경: 항대사물질 (또는 항대사성 화합물)은 암 세포의 생리학 및 증식에 대한 생명 유지 대사 과정을 방해하는 큰 군의 항암 약물로 구성된다. 이러한 화합물은 뉴클레오시드 유도체, 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오시드 유사체 (DNA 합성을 억제함), 및 티미딜레이트 신타제 및/또는 디히드로폴레이트 리덕타제 효소의 억제제를 포함한다. 항암 뉴클레오시드 유도체는 각종 암의 치료를 위해 다년간 사용되어 왔다. 이들 유도체 중 가장 오래되고 가장 광범위하게 사용되는 것은 5-플루오로우라실 (5-FU)이며, 이는 다수의 암, 예컨대 결장직장 종양, 유방 종양, 간 종양, 두부 종양 및 경부 종양을 치료하는 데 사용되어 왔다.
- [0764] 5-FU의 세포독성 효과를 향상시키기 위해, 악성 세포가 5-FU의 효능에 민감함을 확인하는 데 중요한 티미딜레이트 신타제의 수준을 조정하는 약물과 함께 류코보린을 사용한다. 그러나, 다양한 요인, 예를 들어 종양 내성, 독성 (위장 작용 및 혈액 작용), 및 정맥내 투여의 필요성은 5-FU의 사용을 제한한다. 상기 불리함을 극복하기 위해, 전신 독성을 감소시키거나 종양에 이르는 활성 약물의 양을 증가시킴으로써 5-FU의 불리한 생체이용률을 극복하고 또한 5-FU의 치료 지수를 증가시키는 계획을 포함하는 다양한 접근을 취해 왔다.
- [0765] 5-FU에 대한 향상된 치료 이점을 제공하는 이러한 한 화합물은 카페시타빈이며, 이의 화학명은 [1-(5-데옥시-β-D-리보푸라노실)-5-플루오로-1,2-디히드로-2-옥소-4-피리미딘]-카르바미산 펜틸 에스테르이다. 카페시타빈은 5-FU의 전구약물이며, 이는 경구 투여 후에 잘 흡수되어 활성 약물에 전신 노출이 거의 없더라도 5-FU의 약리상-활성 농도를 종양으로 전달한다. 5-FU에 대해 잠재적으로 월등한 활성을 제공할 뿐만 아니라, 이는 연장된 투여를 사용하는 경우 요법에 사용할 수 있다. 또 다른 항종양 뉴클레오시드 유도체는 겐시타빈이며, 이의 화학명은 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-시티딘이고, 비-소세포 폐암 및 췌장암을 비롯한 각종 암의 치료에 사용되어 왔다. 추가의 항종양 뉴클레오시드는 시타라빈 및 플루다라빈을 포함한다. 시타라빈 (또한, ara-C으로 공지되어 있으며, 이의 화학명은 1-β-D-아라비노푸라노실시토신임)은 급성 골수구성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병 (급성기), 급성 림프구성 백혈병 및 적백혈병의 치료에 유용한 것으로 밝혀져 있다.
- [0766] 플루다라빈은 DNA 합성 억제제이며, 이의 화학명은 9-β-D-아라비노푸라노실-2-플루오로-아데닌이고, 난치성 B-세포 만성 림프구성 백혈병의 치료에 유용하다. 항암 화학요법에 사용되는 다른 항대사물질은 효소 억제제인 라티트렉세드, 페메트렉세드 및 메토틱세이트를 포함한다.
- [0767] 라티트렉세드는 플로레이트-기재 티미딜레이트 신타제 억제제이며, 이의 화학명은 N-[5-[N-[(3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소-6-퀴나졸리닐)-메틸-N-메틸아미노]-2-테노일]-L-글루탐산]이며, 진행성 결장직장암의 치료에 사용한다.
- [0768] 페메트렉세드는 티미딜레이트 신타제 및 트랜스퍼라제 억제제이며, 이의 화학명은 N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-L-글루탐산, 디나트륨 염이고, 이전에 치료된 환자의 중피종, 및 국소 진행성 또는 전이성 비-소세포 폐암 (SCLC)의 치료에 사용한다.
- [0769] 메토틱세이트는 디히드로폴레이트 리덕타제 억제를 통해 DNA 복제를 억제함으로써 세포 분열을 방해하여 세포 사멸을 초래하는 항대사물질이며, 이의 화학명은 N-[4-[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]-에틸아미노]벤조일]-L-글루탐산이고, 급성 림프구성 백혈병의 치료, 및 또한 유방암, 두부 및 경부의 표피양암, 및 폐암, 특히 편평 세포 및 소세포 유형, 및 진행 단계 비-호지킨 림프종의 치료에 사용한다.
- [0770] 생물학적 활성: 본 발명의 조합물의 항대사성 화합물은 상기된 암 세포의 생리기능 및 증식에 대한 생명 유지 대사 과정을 방해하며, 각종 암에 대해 활성을 갖는다.
- [0771] 문제: 이들 항암제는 특히 골수억제 및 특정한 경우에 구역 및 설사와 같은 다수의 부작용을 갖는다. 따라서, 환자에게 유해한 독성 부작용의 가능성을 감소시키기 위해 더 적은 투여량을 사용하기 위한 방법을 제공할 필요가 있다.
- [0772] 선호: 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 항대사성 화합물은 본원에 언급된 항종양 뉴클레오시드, 예컨대 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈 및 플루다라빈 및 효소 억제제, 예컨대 라티트렉세드, 페메트렉세드 및 메토틱세이트를 포함한다. 따라서, 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 항대사성 화합물은 본원에 언급된 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈 및 플루다라빈을 포함하는 항종양 뉴클레오시드 유도체이다. 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 다른 항대사성 화합물은 라티트렉세드, 페메트렉세드 및 메토틱세이트를 포함하는 효소 억제제이다.
- [0773] 5-플루오로우라실은 광범위하게 입수할 수 있거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제2802005호에 기재된 바와 같

이 제조할 수 있다. 겐시타빈은 예를 들어 일라이 릴리 앤드 캄파니(Eli Lilly and Company)로부터 상품명 겐자르(Gemzar)로 입수하거나, 예를 들어 유럽 특허 명세서 제122707호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 카페시타빈은 예를 들어 호프만-라 로셰 인크(Hoffman-La Roche Inc)로부터 상품명 셀로다(Xeloda)로 입수하거나, 예를 들어 유럽 특허 명세서 제698611호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 시타라빈은 예를 들어 파마시아 앤드 업존 캄파니(Pharmacia and Upjohn Co)로부터 상품명 시토사르(Cytosar)로 입수하거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제3116282호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 플루다라빈은 예를 들어 셰링 아게(Schering AG)로부터 상품명 플루다라(Fludara)로 입수하거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제4357324호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 알리트렉세드는 예를 들어 아스트라제네카 피엘씨(AstraZeneca plc)로부터 상품명 토무텍스(Tomudex)로 입수하거나, 예를 들어 유럽 특허 명세서 제239632호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 페메트렉세드는 예를 들어 일라이 릴리 앤드 캄파니로부터 상품명 알림타(Alimta)로 입수하거나, 예를 들어 유럽 특허 명세서 제432677호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 메토티렉세이트는 예를 들어 레테를 레보라토리즈(Lederle Laboratories)로부터 상품명 메토티렉세이트-레테를(Methotrexate-Lederle)로 입수하거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제2512572호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 다른 항대사물질은 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 클라드리빈, 2'-데옥시코포르마이신 및 히드록시우레아를 포함한다.

[0774] **특정 실시양태:** 한 실시양태에서, 항대사성 화합물은 겐시타빈이다. 또 다른 실시양태에서, 항대사성 화합물은 5-플루오로우라실 또는 플루다라빈 이외의 다른 항대사성 화합물, 예를 들어 겐시타빈, 카페시타빈, 시타라빈, 알리트렉세드, 페메트렉세드 또는 메토티렉세이트와 같은 항대사성 화합물이다.

[0775] **약량학:** 항대사성 화합물은 상기 나타난 요인에 따라 달라지는 투여량으로 투여할 것이다. 특정 바람직한 항대사물질에 대한 투여량의 예는 하기 실시예의 방식으로 제시된다. 항종양 뉴클레오타이드에 대하여, 이들은 체표면적 제곱 미터 당 10 내지 2500 mg (mg/m^2), 예를 들어 700 내지 1500 mg/m^2 의 1일 투여량으로, 특히 5-FU의 경우에 200 내지 500 mg/m^2 의 투여량으로, 겐시타빈의 경우에 800 내지 1200 mg/m^2 의 투여량으로, 카페시타빈의 경우에 1000 내지 1200 mg/m^2 의 투여량으로, 시타라빈의 경우에 100 내지 200 mg/m^2 의 투여량으로, 및 플루다라빈의 경우에 10 내지 50 mg/m^2 의 투여량으로 유리하게 투여할 수 있다.

[0776] 하기 효소 억제제의 경우에, 가능한 투여량의 예가 제시된다. 따라서, 알리트렉세드는 약 3 mg/m^2 의 투여량으로 투여할 수 있고, 페메트렉세드는 500 mg/m^2 의 투여량으로 투여할 수 있고, 메토티렉세이트는 30 내지 40 mg/m^2 의 투여량으로 투여할 수 있다.

[0777] 상기 나타난 투여량은 일반적으로 치료 과정 당 1회, 2회 또는 그 이상 투여할 수 있으며, 이는 1회에 7일, 14일, 21일 또는 28일 반복할 수 있다.

[0778] 3. 빈카-알칼로이드

[0779] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 세포독성 화합물은 빈카 알칼로이드이다.

[0780] **정의:** 본원에서 사용되는 용어 "빈카 알칼로이드"는 본원에 기재되는 빈카 알칼로이드 화합물 또는 빈카 알칼로이드 화합물의 유사체 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)을 나타낸다.

[0781] **기술 배경:** 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 빈카 알칼로이드는 빈카 식물 (빈카 로세아(*Vinca rosea*))의 추출물이거나 이로부터 유도된다. 이들 화합물 중에서, 빈블라스틴 및 빈크리스틴은 백혈병, 림프종 및 고환암의 치료에 있어서 중요한 임상적 제제이며, 비노렐빈은 폐암 및 유방암에 대한 활성을 갖는다.

[0782] **생물학적 활성:** 본 발명의 조합물의 빈카 알칼로이드 화합물은 튜불린 표적 제제이며, 각종 암, 특히 백혈병, 림프종, 고환암, 폐암 및 유방암을 포함하는 암의 아군에 대해 활성을 갖는다.

[0783] **문제:** 빈카 알칼로이드는 독소 작용으로 손상을 입게 한다. 예를 들어, 빈블라스틴은 백혈구감소증을 야기시켜서, 7일 내지 10일 이내에 최저점에 이르게 하고, 약물 투여에 따라 그 이후 7일 이내에 회복되는 한편, 빈크리

스틴은 특정 신경 독성, 예를 들어 사지의 저린감 및 진전(trembling), 심부 건반사의 상실 및 사지 근조직 원위부의 무력감을 나타냈다. 비노렐빈은 과립백혈구감소증 형태의 특정 독성을 가지나 단지 중등도의 혈소판감소증 및 다른 빈카 알칼로이드보다 더 적은 세포독성을 갖는다. 따라서, 종양 성장에 대한 항종양성 빈카 알칼로이드의 억제 효능을 증가시키고, 환자에게 유해한 독성 부작용의 가능성을 감소시키기 위해 항종양성 빈카 알칼로이드의 더 적은 투여량을 사용하기 위한 방법을 제공할 필요가 있다.

[0784] 선호: 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 항종양성 빈카 알칼로이드는 빈데신, 빈베시르, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함한다. 본 발명에 따라 사용하기에 특히 바람직한 항종양성 빈카 알칼로이드는 상기 언급된 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함한다. 빈블라스틴은 예를 들어 일라이 릴리 앤드 캄파니로부터 상품명 벨반(Velban)으로 주사용 술페이트 염으로서 입수하고, 예를 들어 독일 특허 명세서 제2124023호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 빈크리스틴은 예를 들어 일라이 릴리 앤드 캄파니로부터 상품명 온코빈(Oncovin)으로 주사용 술페이트 염으로서 입수하고, 예를 들어 상기의 독일 특허 명세서 제2124023호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 빈크리스틴은 또한 상품명 온코-TCS(Onco-TCS)로 리포솜 제제로서 입수한다. 비노렐빈은 예를 들어 글락소 웰컴(Glaxo Wellcome)으로부터 상품명 나벨빈(Navelbine)으로 주사용 타르트레이트 염으로서 입수하고, 예를 들어 상기의 U.S. 특허 명세서 제 4307100호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 다른 항종양성 빈카 알칼로이드는 통상적인 방식으로, 예를 들어 비노블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈에 대해 상기 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 또 다른 바람직한 빈카 알칼로이드는 빈데신이다. 빈데신은 이량체성 카파란투스 알칼로이드 빈블라스틴의 합성 유도체이며, 이는 릴리로부터 상품명 엘디신(Eldisine) 및 시노기로부터 상품명 필데신(Fildesin)으로 입수한다. 빈데신의 합성에 대한 상술은 릴리 특허 DE2415980 (1974) 및 문헌 [C. J. Burnett et al., J. Med. Chem. 21, 88 (1978)]에 기재되어 있다.

[0785] 특정 실시양태: 한 실시양태에서, 빈카 알칼로이드 화합물은 비노블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 빈카 알칼로이드 화합물은 비노블라스틴이다.

[0786] 약량학: 항종양성 빈카 알칼로이드는 체표면적 제곱 미터 당 2 내지 30 mg (mg/m^2)의 투여량으로, 특히 빈블라스틴의 경우에 치료 과정 당 약 3 내지 12 mg/m^2 의 투여량으로, 빈크리스틴의 경우에 치료 과정 당 약 1 내지 2 mg/m^2 의 투여량으로, 비노렐빈의 경우에 치료 과정 당 약 10 내지 30 mg/m^2 의 투여량으로 유리하게 투여할 수 있다. 이들 투여량은 예를 들어 치료 과정 당 1회, 2회 또는 그 이상 투여할 수 있으며, 이는 1회에 1일, 14일, 21일 또는 28일 반복할 수 있다.

[0787] 4. 탁산

[0788] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 세포독성 화합물은 탁산이다.

[0789] 정의: 본원에서 사용되는 용어 "탁산 화합물"은 본원에 기재되는 탁산 화합물 또는 탁산 화합물의 유사체, 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)을 나타낸다.

[0790] 기술 배경: 탁산은 탁산 고리계를 갖는 화합물 부류이며, 특정 종의 주목 (탁수스(Taxus))으로부터의 추출물을 나타내거나 이로부터 유도된다. 이들 화합물은 종양 세포 성장에 대한 활성을 갖는 것으로 밝혀져 있으며, 상기 부류의 특정 화합물은 각종 암의 치료를 위한 임상에 사용되어 왔다. 이와 같이, 파클리탁셀은 주목 나무, 즉 탁수스 브레비폴리아(*Taxus brevifolia*)의 수피로부터 단리된 디테르펜이며, 주목 잎 및 작은 가지로부터 수득하는 전구체인 10-아세틸바크틴으로부터의 부분 합성에 의해 또는 전체 합성에 의해 제조할 수 있으며, 문헌 [Holton et al, J. Am. Chem. Soc. 116: 1597-1601 (1994)] 및 [Nicholau et al, Nature 367:630 (1994)]을 참조한다. 파클리탁셀은 항신생물 활성을 나타내며, 보다 최근에는 그의 항종양 활성이 미세관 중합의 촉진에 기인함을 확립하였다 (문헌 [Kumar N.J., Biol. Chem. 256: 1035-1041 (1981); Rowinsky et al, J. Natl. Cancer Inst. 82: 1247-1259 (1990); and Schiff et al, Nature 277: 655-667 (1979)]). 파클리탁셀은 현재 임상 시험에서 수가지 인간 종양에서 효능이 입증되어 있다 (문헌 [McGuire et al, Ann. Int. Med., 111:273-279 (1989)]; [Holmes et al, J. Natl. Cancer Inst. 83: 1797-1805 (1991)]; [Kohn et al J. Natl. Cancer Inst. 86: 18-24 (1994)]; 및 [Kohn et al, American Society for Clinical Oncology, 12 (1993)]). 파클리탁셀은 예를 들어 난소암 및 또한 유방암의 치료에 사용한다.

- [0791] 임상에 사용하는 또 다른 타산 화합물은 진행성 유방암 치료에 특정 효능을 갖는 것으로 나타나 있는 도세탁셀이다. 도세탁셀은 파클리탁셀보다 부형제 시스템 중에서 더 우수한 용해도를 나타내며, 따라서 편리하게 되어 제약 조성물 중에서 취급하여 사용할 수 있다.
- [0792] 생물학적 활성: 본 발명의 조합물의 타산 화합물은 튜블린 표적 제제이며, 각종 암에 대해 활성을 갖는다.
- [0793] 문제: 타산의 임상 용도는 이의 사용과 관련된 부작용을 견딜 수 없는 다수의 환자에게 좁은 치료 지수를 나타냈다. 종양 성장에 대한 타산 화합물의 억제 효능을 증가시키고, 또한 환자에게 유해한 독성 부작용의 가능성을 감소시키기 위해 타산 화합물의 더 적은 투여량을 사용하기 위한 방법을 제공할 필요가 있다.
- [0794] 선호: 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 타산 화합물은 본원에 언급된 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 포함한다. 파클리탁셀은 예를 들어 브리스톨 마이어스 스쿼브(Bristol Myers Squibb)로부터 상품명 탁솔(Taxol)로 입수하고, 도세탁셀은 론-폴렌크 로레어로부터 상품명 탁소테레(Taxotere)로 입수할 수 있다. 두 화합물 및 다른 타산 화합물은 통상적인 방식으로, 예를 들어 EP 253738, EP 253739 및 WO 92/09589에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.
- [0795] 특정 실시양태: 한 실시양태에서, 타산 화합물은 파클리탁셀이다. 또 다른 실시양태에서, 타산 화합물은 도세탁셀이다.
- [0796] 약량학: 타산 화합물은 체표면적 제곱 미터 당 50 내지 400 mg (mg/m^2), 예를 들어 75 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 파클리탁셀의 경우에 치료 과정 당 약 175 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로, 도세탁셀의 경우에 치료 과정 당 약 75 내지 150 mg/m^2 의 투여량으로 유리하게 투여한다. 이들 투여량은 예를 들어 치료 과정 당 1회, 2회 또는 그 이상 투여할 수 있으며, 이는 1회에 7일, 14일, 21일 또는 28일 반복할 수 있다.
- [0797] 5. 백금 화합물
- [0798] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 세포독성 화합물은 백금 화합물이다.
- [0799] 정의: 본원에서 사용되는 용어 "백금 화합물"은 본원에 기재되는 백금 화합물의 이온 및 유사체 형태의 백금, 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)로 제공되는, 백금 배위 화합물을 비롯한 임의의 종양 세포 성장 억제 백금 화합물을 나타낸다.
- [0800] 기술 배경: 암의 화학요법적 치료에 있어서, 시스플라틴 (시스-디아미노디클로로백금 (II))은 각종 인간 고형 악성 종양, 예를 들어 고환암, 난소암, 두부암, 경부암, 방광암, 식도암 및 폐암의 치료에 다년간 성공적으로 사용되었다.
- [0801] 보다 최근에는, 다른 디아미노-백금 착물, 예를 들어 카르보플라틴 (디아미노(1,1-시클로부탄-디카르복실레이트)백금 (II))은 또한 각종 인간 고형 악성 종양의 치료에서 화학요법제로서 효능을 나타내며, 카르보플라틴은 난소암의 치료에 승인되었다. 추가의 항종양성 백금 화합물은 옥살리플라틴 (L-OHP), 제3 세대 디아미노-시클로헥산 백금-기체 세포독성 약물이며, 이의 화학명은 (1,2-디아미노시클로헥산)옥살라토-백금 (II)이다. 옥살리플라틴은 예를 들어 전이성 결장직장암의 치료용으로 시스플라틴과 비교하여 직장 독성의 결핍 및 암의 전임상적 모델에서의 높은 효능에 기초하여 사용한다.
- [0802] 생물학적 활성: 본 발명의 조합물의 백금 화합물은 각종 암, 특히 고형 악성 종양 (예를 들어 고환암, 난소암, 전이성 결장직장암, 두부암, 경부암, 방광암, 식도암 및 폐암)을 포함한 암의 아군에 대해 활성을 갖는다.
- [0803] 문제: 시스플라틴 및 다른 백금 화합물이 인간에서 화학요법제로서 광범위하게 사용되지만, 이들은 모든 환자 또는 모든 유형의 종양에 대해 치료적으로 효과적이지 않다. 더욱이, 이러한 화합물은 독성 문제, 예컨대 신장 손상을 야기시킬 수 있는 상대적으로 높은 투여량으로 투여할 필요가 있다. 또한, 특히 시스플라틴에 대해, 상기 화합물은 환자에서 다양한 정도의 구역 및 구토를 야기시킬 뿐만 아니라, 백혈구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증을 야기시킨다. 따라서, 효능을 증가시키고, 또한 환자에게 유해한 독성 부작용의 가능성을 감소시키기 위해 더 적은 투여량을 사용하기 위한 방법을 제공할 필요가 있다.
- [0804] 선호: 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 백금 화합물은 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다. 다른 백금 화합물은 클로로(디에틸렌디아미노)-백금 (II) 클로라이드; 디클로로(에틸렌디아미노)-백금

(II); 스피로플라틴; 이프로플라틴; 디아미노(2-에틸말로네이트)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)말로네이트백금 (II); (4-카르복시프탈로)-(1,2-디아미노시클로헥산)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)-(이소시트레이토)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)-시스-(피루베이트)백금 (II); 오나플라틴; 및 테트라플라틴을 포함한다. 시스플라틴은 예를 들어 물, 멸균 염수 또는 다른 적합한 비히클과의 구성물을 위한 분말로서 브리스톨-마이어스 스퀴브 코포레이션으로부터 상품명 플라티놀(Platinol)로 입수한다. 시스플라틴은 또한 예를 들어 문헌 [G. B. Kauffman and D. O. Cowan, Inorg. Synth. 7, 239 (1963)]에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 카르보플라틴은 브리스톨-마이어스 스퀴브 코포레이션으로부터 상품명 파라플라틴(Paraplatin)으로 입수하거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제4140707호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 옥살리플라틴은 사노피-신텔라보 인크(Sanofi-Synthelabo Inc)로부터 상품명 엘록사틴(Eloxatin)으로 입수하거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제4169846호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 다른 백금 화합물 및 그의 제약 조성물은 입수할 수 있고/있거나 통상적인 기술에 의해 제조할 수 있다.

[0805] **특정 실시양태:** 한 실시양태에서, 백금 화합물은 클로로(디에틸렌디아미노)-백금 (II) 클로라이드; 디클로로(에틸렌디아미노)-백금 (II); 스피로플라틴; 이프로플라틴; 디아미노(2-에틸말로네이트)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)말로네이트백금 (II); (4-카르복시프탈로)-(1,2-디아미노시클로헥산)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)-(이소시트레이토)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)-시스-(피루베이트)백금 (II); 오나플라틴; 테트라플라틴, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 백금 화합물은 시스플라틴 이외의 백금 화합물, 예를 들어 클로로(디에틸렌디아미노)-백금 (II) 클로라이드; 디클로로(에틸렌디아미노)-백금 (II); 스피로플라틴; 이프로플라틴; 디아미노(2-에틸말로네이트)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)말로네이트백금 (II); (4-카르복시프탈로)-(1,2-디아미노시클로헥산)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)-(이소시트레이토)백금 (II); (1,2-디아미노시클로헥산)-시스-(피루베이트)백금 (II); 오나플라틴; 테트라플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴과 같은 백금 화합물이고, 바람직하게는 카르보플라틴 및 옥살리플라틴으로부터 선택된다.

[0806] **약량학:** 백금 배위 화합물은 체표면적 제곱 미터 당 1 내지 500 mg (mg/m^2), 예를 들어 50 내지 400 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 시스플라틴의 경우에 약 75 mg/m^2 의 투여량으로, 카르보플라틴의 경우에 약 300 mg/m^2 으로, 및 옥살리플라틴의 경우에 약 50-100 mg/m^2 으로 유리하게 투여한다. 이들 투여량은 예를 들어 치료 과정 당 1회, 2회 또는 그 이상 투여할 수 있으며, 이는 예를 들어 1회에 7일, 14일, 21일 또는 28일 반복할 수 있다.

[0807] 6. 토포이소머라제 2 억제제

[0808] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 세포독성 화합물은 토포이소머라제 2 억제제이다.

[0809] **정의:** 본원에서 사용되는 용어 "토포이소머라제 2 억제제"는 상기된 토포이소머라제 2 억제제 또는 토포이소머라제 2 억제제의 유사체 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)을 나타낸다.

[0810] **기술 배경:** 항암 약물의 중요한 부류는, 이중-가닥 손상을 생성시켜 DNA 전사 및 번역 동안에 스트레스 축적을 해소시키는 효소 토포이소머라제 2의 억제제이다. 따라서, 상기 효소의 기능을 억제하는 화합물은 세포독성이며, 항암제로서 유용하다.

[0811] 토포이소머라제 2 억제제 중에서, 개발되어 암 화학요법에 사용되는 것은 포도필로톡신이다. 이들 약물은 DNA 토포이소머라제 2와 상호작용에 의한 DNA 가닥 손상의 유도 또는 유리 라디칼의 형성에 관련되는 작용 메커니즘에 의해 작용한다. 맨드레이크 식물로부터 추출된 포도필로톡신은 모 화합물이고, 이로부터 2개의 글리코시드가 개발되며, 소아 백혈병, 폐의 소세포 암종, 고환 종양, 호지킨병 및 거대 세포 림프종을 비롯한 몇가지의 인간 신생물에서 충분한 치료 활성을 나타낸다. 이들 유도체는 에토포시드 (VP-16) (이의 화학명은 4'-데메틸에피포도필로톡신 9-[4,6-O-(R)-에틸리덴-β-D-글루코피라노시드]임), 및 테니포시드 (VM-26) (이의 화학명은 4'-데메틸에피포도필로톡신 9-[4,6-O-(R)-2-테닐리덴-β-D-글루코피라노시드]임)이다.

[0812] 그러나, 에토포시드 및 테니포시드 둘다는 특정 독성 부작용, 특히 골수억제를 겪는다. 토포이소머라제 2 억제제의 또 다른 중요한 부류는 안트라시클린 유도체이고, 이는 중요한 항종양제이며, 진균 스트렙토마이세스 퓨티

쿠스 변종 카에시우스(*Streptomyces peucius* var. *caesius*)로부터 수득되고, 독특한 당이면서 글리코시드 연결에 의해 부착된 다우노사민을 함유한 테트라시클린 고리 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 항생제 및 그의 유도체를 포함한다. 이들 화합물 중에서, 가장 광범위하게 사용되는 것은 다우노루비신 (이의 화학명은 7-(3-아미노-2,3,6-트리데옥시-L-리소헥소실옥시)-9-아세틸-7,8,9,10-테트라히드로-6,9,11-트리히드록시-4-메톡시-5,12-나프타세네디온임), 독소루비신 (이의 화학명은 10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-리소헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-8-(히드록시아세틸)-1-메톡시-5,12-나프타세네디온임), 및 이라루비신 (이의 화학명은 9-아세틸-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-리소헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,9,11-트리히드록시-5,12-나프타세네디온임)을 포함한다.

[0813] 다우노루비신 및 이라루비신은 급성 백혈병의 치료에 우선적으로 사용되는 반면, 독소루비신은 각종 고형 종양, 특히 유방암을 포함하는 인간 신생물에 대해 광범위한 활성을 나타낸다. 안트라시클린 유도체 중에서, 암 화학요법에 유용한 것은 에피루비신이다. 에피루비신 (이의 화학명은 (8S-시스)-10-[(3-아미노-2,3,6-트리데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실)옥시]-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-8-(히드록시아세틸)-1-메톡시-5,12-나프타세네디온임)은, 간에서 유리된 디포스페이트-글루쿠로노실 트랜스퍼라제에 의한 글루쿠로니드화에 관련되는 이화작용 경로를 갖는 독소루비신 유도체 (독소루비신의 것과는 다름)이며, 이는 그의 더 짧은 반감기 및 감소된 심독성으로 설명된다. 상기 화합물은 자궁경부암, 자궁내막암, 진행성 유방암 및 방광 암종을 비롯한 각종 암의 치료에 사용되나 골수 억제 및 심독성의 부작용을 겪는다. 후자의 부작용은, 일반적으로 더 높은 투여량에서 중증의 심근병증을 나타내며 화합물을 투여할 수 있는 투여량이 제한되는 안트라시클린 유도체에서 전형적이다. 추가 유형의 토포이소머라제 2 억제제는 미톡산트론 (이의 화학명은 1,4-디히드록시-5,8-비스[[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에틸]아미노]-9,10-안트라세네디온임)이 대표적이며, 다발성 경화증, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 및 유방, 전립선 및 간 종양의 치료에 사용한다. 다른 토포이소머라제 2 억제제는 로속산트론 및 악티노마이신 D를 포함한다.

[0814] 미톡산트론의 투여로 인한 부작용은 골수억제, 구역, 구토, 구내염, 탈모증을 포함하나 안트라시클린보다 덜 심독성이다.

[0815] **생물학적 활성:** 본 발명의 조합물의 토포이소머라제 2 억제제는 상기된 각종 암에 대해 활성을 갖는다. 특히, 이들은 백혈병 (예를 들어, 급성 백혈병), 소세포 폐 암종, 고환 종양, 호지킨병, 거대 세포 림프종, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암, 진행성 유방암 및 방광 암종을 포함하는 암의 아군에 대해 활성을 갖는다.

[0816] **문제:** 상기 부류의 세포독성 화합물은 상기 언급된 부작용과 연관이 있다. 따라서, 환자에게 유해한 독성 부작용의 가능성을 감소시키기 위해 더 적은 투여량을 사용하기 위한 방법을 제공할 필요가 있다.

[0817] **선호:** 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 토포이소머라제 2 억제제 화합물은 본원에서 정의되는 안트라시클린 유도체, 미톡산트론 및 포도필로톡신 유도체를 포함한다.

[0818] 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 항종양 안트라시클린 유도체는 상기 언급된 다우노루비신, 독소루비신, 이라루비신 및 에피루비신을 포함한다. 다우노루비신은 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서 베드포드 레보라토리즈로(Bedford Laboratories)부터 상품명 세루비딘(Cerubidine)으로 입수할 수 있거나, 또는 예를 U.S. 특허 명세서 제4020270호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 독소루비신은 예를 들어 파마시아 앤드 업존 캄파니로부터 상품명 아드리아마이신(Adriamycin)으로 입수할 수 있거나, 또는 예를 U.S. 특허 명세서 제3803124호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 독소루비신 유도체는 PEG화 독소루비신 히드로클로라이드 및 리포솜-캡슐화 독소루비신 시트레이트를 포함한다. PEG화 독소루비신 히드로클로라이드는 셰링-플로워 파마슈티칼즈로부터 상품명 카에일릭스(Caelyx)로 입수할 수 있고; 리포솜-캡슐화 독소루비신 시트레이트는 예를 들어 엘란 코퍼레이션(Elan Corporation)으로부터 상품명 미오세트(마이요cet)로 입수할 수 있다. 이다루비신은 예를 들어 히드로클로라이드 염으로서 파마시아 앤드 업존으로부터 상품명 이다마이신(Idamycin)으로 입수할 수 있거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제4046878호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 에피루비신은 예를 들어 파마시아 앤드 업존 캄파니로부터 상품명 파모루비신(Pharmorubicin)으로 입수할 수 있거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제4058519호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 미톡산트론은 예를 들어 오에스아이 파마슈티칼즈(OSI Pharmaceuticals)로부터 상품명 노반트론(제vantrone)으로 입수할 수 있거나, 예를 들어 U.S. 특허 명세서 제4197249호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0819] 다른 항종양 안트라시클린 유도체는 통상적인 방식으로, 예를 들어 특정 안트라시클린 유도체에 대해 기재된 방법에 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

- [0820] 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 항종양 포도필로톡신 유도체는 상기 언급된 에토포시드 및 테니포시드를 포함한다. 에토포시드는 예를 들어 브리스톨-마이어스 스쿼브 캄파니로부터 상품명 베페시드(VePesid)로 입수할 수 있거나, 예를 들어 유럽 특허 명세서 제111058호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 테니포시드는 예를 들어 브리스톨-마이어스 스쿼브 캄파니로부터 상품명 부문(Vumon)으로 입수할 수 있거나, 예를 들어 PCT 특허 명세서 제WO 93/02094호에 기재된 바와 같이 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 다른 항종양 포도필로톡신 유도체는 통상적인 방식으로, 예를 들어 에토포시드 및 테니포시드에 대해 상기된 방법에 유사한 방법으로 제조할 수 있다.
- [0821] 특정 실시양태: 한 실시양태에서, 토포이소머라제 2 억제제는 안트라시클린 유도체, 미톡산트론 또는 포도필로톡신 유도체이다. 또 다른 실시양태에서, 토포이소머라제 2 억제제는 다우노루비신, 독소루비신, 이라루비신 및 에피루비신으로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, 토포이소머라제 2 억제제는 에토포시드 및 테니포시드로부터 선택된다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 토포이소머라제 2 억제제는 에토포시드이다. 또 다른 실시양태에서, 토포이소머라제 2 억제제는 독소루비신 이외의 안트라시클린 유도체, 예를 들어 다우노루비신, 이라루비신 및 에피루비신과 같은 토포이소머라제 2 억제제이다.
- [0822] 약량학: 항종양 안트라시클린 유도체는 체표면적 제곱 미터 당 10 내지 150 mg (mg/m^2), 예를 들어 15 내지 60 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 독소루비신의 경우에 약 40 내지 75 mg/m^2 의 투여량으로, 다우노루비신의 경우에 약 25 내지 45 mg/m^2 의 투여량으로, 이라루비신의 경우에 약 10 내지 15 mg/m^2 의 투여량으로 및 에피루비신의 경우에 약 100 내지 120 mg/m^2 의 투여량으로 유리하게 투여한다.
- [0823] 미톡산트론은 짧은 정맥내 투여 약 1회에 21일로서 약 12 내지 14 mg/m^2 의 투여량으로 유리하게 투여한다.
- [0824] 항종양 포도필로톡신 유도체는 체표면적 30 내지 300 mg/m^2 , 예를 들어 50 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 에토포시드의 경우에 약 35 내지 100 mg/m^2 의 투여량으로, 및 테니포시드의 경우에 약 50 내지 250 mg/m^2 로 유리하게 투여한다.
- [0825] 상기 나타난 이들 투여량은 일반적으로 예를 들어 치료 과정 당 1회, 2회 또는 그 이상으로 투여할 수 있으며, 이는 1회에 7일, 14일, 21일 또는 28일 반복할 수 있다.
- [0826] 항생제 블레오마이신은 또한 본 발명에 따른 안실라리 화합물로서 세포독성제로 사용할 수 있다.
- [0827] 7. 신호전달 억제제
- [0828] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 조합물은 신호전달 억제제를 포함한다.
- [0829] 정의: 본원에서 사용되는 용어 "신호전달 억제제"는 본원에 기재되는 신호전달 억제제 또는 신호전달 억제제의 유사체, 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)을 나타낸다.
- [0830] 기술 배경: 악성 종양은 조절되지 않는 세포 증식의 산물이다. 세포 성장은 성장-촉진 및 성장-억제 인자간의 정교한 균형에 의해 조절된다. 정상 조직에서, 이들 인자의 생성 및 활성은 조절 및 조정 방식으로 분화된 세포 성장을 초래하며, 이들은 기관의 정상 통합 및 기능을 유지한다. 악성 세포는 이러한 조절을 교묘히 빠져나갔으며; 자연적 균형이 (다양한 메카니즘을 통해) 교란되어 조정되지 않는 비정상적인 세포 성장이 일어난다.
- [0831] 성장에 대한 하나의 추진요인은 표피 성장 인자 (EGF)이며, EGF (EGFR)의 수용체는 폐, 유방, 전립선, 결장, 난소, 두부 및 경부 종양을 비롯한 다수의 인간 고형 종양의 발병 및 진행과 연관된다. EGFR는 4가지 수용체 (즉 EGFR (HER1 또는 ErbB1), ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3) 및 ErbB4 (HER4)) 중 한 종의 일원이다. 이들 수용체는 세포막에 존재하는 거대 단백질이며, 이들 각각은 특정 외부 리간드 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 티로신 키나제 효소 활성을 갖는 내부 도메인을 갖는다. EGF가 EGFR에 부착되는 경우에, 이는 티로신 키나제를 활성화시켜서, 세포를 성장시키고 배가시키는 반응을 유발시킨다. EGFR은 다수 유형의 암 세포의 표면 상에 비정상적으로 고수준으로 발현되었으며, 암 세포는 EGF의 존재하에서 과도하게 분할할 수 있다. 따라서, EGFR 활성의 억제는 암 치료에 있어서 화학요법 연구를 위해 표적이 되어 왔다. 이러한 억제는 예를 들어 항체 사용에 의해, 또는 활성화된 수용체와 결합되는 티로신 키나제를 억제함으로써 세포 표면 상의 표적 EGFR의 직접 방해

에 의해 초래된다.

- [0832] EGFR를 표적하는 항체의 예는 모노클로날 항체 트라스투주마브 및 세툽시마브이다. 원발성 유방 암종에서 인간 표피 성장 인자 수용체 2 단백질 (HER 2)의 증폭은 특정 환자에 대한 불량한 예후와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 트라스투주마브는 고도로 정제된 재조합 DNA-유래 인간화 모노클로날 IgG1 카파 항체이며, 이는 HER2 수용체의 세포외 도메인과 고도의 친화성 및 특이성으로 결합한다. 시험관내 및 생체내 전임상 연구는 트라스투주마브 단독, 또는 파클리탁셀 또는 카르보플라틴과의 병용 투여는 HER2 유전자 산물을 과발현하는 유방 종양-유래 세포주의 성장을 충분히 억제함을 보여줬다. 임상 연구에서, 트라스투주마브는 유방암 치료에 임상적 활성을 갖는 것으로 나타났다. 트라스투주마브의 가장 통상적인 부작용은 열 및 오한, 동통, 무력증, 구역, 구토, 설사, 두통, 호흡곤란, 비염 및 불면증이다. 트라스투주마브는 1회 이상의 화학요법 치료를 하고 있는 환자에서 HER2 단백질의 과-발현과 관련되는 전이성 유방암의 치료를 위해 승인되었다.
- [0833] 세툽시마브는 이로테칸-난치성 결장직장암의 치료에 사용되어 왔다. 이는 또한 각종 다른 암, 예를 들어 두부암, 경부암, 전이성 췌장 암종 및 비-소세포 폐암의 치료에 사용하기 위해 단일 제제와 다른 제제의 조합물 둘다로 평가되어 왔다. 세툽시마브의 투여는 중증의 부작용을 야기시킬 수 있으며, 상기 부작용은 호흡 곤란 및 저혈압을 포함할 수 있다.
- [0834] EGFR 티로신 키나제 활성을 표적으로 하는 제제의 예는 티로신 키나제 억제제 게피티니브 및 에를로티니브를 포함한다. 게피티니브 (이의 화학명은 4-(3-클로로-4-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린임)는 비-소세포 폐암의 치료에 사용되며, EGF 수용체를 과발현하는 다른 고형 종양, 예컨대 유방암, 결장직장암을 위해 개발 중에 있다. 게피티니브를 복용하는 환자는 폐 내에서 염증을 일으키는 간질성 폐 질환이 발병될 수 있음이 발견되었다. 안구 자극이 또한 게피티니브를 복용하는 환자에서 관찰되었다. 에를로티니브 (이의 화학명은 N-(3-에틸닐-페닐)-6,7-비스(2-메톡시톡에시)-4-퀴나졸린임)는 비-소세포 폐암의 치료에 사용되며, 각종 다른 고형 종양, 예컨대 췌장암, 가장 통상적인 부작용, 예컨대 발진, 식욕 부진 및 피로; 보다 중증의 부작용 (간질성 폐 질환인 것으로 보고되었음)의 치료를 위해 개발 중에 있다.
- [0835] 항암 연구를 위한 표적으로서 주목을 받고 있는 또 다른 성장 인자는 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF)이다. VEGF는 세포 표면 수용체 족과 결합하여 작용하며, 상처 치유, 망막병증, 건선, 염증성 장애, 종양 성장 및 전이를 포함하는 혈관신생 과정 동안의 혈관형성의 핵심 조절자이다. 연구는 VEGF의 과발현이 인간 악성 질환의 침윤 및 전이에 강하게 관련됨을 나타냈다.
- [0836] VEGF/VEGF 수용체 시스템을 표적으로 하는 항체의 예로는, 성장 인자 VEGF에 결합하여 억제하는 재조합 인간화 모노클로날 IgG1 항체인 모노클로날 항체 베바시주마브가 있다. 베바시주마브는, 예를 들어 5-플루오로우라실과 병용하여 결장직장암의 치료에 사용된다. 베바시주마브는 또한 다른 고형 종양, 예컨대 전이성 유방암, 전이성 비-소세포 폐암 및 신장 세포 암종의 잠재적 치료제로서 개발 중에 있다. 베바시주마브와 관련되는 가장 중증의 유해 사건은 위장관 천공, 고혈압성 발증, 신 증후군 및 울혈성 심부전을 포함한다. 개발 중에 있는, 상기 성장 인자에 의해 개시되는 신호 전달 캐스케이드에서 다른 지점에서의 VEGF의 작용을 표적으로 하는 다른 치료제는 수겐/화이자(Sugen/Pfizer)에서 상품명 수텐트(Sutent)로 판매하고 있으며, VEGF 수용체의 키나제 활성을 억제하는 수니티니브를 포함한다. 수텐트는 위장관 종양의 제3기 시험에서 효능이 입증되었다.
- [0837] 종양 발생에 있어서 중요한 또 다른 성장 인자는, 세포 표면 티로신 키나제 수용체 (PDGFR)를 통해 신호를 전달하며, 성장, 증식 및 분화를 비롯한 다양한 세포 기능을 자극하는 켈티드 성장 인자 족을 포함하는 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF)이다. 교모세포종 및 전립선 암종을 포함하는 다수의 상이한 고형 종양에서 PDGF 발현이 입증되었다. 티로신 키나제 억제제 이마티니브 메실레이트 (이의 화학명은 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-일피리디닐]아미노]-페닐]벤즈아미드 메탄술포네이트임)는 Bcr-Abl 종양단백질 및 세포 표면 티로신 키나제 수용체 c-Kit의 활성을 차단하며, 이에 따라 만성 골수성 백혈병 및 위장관 기질 종양에 대한 치료제로서 승인되었다. 이마티니브 메실레이트는 또한 PDGFR 키나제의 유능한 억제제이며, PDGFR의 활성화 돌연변이의 상기 질환에서의 증거를 기초로 하여 만성 골수단구성 백혈병 및 다형성 교모세포종의 치료에 대해 현재 평가되고 있다. 가장 빈번하게 보고되는 약물-관련 유해 사건은 부종, 구역, 구토, 경련 및 근골격 동통이었다.
- [0838] 암 화학요법에 대한 추가의 성장 인자 표적은, 세포 성장을 유발시키는 신호 전달 경로의 핵심 효소인 Raf의 억제제이다. 상기 경로의 비정상적인 활성화는 흑색종 3분의 2를 비롯한 다수 암의 발병에 있어 통상적인 인자이다. Raf 키나제의 작용을 차단함으로써, 이들 종양의 진행을 역전하는 것이 가능할 수 있다. 이러한 억제제 중 하나는 소라페니브 (BAY 43-9006)이며, 이의 화학명은 4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우

레이도)페녹시)-N2-메틸피리딘-2-카르복스아미드 이다. 소라페니브는 세포 증식을 억제하는 Raf 신호전달 경로, 및 종양 혈관신생을 억제하는 VEGFR/PDGFR 신호전달 캐스케이드 둘다를 표적으로 한다. Raf 키나제는 Ras 경로에 특이적인 효소이다. Ras 유전자의 돌연변이는, 90 퍼센트의 췌장암, 50 퍼센트의 결장암 및 30 퍼센트의 비-소세포 폐암을 포함하는 약 20 퍼센트의 모든 인간 암에서 발생한다. 소라페니브는 간암 및 신장암을 비롯한 다수의 암의 치료를 위해 조사하고 있다. 소라페니브의 가장 통상적인 부작용은 동통, 종창, 손 및/또는 발의 발적, 및 또한 발진, 피로 및 설사이다.

- [0839] **생물학적 활성:** 본 발명의 조합물의 신호전달 억제제는 상기된 세포 신호전달 단백질의 특이적 억제제이며, 각종 암에 대해 활성에 대해 활성을 갖는다. 화학식 I의 화합물과 신호전달 억제제의 조합물은 다수 유형의 암의 치료 및 진단에 유용할 수 있다. 분자적으로 표적화된 제제, 예컨대 신호전달 억제제 (예를 들어, 이레싸 (Iressa), 아바스틴(Avastin), 헤르셉틴 또는 글리벡(Gleevec™)와의 조합물은, 적절한 분자 표적, 예컨대 EGF 수용체, VEGF 수용체, ErbB2, BCRab1, c-키트, PDGF를 발현하거나 이를 활성화하는 암에 관한 특정한 용도를 발견할 수 있다. 이러한 종양의 진단은 당업자에게 공지된 기술, 예컨대 본원에 기재되는 RTPCR 및 FISH를 이용하여 수행할 수 있다.
- [0840] **문제:** 종양 성장에 대한 신호전달 억제제의 억제 효능을 증가시키고, 환자에게 유해한 독성 부작용에 대한 가능성을 감소시키기 위해 신호전달 억제제의 더 적은 투여량을 사용하기 위한 방법을 제공할 필요가 있다.
- [0841] **신호:** 본 발명에 따라 사용하기에 바람직한 신호전달 억제제는 본원에 언급된 EGFR 표적화 항체, 예컨대 모노클로날 항체 트라스투주마브 및 세특시마브, EGFR 티로신 키나제 억제제, 예컨대 게피티니브 및 에를로티니브, VEGF 표적화 항체, 예컨대 베바시주마브, PDGFR 억제제, 예컨대 이마티니브 메실레이트 및 Raf 억제제, 예컨대 소라페니브를 포함한다.
- [0842] 바람직한 EGFR 표적화 항체는 모노클로날 항체 트라스투주마브 및 세특시마브를 포함한다. 트라스투주마브는 제넨테크 인크로부터 상품명 헤르셉틴(Herceptin)으로 입수할 수 있거나, U.S. 특허 명세서 제5821337호에 기재된 바와 같이 취득할 수 있다. 세특시마브는 브리스톨-마이어스 스쿼브 코포레이션으로부터 상품명 에르비투스(Erbix)로 입수할 수 있거나, PCT 특허 명세서 제WO 96/40210호에 기재된 바와 같이 취득할 수 있다.
- [0843] 바람직한 EGFR 티로신 키나제 억제제는 게피티니브 및 에를로티니브를 포함한다. 게피티니브는 아스트라제네카 피엘씨로부터 상품명 이레싸로 입수할 수 있거나, PCT 특허 명세서 제WO 96/33980호에 기재된 바와 같이 취득할 수 있다. 에를로티니브는 화이자 인크로부터 상품명 타르세바(Tarceva)로 입수할 수 있거나, PCT 특허 명세서 제WO 96/30347호에 기재된 바와 같이 취득할 수 있다.
- [0844] 바람직한 VEGF 표적화 항체는 베바시주마브이며, 이는 제넨테크 인크로부터 상품명 아바스틴으로 입수할 수 있거나, PCT 특허 명세서 제WO 94/10202호에 기재된 바와 같이 취득할 수 있다.
- [0845] 바람직한 PDGFR 억제제는 이마티니브 메실레이트이며, 이는 노파르티스 아게(Novartis AG)로부터 상품명 글리벡™(에이. 케이. 에이. 글리벡(a.k.a. Glivec®))으로 입수할 수 있거나, 유럽 특허 명세서 제564409호에 기재된 바와 같이 취득할 수 있다.
- [0846] 바람직한 Raf 억제제는 소라페니브이며, 바이엘 아게(Bayer AG)로부터 입수할 수 있거나, PCT 특허 명세서 제WO 00/42012호에 기재된 바와 같이 취득할 수 있다.
- [0847] **특정 실시양태:** 한 실시양태에서, 신호전달 억제제는 게피티니브 (이레싸)이다. 다른 실시양태에서, 신호전달 억제제는 트라스투주마브, 세특시마브, 게피티니브, 에를로티니브, 베바시주마브, 이마티니브 메실레이트 및 소라페니브로부터 선택된다.
- [0848] **약량학:** EGFR 항체의 경우에, 이들은 일반적으로 체표면적 제곱 미터 당 1 내지 500 mg (mg/m^2)의 투여량으로 투여하며, 트라스투주마브는 체표면적 제곱 미터 당 1 내지 5 mg, 특히 2 내지 4 mg/m^2 의 투여량으로 유리하게 투여하고; 세특시마브는 약 200 내지 400 mg/m^2 , 바람직하게는 약 250 mg/m^2 의 투여량으로 유리하게 투여한다.
- [0849] EGFR 티로신 키나제 억제제의 경우에, 이들은 일반적으로 100 내지 500 mg의 1일 경구 투여량으로, 예를 들어 게피티니브 약 250 mg의 투여량으로, 및 에를로티니브 약 150 mg의 투여량으로 투여한다.
- [0850] VEGF 모노클로날 항체 베바시주마브의 경우에, 이는 일반적으로 약 1 내지 10 mg/kg, 예를 들어 약 5 mg/kg의 투여량으로 투여한다.

- [0851] PDGF 억제제 이마티니브의 경우에, 이는 일반적으로 1일에 약 400 내지 800 mg, 바람직하게는 약 400 mg의 투여량으로 투여한다.
- [0852] Raf 억제제 소르페니브의 경우에, 이는 아직 평가 중에 있으나, 가능한 투여량은 1일에 약 800 mg이다.
- [0853] 이들 투여량은 예를 들어 치료 과정 당 1회, 2회 또는 그 이상 투여할 수 있으며, 이를 예를 들어 1회에 7일, 14일, 21일 또는 28일 반복할 수 있다.
- [0854] PKB 경로 억제제
- [0855] 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 신호전달 억제제의 또 다른 바람직한 부류는 PKB 경로 억제제이다. PKB 경로 억제제는 PKB의 활성화, 즉 키나제 자체의 활성을 억제하거나 하류 표적을 조정하여 증식 및 경로의 세포 생존 영향을 차단하는 제제이다. 경로의 표적 효소는 포스파티딜 이노시톨-3 키나제 (PI3K), PKB 자체, 라파마이신 (MTOR)의 포유동물 표적, PDK-1 및 p70 S6 키나제 및 포크헤드 전위를 포함한다.
- [0856] PI 3-키나제/PKB/PTEN 경로의 몇가지 성분은 종양형성에 관련된다. 성장 인자 수용체 티로신 키나제에 더하여, 인테그린-의존성 세포 부착 및 G-단백질 커플링된 수용체는 아답터 분자를 통해 직접 및 간접 둘다로 PI 3-키나제를 활성화시킨다. PTEN의 기능적 손실 (p53 이후 암에서 가장 통상적으로 돌연변이되는 종양-억제제 유전자), PI 3-키나제에서의 종양원성 돌연변이, PI 3-키나제의 증폭 및 PKB의 과발현은 다수 악성종양에서 확립되어 있다. 또한, 인슐린-유사 성장 인자 수용체의 자극에 의한 PI 3-키나제/PKB 경로를 통한 지속적인 신호전달은 표피 성장 인자 수용체 억제제에 내성 메카니즘이다.
- [0857] 인간 종양 범위 내에서 p110 α를 코딩하는 유전자에서의 비-랜덤 체세포 돌연변이의 회복은 돌연변이된 PI 3-키나제 효소 (문헌 [Samuels, et al., Science, 304 554, April 2004])에 대해 종양원성 역할을 제시한다. 이후에 p110 α의 돌연변이는 하기 인간 종양에서 검출되었다: 결장 (32%), 간세포 (36%) 및 자궁내막 및 투명 세포 암 (20%). p110 α는 이제 유방 종양 (25-40%)에서 가장 통상적으로 돌연변이된 유전자이다. 포크헤드 족 전위는 급성 백혈병에서 빈번하게 발생한다.
- [0858] 따라서, 상기 제제가 암 세포에서 증식을 억제하고 세포독성제에 대한 내성을 극복할 것으로 예측할 수 있기 때문에 PI 3-키나제/PKB/PTEN 경로는 암 약물 개발을 위해 매력적인 표적이다. PKB 경로 억제제의 예는 PI3K 억제제, 예컨대 세마포(Semaphore), SF1126 및 MTOR 억제제, 예컨대 라파마이신 유사체를 포함한다. 노파르티스사의 RAD 001 (에베롤리무스)는 화합물 라파마이신의 경구로 이용가능한 유도체이다. 상기 화합물은 신규 마크롤리드이며, 이는 면역억제제 및 항암제로 적용가능한 항증식성 약물로 개발 중에 있다. RAD001은 세포내 수용체 단백질인 FKBP-12에 대한 그의 고친화력을 통해 세포의 성장-인자 의존성 증식에 대한 활성이 있다. 이어서, 생성된 FKBP-12/RAD001 복합체는 mTOR과 결합하여 하류 신호전달 사건을 억제한다. 상기 화합물은 현재 매우 다양한 종양학 증상을 위해 임상 개발 중에 있다. 웨이스 파마슈티칼즈(Wyeth Pharmaceuticals)사의 CCI 779 (탐시롤레무스) 및 아리아드 파마슈티칼즈(Ariad Pharmaceuticals)사의 AP23573는 또한 라파마이신 유사체이다. 아리아드 파마슈티칼즈사의 AP23841 및 AP23573는 또한 mTOR을 표적으로 한다. 하버드(Harvard)의 칼모듈린 억제제는 포크헤드 전위 억제제이다. (문헌 [Nature Reviews Drug discovery, Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery; Bryan T. Hennessy, Debra L. Smith, Prahlad T. Ram, Yiling Lu and Gordon B. Mills; December 2005, Volume 4; pages 988-1004]).
- [0859] 본 발명의 조합물에 사용하기 위한 바람직한 PKB 경로 억제제는 하기에서 보다 상세하게 기재되는 PKB 억제제를 포함한다.
- [0860] 정의: 용어 "PKB 억제제"는, 단백질 키나제 B (PKB)를 억제하거나 조정하는 화합물 및 상기 기재된 바와 같은 그의 이온성, 염, 용매화물, 이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태 (바람직하게는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다 바람직하게는, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물)을 정의하는 것으로 본원에서 사용된다.
- [0861] 기술 배경: KRX-0401 (페리포신(Perifosine)/ NSC 639966)는, PKB 인산화 억제를 비롯한 신호 전달 경로를 표적으로 하며 세포막에서 우선적으로 작용하는 합성 치환된 헤테로시클릭 알킬포스포콜린이다. KRX-0401은 제1기 연구에서 잠재적인 경구용 항암 약물로서 평가되었다. 투여량 제한 독성은 구역, 구토 및 피로를 포함하였다. 위장관 독성은 고투여량에서 증가하였다. 난치성 육종의 제II기 시험이 계획되었다.
- [0862] API-2/TCN는 종양 세포의 PKB 신호전달 경로의 소분자 억제제이다. API-2/TCN의 제I기 및 제II기 임상 시험이 진행성 종양에 대해 수행되었다. API-2/TCN은 몇가지 부작용을 나타냈으며, 이는 간독성, 고트리글리세리드혈

증, 혈소판감소증 및 고혈당증을 포함한다. 고 투여량에서 중증의 부작용으로 인해 API-2/TCN는 임상에서 제한된다.

[0863] RX-0201는 고형 종양 치료용 AKT 단백질 키나제 억제제로서 개발 중에 있다. 2004년 7월의 제I기 시험은 진행성 또는 전이성 암을 갖는 환자에서 개시되었다. 이러한 데이터는 RX-0201이 Akt의 과발현을 억제하고, 뇌, 유방, 자궁경부, 간, 폐, 난소, 전립선 및 위 종양에서 암 성장을 억제하며, 매우 관용적임을 나타냈다. 2005년 3월에 미국 오르판 드럭 스테투스(US Orphan Drug status)가 몇가지의 고형 종양 유형에 대한 RX-0201에 주어졌다.

[0864] 엔자스타우린 HCl (LY317615)은 혈관신생을 억제하며, 항-혈관형성 활성에 기초하여 임상 개발을 진행하였다. 이는 선택성 PKC β 억제제로서 기재되어 있다. 이는 또한 직접적인 항종양 효과를 가지며, GSK3 β 인산화를 억제한다.

[0865] SR-13668는 시험관내 및 생체내 유방암 세포에서 포스포-AKT를 충분히 억제하는 경구로 활성적인 특이적 AKT 억제제인 것으로 주장하고 있다. 마우스의 생체내 평가에서, 항종양 활성에 필요한 것보다 10배 더 많은 투여량에서 어떠한 부작용도 나타나지 않았다.

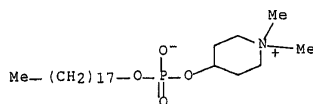
[0866] PX-316은 D-3-테옥시-포스포타이드-마이오-이노시톨이며, 이는 PKB의 PH 도메인에 결합하여 세포질에서 PKB를 트랩핑함으로써 그의 활성화를 막는다. 항-종양 활성은 초기 이중이식에서 보이며 관용적이다.

[0867] 2,3-디페닐퀴녹살린 코어 또는 5,6-디페닐피라진-2(1H)-온 코어를 기반으로 한 PKB의 알로스테리하고 선택적인 억제제가 개발되었다 (머크(Merck)).

[0868] KRX-0401: 유럽에서 수행된 제I기 주1회에 투여량 연구에서, 추천하는 제II기 투여량은 1주에 600 mg이었다. 미국에서 수행된 후속 연구는 더 높은 투여량이 투여량을 나누어서 4 내지 6시간 간격으로 투여하는 경우 매우 관용적임을 나타냈다. 또한, KRX-0401의 반감기가 100시간 범위로 매우 길었음을 나타냈다. 이는 상대적 비독성의 간헐적 투여 스케줄의 가능성이 매우 가능하게 하였다.

[0869] API-2의 제I기 시험은 5일 지속 주입 스케줄을 이용하여 수행되었다. 투여량 수준은 10 mg/m²/일 X 5일 내지 40 mg/m²/일 X 5일의 범위이다. 초기에, 과정을 3주에 1회 내지 4주에 1회로 반복하였다. 누적 독성이 나타나는 경우에는 과정간의 간격을 1회에 6주로 변경하였다. 제II기 연구를 위한 추천 스케줄은 6주에 1회 5일 동안 20 mg/m²/일이다. TCN-P의 제II기 시험은 5일 지속 주사 스케줄을 이용하여 자궁경부의 전이성 또는 재발성 편평 세포 암종에서 수행하였다. 개시 투여량은 35 mg/m² x 5일이며, 과정은 6주에 1회로 반복하였다.

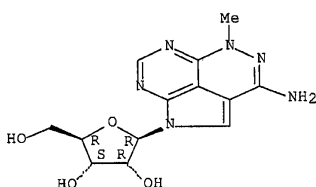
[0870] 추가 PKB 억제제는 케릭스 바이오파마슈티칼즈(Keryx Biopharmaceuticals)사의 페리포신(Perifosine)을 포함한다. 페리포신은 경구용 Akt 억제제이며, 이는 인간 종양 세포주에 특징적인 세포독성 효과를 미치며, 현재 주요 인간 암의 치료를 위해 몇가지의 제II기 시험에서 시험 중에 있다. KRX-0401 (페리포신/ NSC 639966)의 하기의 구조를 갖는다:



[0871]

[0872] 이는 아스테 메디카(Aste Medica) 특허 출원 DE4222910 또는 크세노포트(Xenoport) 특허 출원 US2003171303에 따라 제조할 수 있다.

[0873] API-2/TCN (트리시리빈(Triciribine))은 하기의 구조를 갖는다:

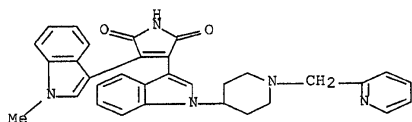


[0874]

[0875] 이는 보도르(Bodor) 특허 출원 W09200988 또는 리바팜(Ribapharm) 특허 출원 W02003061385에 따라 제조할 수

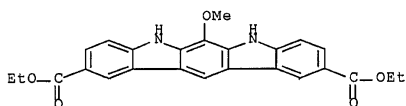
있다.

[0876] 엔자스타우린 히드로클로라이드는 하기의 구조를 갖는다:

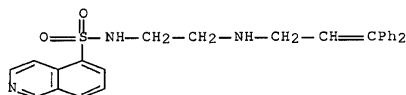


● HCl

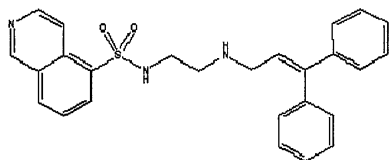
[0877]
 [0878] 이는 일라이 릴리 특허 출원 W02004006928에 따라 제조할 수 있다.
 [0879] SR 13668은 하기의 구조를 갖는다:



[0880]
 [0881] 이는 SRI 국제 특허 출원 US2004043965에 따라 제조할 수 있다.
 [0882] NL-71-101는 하기의 구조를 갖는다:



[0883]
 [0884] 이는 문헌 [Biochemistry (2002), 41(32), 10304-10314] 또는 펩토르(Peptor) 특허 출원 W02001091754에 따라 제조할 수 있다.
 [0885] 데벨로젠 (이전에는 펩토르)사는 암 [466579], [539004]의 잠재적인 치료용 단백질 키나제 B (PKB) 억제제인 NL-71-101을 연구하고 있다. 2003년 초에, 상기 화합물은 남을 최적화 [495463]하였다. 2004년 2월에, 상기 회사는 그의 단백질 키나제 B 프로그램 [523638]에 대한 특정 개발 권리에 외부인가를 주도록 추구하고 있었다.
 [0886] 2002년에, 데이타는 NL-71-101이 PKA, PKG 및 PKC 보다는 PKB의 활성을 각각 9, 36, 104 및 3.7 μ M의 IC50값으로 억제시킴을 나타내며서 공개되었다. NL-71-101은 PKB가 50 및 100 μ M의 농도에서 증폭되는 OVCAR-3 종양 세포 세포자멸사를 유도한다 [466579]. 상기 화합물은 하기의 구조를 갖는다:



[0887]
 [0888] **특정 실시양태:** 고려되는 실시양태는 항암제가 상기된 하나 이상의 특정 화합물로부터 선택된 PKB 억제제인 조합물을 포함한다.

[0889] **제약 제제**

[0890] 본 발명의 조합물 중의 활성 화합물이 임의의 수반 제약 부형제 또는 담체 없이 투여될 가능성이 있는 경우에, 조합물을 제약 조성물 형태 (예를 들어, 제제)로서 존재하는 것이 바람직하다. 이에 따라, 이들은 동시 또는 순차 투여를 위해 제제화될 수 있다.

[0891] 이들이 순차 투여용으로 의도되는 경우에, 이들은 전형적으로 동일한 유형 또는 상이한 유형일 수 있는 분리 조성물로 제제화될 수 있을 것이다. 따라서, 예를 들어, 조합물의 성분은 동일한 경로로 (예를 들어, 둘다가 경구 경로 또는 둘다가 주사에 의해) 전달하기 위해 제제화될 수 있거나, 이들은 상이한 경로로 (예를 들어, 하나는 경구 경로 및 다른 하나는 비경구 경로, 예컨대 정맥내, 주사 또는 주입에 의해) 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일

아미드 및 그의 염, 특히 산 부가염, 예컨대 메탄술폰산, 아세트산 및 염산 염을 보조 화합물과 순차적으로 (전에 또는 후에) 또는 동시에 투여한다. 바람직하게는 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 및 그의 염, 특히 산 부가염, 예컨대 메탄술폰산, 아세트산 및 염산 염은 본원에서 정의되는 정맥용 제형을 이용하여 투여한다.

[0892] 이들이 동시 투여용으로 의도되는 경우에, 이들은 함께 또는 분리하여 제제화될 수 있고, 상기한 바와 같이 동일 경로 또는 상이한 경로 투여용으로 제제화될 수 있다.

[0893] 상기 조성물은 전형적으로 조성물 중 하나 이상의 활성 화합물을 당업자에게 익히 공지된 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 보조제, 부형제, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 윤활제 또는 다른 물질을 포함한다. 상기 조성물은 또한 다른 치료제 또는 예방제, 예를 들어 화학요법과 관련된 특정 부작용을 감소시키거나 완화시키는 작용제를 포함한다. 상기 제제의 특정 예는 항구토제, 및 화학요법-관련된 호중구감소증의 지속을 예방하거나 감소시키는 작용제, 또는 적혈구 또는 백혈구의 수준을 감소시키는 합병증을 예방하는 작용제, 예를 들어 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF) 및 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF)를 포함한다.

[0894] 또한, 골 흡수를 억제하는 작용제, 예컨대 비스포스포네이트 작용제, 예를 들어 졸레드로네이트, 파미드로네이트 및 이반드로네이트, 뿐만 아니라 염증성 반응을 억제하는 제제 (예컨대, 텍사메타존, 프레드니손 및 프레드니솔론)가 포함된다. 또한, 말단비대증 환자에서 성장 호르몬 및 IGF-I의 혈중 수준을 감소시키는 데 사용되는 제제, 예컨대 뇌 호르몬 소마토스타틴의 합성 형태 (이는 천연 호르몬 소마토스타틴의 활성과 유사작용하는 약리 특성을 갖는 장기간-작용 옥타펩티드인 옥트레오티드 아세테이트를 포함함)가 포함된다. 추가로, 폴산 또는 폴린산 자체의 수준을 감소시키는 약물에 대한 해독제로서 사용하는 류코보린과 같은 제제가 포함된다. 한 특정 실시양태에서, 5FU와 류코보린의 조합물 또는 5FU와 폴린산의 조합물이 존재한다. 또한 메게스트롤 아세테이트는 부종 및 혈전색전성 에피소드를 포함하는 부작용의 치료에 사용할 수 있다.

[0895] 따라서, 조합물의 한 실시양태에서, 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF), 졸레드로네이트, 파미드로네이트, 이반드로네이트, 텍사메타존, 프레드니손, 프레드니솔론, 류코보린, 폴린산 및 메게스트롤 아세테이트로부터 선택된 추가 제제가 추가로 포함된다.

[0896] 특히, 조합물은 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF), 졸레드로네이트, 파미드로네이트, 텍사메타존, 프레드니손, 프레드니솔론, 류코보린, 및 폴린산 예컨대 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF) 및 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF)로부터 선택된 추가 제제를 추가로 포함한다.

[0897] 졸레드로네이트는 노파르티스로부터 상품명 조메타(Zometa(등록상표))로 입수할 수 있다. 이는 각종 종양 유형의 골 전이 및 고칼슘혈증의 치료에 사용한다.

[0898] 노파르티스로부터 상품명 아레디아(Aredia)로 입수할 수 있는 파미드로네이트 디나트륨 (APD)는 골-흡수 억제제이며, 중등 또는 중증의 고칼슘혈증의 치료에 사용한다. 파미드로네이트 디나트륨은 정맥내 주사로 투여된다.

[0899] 옥트레오티드 아세테이트는 노파르티스로부터 산도스타틴(Sandostat in LAR(등록상표))(주사용 현탁액제를 위한 옥트레오티드 아세테이트) 및 산도스타틴(Sandostat in(등록상표))(주사용 앰플제 또는 바이알을 위한 옥트레오티드 아세테이트)으로 입수할 수 있다. 옥트레오티드는 L-시스테인아미드, D-페닐알라닐-L-시스테인-L-페닐알라닐-D-트립토판-L-리실-L-트레오닐-N-[2-히드록시-1-(히드록시-메틸) 프로필]-, 시클릭 (2,7)-디술폰드; [R-(R*,R*)]로서 화학적으로 공지되어 있다. 뇌 호르몬 소마토스타틴의 합성 형태, 예컨대 옥트레오티드는 종양 부위에서 작용한다. 이들은 sst-2/sst-5 수용체와 결합하여 위장관 호르몬 분비를 조절하고 종양 성장에 영향을 미친다.

[0900] 따라서, 본 발명은 또한 상기에 정의된 바와 같이 제약 조성물, 및 상기에 정의된 하나 이상의 활성 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 완충제, 보조제, 안정화제, 또는 본원에 기재된 기타 물질과 함께 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0901] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 정상적인 의학 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 균형 잡히 합당한 이익/유해 비율로 대상체 (예를 들어, 인간) 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여형과 관련된다. 각 담체, 첨가제 등은 또한 제제의 기타 성분과 혼화성이 있다는 의미에서 "허용가능한"이 되어야 한다. 따라서, 추가의 국면에서 본 발명은 제약

조성물 형태에서 정의된 바와 같이 화학식 0의 화합물 및 그의 아군, 예컨대 화학식 I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군을 제공한다.

- [0902] 제약 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비골간, 안구, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 조성물을 비경구 투여하는 경우, 이들은 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여용으로, 또는 주사, 주입 또는 기타 전달 방법에 의한 표적 기관 또는 조직으로의 직접 전달을 위해 제제화될 수 있다. 이러한 전달은 볼루스 주사, 단기간 주입 또는 장기간 주입에 의할 수 있으며, 수동 전달을 거치거나 또는 적합한 주입 펌프의 이용을 통할 수 있다.
- [0903] 비경구 투여용으로 적합한 제약 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 공-용매, 유기 용매 혼합물, 시클로덱스트린 복합 제제, 유화제 (유액 제제를 형성하여 안정화시키기 위해), 리포솜 형성을 위한 리포솜 성분, 중합체성 겔을 형성하기 위한 겔화성 중합체, 동결건조 보호제, 및 무엇보다도 가용성 형태의 활성 성분을 안정화시키며 제제가 의도되는 복용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 작용제의 조합물을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액을 포함한다. 비경구 투여용 제약 제제는 또한 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액의 형태를 취할 수 있다. (문헌 [R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulation, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230]).
- [0904] 이온화할 수 있는 약물 분자는 약물의 pK_a 가 제제 pH 값으로부터 상당히 떨어져 있는 경우에 pH 조절에 의해 바람직한 농도로 가용화시킬 수 있다. 수용가능한 범위는 정맥내 및 근육내 투여의 경우에 pH 2 내지 12이나, 피하 투여의 경우의 범위는 pH 2.7 내지 9.0이다. 용액 pH는 약물, 강산/강염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨의 염 형태, 또는 글리신, 시트레이트, 아세테이트, 말레레이트, 숙시네이트, 히스티딘, 포스페이트, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS) 또는 카르보네이트로부터 형성되는 완충 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는 완충 용액에 의해 조절된다.
- [0905] 수용액과 수용성 유기 용매/계면활성제 (즉, 공용매)의 조합물은 빈번하게 주사용 제제에 사용된다. 주사용 제제에 사용되는 수용성 유기 용매 및 계면활성제는 프로필렌 글리콜, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 글리세린, 디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸-2-피롤리돈 (NMP; 파르마솔브(Pharmasolve)), 디메틸설폭사이드 (DMSO), 솔루톨(Solutol) HS 15, 크레모포르(Cremophor) EL, 크레모포르 RH 60 및 폴리소르베이트 80을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이러한 제제는 통상적으로 주사하기 전에 희석하나 항상 그런 것은 아니다.
- [0906] 프로필렌 글리콜, PEG 300, 에탄올, 크레모포르 EL, 크레모포르 RH 60 및 폴리소르베이트 80은 입수가 가능한 주사용 제제에 사용되는 완전 유기 수-혼화성 용매 및 계면활성제이며, 각각 서로 조합하여 사용할 수 있다. 생성된 유기 제제는 통상적으로 IV 볼루스 또는 IV 주입 전에 2배 이상 희석한다.
- [0907] 별도로, 수 용해도의 증가는 시클로덱스트린과의 분자 복합체를 통해 달성될 수 있다.
- [0908] 리포솜은 외부 지질 이중막 및 내부 수성 코어로 구성된 폐쇄적 구형 소포로 그의 총 직경은 100 μ m 미만이다. 소수성의 수준에 따라, 중등의 소수성 약물은 약물이 리포솜 내에 캡슐화되거나 개재되는 경우에 리포솜에 의해 가용화될 수 있다. 소수성 약물은 또한 약물 분자가 지질 이중막의 통합 성분이 된 경우에 리포솜에 의해 가용화될 수 있으며, 이 경우에, 소수성 약물은 지질 이중층의 지질부에 용해된다. 전형적인 리포솜 제제는 물을 -5-20 mg/ml의 인지질, 등장화제, pH 5-8 완충액 및 임의로 콜레스테롤과 함께 함유한다.
- [0909] 제제는 단일 투여 또는 다중 투여 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 존재할 수 있으며, 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 보관할 수 있고, 단지 사용하기 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수를 첨가하는 것이 필요하다.
- [0910] 상기 제약 제제는 본원에서 정의되는 화학식 0, I0, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군 또는 그의 산 부가염을 동결건조시킴으로써 제조할 수 있다. 동결건조법은 조성물의 냉동-건조 절차를 나타낸다. 따라서, 냉동-건조 및 동결건조는 본원에서 동의어로 사용된다. 전형적인 과정은 화합물을 가용화시켜서 생성된 제제를 정화시키고, 멸균 여과하여 동결건조하기에 적절한 용기 (예를 들어 바이알)에 무균적으로 옮기는 것이다. 바이알의 경우에, 이들은 동결건조용-마개로 부분적으로 막는다. 상기 제제를 동결작용을 위해 차갑게 하여 표준 조건하에서 동결건조시키고, 이어서 밀봉해서 캡핑하여 안정한, 무수 동결건조 제제를 형성할 수 있다. 조성물은 전형적으로 낮은 잔류 수분 함량, 예를 들어 동결건조 중량을 기준으로 5 중량% 미만, 예를 들어 1 중량% 미만을 가질 것이다.

- [0911] 제제의 동결건조는 다른 부형제, 예를 들어 증점제, 분산제, 완충제, 항산화제, 보존제 및 삼투압 조절제를 함유할 수 있다. 전형적인 완충제는 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트 및 글리신을 포함한다. 항산화제의 예는 아스코르브산, 중황산나트륨, 아황산나트륨, 모노티오글리세롤, 티오우레아, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록실 아니솔 및 에틸렌디아미에테트라아세트산 염을 포함한다. 보존제 벤조산 및 그의 염, 소르브산 및 그의 염, *para*-히드록시벤조산의 알킬 에스테르, 페놀, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 이전에 언급된 완충제 뿐만 아니라, 텍스트로스 및 염화나트륨은 경우에 따라 삼투압 조절을 위해 사용할 수 있다.
- [0912] 벌킹제(Bulking agent)는 동결건조 기술에서 과정을 용이하게 하고/하거나 동결건조 케이트에 벌크 및/또는 기계적 안정성을 제공하기 위해 일반적으로 사용된다. 벌킹제는 유리 수용성 고형 입자성 희석제를 의미하며, 이는 화합물 또는 그의 염과 함께 동결건조되는 경우에 물리적으로 안정한 동결건조 케이크, 보다 최적의 냉동-건조 방법 및 급속 및 완전한 재구성물을 제공한다. 또한, 벌킹제를 사용하여 용액을 등장성이 되게 할 수 있다.
- [0913] 수용성 벌킹제는, 전형적으로 동결건조에 사용하는 임의의 제약상 허용되는 불활성 고체 물질일 수 있다. 이러한 벌킹제는, 예를 들어 당, 예컨대 글루코스, 말토스, 수크로스 및 락토스; 폴리알콜, 예컨대 소르비톨 또는 만니톨; 아미노산, 예컨대 글리신; 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리딘; 및 다당류, 예컨대 텍스트란을 포함한다.
- [0914] 벌킹제 대 활성 화합물의 중량 비율은 전형적으로 약 1 내지 약 5, 예를 들어 약 1 내지 약 3, 예를 들어 약 1 내지 2의 범위 내에 있다.
- [0915] 또한, 이들은 농축하여 적합한 바이알 내에 밀봉할 있는 용액 형태로 제공될 수 있다. 투여 형태는 제제화 과정의 적절한 단계에서 여과를 통해, 또는 바이알 및 그의 내용물의 오토클레이빙함으로써 멸균시킬 수 있다. 공급되는 제제는 희석액을 적합한 멸균 주입 팩으로 전달하기 전에 추가의 희석 단계 또는 제조 단계를 필요로 할 수 있다.
- [0916] 즉석 주사 용액제 및 현탁액제는 멸균 산제, 과립제 및 정제로부터 제조할 수 있다.
- [0917] 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내 투여에 적합한 형태로 존재한다.
- [0918] 비경구 주사용 본 발명의 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 멸균 수용액 또는 비수용액, 분산액, 현탁액 또는 유액 뿐만 아니라, 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함한다.
- [0919] 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브유), 및 주사용 유기 에스테르 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적당한 유동성은 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 원하는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0920] 본 발명의 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 함유시킴으로써 확보할 수 있다. 또한, 등장제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사용 제약 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 작용제를 함유시킴으로써 가능하다.
- [0921] 화합물이 수성 매질 중에서 안정하지 않거나 그의 용해도가 수성 매질 중에서 낮은 경우에, 이는 유기 용매 중의 농축물로서 제제화될 수 있다. 이어서, 농축물을 수성 시스템 중에서 더 낮은 농도로 희석하여 단기간의 투여 동안 충분히 안정시킬 수 있다. 따라서, 또 다른 국면에서, 하나 이상의 유기 용매로 구성된 비 수용액을 포함하는 제약 조성물이 제공되며, 이는 투여 전에 적합한 IV 부형제 (염수, 텍스트로스; 완충되거나 완충되지 않음)로 보다 통상적으로 희석하여 투여할 수 있다 (문헌 [Solubilizing excipients in oral and injectable formulation, Pharmaceutical Research, 21(2), 2004, p201-230]). 용매 및 계면활성제의 예는 프로필렌 글리콜, PEG300, PEG400, 에탄올, 디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸-2-피롤리돈 (NMP, 파르마솔브), 글리세린, 크레모포르 EL, 크레모포르 RH 60 and 폴리소르베이트이다. 특정 비수용액은 70-80% 프로필렌 글리콜 및 20-30% 에탄올로 구성된다. 한 특정 비수용액은 70% 프로필렌 글리콜 및 30% 에탄올로 구성된다. 또 다른 것은 80% 프로필렌 글리콜 및 20% 에탄올로 구성된다. 통상적으로 이들 용매는 조합하여 사용하고, 통상적으로 IV

볼루스 또는 IV 주입 전에 2배 이상 희석한다. 볼루스 IV 제제의 경우 전형적인 양은 글리세린, 프로필렌 글리콜, PEG300, PEG400 약 50%, 에탄올 약 20%이다. IV 주입 제제의 경우 전형적인 양은 글리세린 약 15%, DMA 3%, 및 프로필렌 글리콜, PEG300, PEG400 및 에탄올 약 10%이다.

- [0922] 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내 투여에 적합한 형태로 존재한다. 정맥내 투여를 위해, 상기 용액을 투여 전에 주입 백 (제약상 허용되는 부형제, 예컨대 0.9 % 염수 또는 5 % 텍스트로스를 함유함)에 주사하거나 주사할 수 있어서 투여할 수 있다.
- [0923] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 피하 (s.c.) 투여용으로 적합한 형태이다.
- [0924] 경구 투여용으로 적합한 제약 투여형으로는 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 로렌지, 시럽, 액제, 산제, 입제, 엘릭시르 및 현탁제, 설하정, 웨이퍼 또는 패치 및 협측 패치를 들 수 있다.
- [0925] 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물은 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA] 참조).
- [0926] 따라서, 정제 조성물은 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알콜, 예를 들어 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비-당 유도된 희석제, 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탄산칼슘, 또는 셀룰로스 또는 그의 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 전분, 예컨대 옥수수 전분과 함께 활성 화합물의 단위 투여량을 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈, 붕괴제 (예를 들어, 팽윤성 가교된 중합체, 예컨대 가교된 카르복시메틸셀룰로스), 윤활제 (예를 들어, 스테아레이트), 보존제 (예를 들어, 파라벤), 향산화제 (예를 들어, BHT), 완충제 (예를 들어, 포스페이트 또는 시트레이트 완충액), 및 발포제, 예컨대 시트레이트/비카르보네이트 혼합물과 같은 표준 성분을 함유할 수 있다. 상기 첨가제는 공지되어 있고, 본원에서 상세히 개시할 필요가 없다.
- [0927] 캡슐 제제는 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 종류일 수 있고, 고형, 반고형 또는 액형 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물성 젤라틴 또는 그의 합성 또는 식물성 유도된 동등물로부터 형성될 수 있다.
- [0928] 고체 투여형 (예를 들어, 정제, 캡슐 등)은 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있지만, 일반적으로 코팅, 예를 들어 보호막 코팅 (예를 들어, 왁스 또는 바니시) 또는 방출 제어 코팅을 갖는다. 코팅 (예를 들어, 유드라기트 (Eudragit; 상표명) 유형 중합체)는 위장관 내 원하는 위치에서 활성 성분이 방출되도록 고안될 수 있다. 따라서, 상기 코팅은 위장관 내 특정 pH 조건 하에서 분해되도록 선택되어, 이에 따라 위 또는 회장 또는 십이지장 내에서 화합물을 선택적으로 방출할 수 있다.
- [0929] 코팅 대신, 또는 코팅 이외에, 약은 위장관 내 다양한 산성 또는 알칼리성 조건하에 화합물을 선택적으로 방출하는 데 적용될 수 있는 방출 제어제, 예를 들어 방출 지연제를 포함하는 고형 매트릭스에 존재할 수 있다. 별법으로, 매트릭스 물질 또는 방출 지연 코팅은 투여형이 위장관을 통과할 때 후속적으로 연속해서 침식되는 침식가능한 중합체 (예를 들어, 말레산 무수물 중합체)의 형태일 수 있다. 또한 별법으로, 활성 화합물은 화합물 방출의 삼투압 제어를 제공하는 전달계에서 제제화될 수 있다. 삼투압 방출 및 기타 지연 방출 또는 지속 방출 제제는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0930] 국소 투여형 조성물로는 연고, 크림, 스프레이, 패치, 젤, 액체 방울 및 삽입물 (예를 들어, 안내 삽입물)을 들 수 있다. 상기 조성물은 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다.
- [0931] 비경구 투여용 조성물은 일반적으로 멸균 수용액 또는 유성액 또는 미세 현탁액으로 존재하거나, 주사용 멸균수와 함께 즉석에서 제조되기 위한 미세하게 분산된 멸균 분말로 제공될 수 있다.
- [0932] 직장 또는 질내 투여용 제제의 예로는, 예를 들어 활성 화합물을 함유하는 성형가능한 또는 밀랍 물질로부터 형성될 수 있는 페서리 및 좌약을 들 수 있다.
- [0933] 흡입에 의한 투여용 조성물은 흡입가능한 분말 조성물 또는 액체 또는 분말 스프레이 형태일 수 있고, 분말 흡입 장치 또는 에어로졸 투여 장치를 사용하여 표준 형태로 투여될 수 있다. 상기 장치는 공지되어 있다. 흡입 투여용으로 분말화된 제제는 일반적으로 불활성 고체 분말화된 희석제, 예컨대 락토스와 함께 활성 화합물을 포함한다.
- [0934] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 일반적으로 단위 투여형으로 존재할 것이고, 이에 따라 전형적으로 생물학적 활성의 원하는 수준을 제공하기에 충분한 화합물을 함유할 것이다. 예를 들어, 제제는 활성 성분 0.1 ng 내지 2 g, 예를 들어 1 ng 내지 2 mg을 함유할 수 있다. 상기 범위 내에서, 화합물의 특정 하위 범위는 활성 성분 0.1

mg 내지 2 g (보다 통상적으로 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 50 mg 내지 500 mg) 또는 1 μ g 내지 20 mg (예를 들어, 1 μ g 내지 10 mg, 예를 들어 0.1 mg 내지 2 mg)이다.

[0935] 활성 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위한 충분량으로 상기 치료가 필요한 환자 (예를 들어, 인간 또는 동물 환자)에게 투여될 것이다.

[0936] 본 발명의 조합물의 화합물이 함께 존재할 경우에, 이들은 정제, 캡슐제, 주입 또는 주사용 용액제 또는 상기된 바와 같은 임의의 다른 고상 또는 액상 투여 형태로서 함께 제제화될 수 있다. 예를 들어, 이들을 함께 제제화하는 경우에, 이들은 철저히 혼합되거나, 또는 예를 들어 정제 내 상이한 층 또는 과립, 또는 캡슐제 내 비드 또는 과립으로 존재하여 동일한 제제 내에서 물리적으로 분리될 수 있다. 그러나, 보다 전형적으로, 이들은 분리 또는 동시 투여를 위해 분리하여 제제화된다.

[0937] 한 실시양태에서, 본 조합물의 개별 성분은 분리하여 제제화되어 키트 형태로, 임의로 통상적인 외부 패키징 및 임의로 그의 사용을 위한 지시서와 함께 존재할 수 있다.

[0938] 보다 통상적인 이러한 시기를 위해, 제약 제제는 환자에게 단일 패키지, 통상적으로 블리스터 팩으로 전체 치료 과정을 함유하는 "환자 팩"으로 처방된다. 환자 팩은 약사가 벌크 공급물로부터 환자 공급물 약제로 나누는 전통적인 처방에 비해 이점이 있고, 즉 환자는 통상적으로 환자 처방전을 잃어버린다 하더라도 항상 환자 팩에 함유된 패키지 설명서에 접근할 수 있다. 패키지 설명서의 내용은 의사 지시에 따라 환자 순응도를 개선시키기 위해 제시되었다.

[0939] 따라서, 추가의 실시양태에서, 본 발명은, 하나 이상의 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 하나 이상의 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 함유하는 분리 투여량 단위를 함유하는 패키지를 제공한다. 본원에 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 함유하는 투여량 단위는 본원에서 정의되는 활성 성분의 적합한 양을 갖는다. 패키지는 미리 결정된 기간, 예를 들어 2주, 1개월 또는 3개월 동안 환자를 치료하기에 충분한 정제, 캡슐제 또는 기타를 함유한다.

[0940] 치료 방법

[0941] 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 본원에 정의된 바와 같이 화학식 0의 화합물 및 그의 아군, 예컨대 화학식 I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII 및 그의 아군의 조합물은 시클린 의존성 키나제 및/또는 GSK (예를 들어, GSK-3)에 의해 매개된 질환 상태 또는 질병 범위의 예방 또는 치료에 유용할 것이라는 점이 파악된다. 상기 질환 상태 또는 질병의 예는 본원에 나타난다.

[0942] 상기 화합물은 일반적으로 이러한 투여가 필요한 대상체, 예를 들어 인간 또는 동물 환자, 바람직하게는 인간에게 투여된다.

[0943] 상기 화합물은 일반적으로 치료유효량 또는 예방유효량 및 일반적으로 비-독성인 양으로 투여될 것이다. 그러나, 특정 상황 (예를 들어, 생명을 위협하는 질환의 경우)에서 화학식 I의 화합물의 투여 이점은 임의의 독성 효과 또는 부작용의 불이익을 능가할 수 있고, 이 경우 독성의 정도와 관련된 양으로 화합물을 투여하는 것이 바람직한 것으로 고려될 수 있다.

[0944] 상기 화합물은 유익한 치료 효과를 유지하는 장기간 동안 또는 오직 단기간 동안만 투여될 수 있다. 다르게는, 박동성 또는 지속성 방식으로 투여될 수 있다.

[0945] 조합물의 화합물이 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 이들은 밀접한 시간 간격 (예를 들어, 5분 내지 10분의 기간에 걸쳐) 또는 보다 긴 간격 (예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 또는 그 이상의 시간 간격, 또는 경우에 따라 보다 긴 시간 간격, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일)으로 투여될 수 있고, 정확한 투여 계획은 치료제(들)의 특성에 따른다. 순차적 투여의 경우에, 제2 (또는 추가의) 활성 성분을 투여하는 데 있어서의 지연은 활성 성분 병용의 효능이 있는 효과의 유리한 이점을 예컨대 손실하게 하지 않아야 한다. 또한, 제2 (또는 추가의) 활성 성분을 투여하는 데 있어서의 지연은 전형적으로 시간차를 두어 제1 화합물의 임의의 유해한 부작용을 제2 화합물의 투여 전에 허용가능한 수준으로 낮추게 하는 한편, 활성 성분의 조합물의 효능이 있는 효과의 유리한 이점이 손실되지 않게 한다.

- [0946] 2종 이상의 치료가 각각 다양한 투여 스케줄 및 동일하거나 상이한 경로에 따라 주어질 수 있다.
- [0947] 예를 들어, 한 화합물은 경구 경로로 투여될 수 있고, 다른 화합물은 비경구 투여, 예컨대 주사 (예를 들어, 정맥내) 또는 주입 투여로 투여할 수 있다. 별도로, 화합물 둘다는 주사 또는 주입으로 투여할 수 있다. 추가의 대안으로, 화합물 둘다는 경구로 투여할 수 있다. 한 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 주사 또는 주입으로 투여하고, 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제는 경구로 투여한다.
- [0948] 상이한 시간에 투여하는 경우, 조합물의 한 성분의 투여는 다른 성분의 투여에 따라 변경할 수 있거나 투여 사이에 끼워 넣을 수 있거나, 또는 조합물의 성분을 순차적 블록 요법으로 투여할 수 있다. 상기에 나타낸 바와 같이, 조합물의 성분의 투여는 예를 들어 1시간 이상, 1일 이상, 1주 이상의 시간차를 둘 수 있되, 단 이들은 동일한 전체 치료의 일부를 형성한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 순차적으로 또는 동시에 투여한다.
- [0949] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제와 순서대로 순차적으로 투여한다.
- [0950] 추가의 실시양태에서, 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 투여한 다음 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군을 투여한다.
- [0951] 추가의 실시양태에서, 타산 화합물, 예를 들어 파클리탁셀을 투여한 다음 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군을 투여한다.
- [0952] 또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군을 투여한 후에 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 투여한다.
- [0953] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 동시에 투여한다.
- [0954] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 신호전달 억제제를 동시에 투여한다.
- [0955] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 동시에 투여한다.
- [0956] 또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 개별 성분에 대해 각각 치료 유효량으로 투여하며; 다시 말해, 성분이 조합물 이외의 다른 것으로 투여된다 할지라도 치료적으로 효과적일 수 있는 양으로 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 투여한다.
- [0957] 또 다른 실시양태에서, 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제는 개별 성분에 대한 하위-치료량으로 각각 투여되며; 다시 말해, 성분이 조합물 이외의 다른 것으로 투여된다 할지라도 치료적으로 효과적일 수 있는 양으로 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 및 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 투여한다.
- [0958] 바람직하게는, 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제, 및 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 상승작용적 또는 부가작용적 방식으로 상호작용한다.
- [0959] 바람직하게는, 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제, 예를 들어 겐시티빈 및 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 상승작용적 또는 부가

작용적 방식으로 상호작용한다.

- [0960] 바람직하게는, 탄산 화합물, 예를 들어 파클리탁셀, 및 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 상승작용적 또는 부가작용적 방식으로 상호작용하고, 특히 상승작용적으로 상호작용한다.
- [0961] 바람직하게는, 신호전달 억제제, 예를 들어 이레싸, 및 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군은 상승작용적 또는 부가작용적 방식으로 상호작용하고, 특히 상승작용적으로 상호작용한다.
- [0962] 본원에 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군의 전형적인 1일 투여량은, 경우에 따라 더 높거나 더 낮은 투여량이 투여될 수 있지만, 체중 1 kg 당 100 pg 내지 100 mg, 보다 전형적으로 5 ng 내지 25 mg/체중 kg, 및 보다 통상적으로 10 ng 내지 15 mg/체중 kg (예를 들어, 10 ng 내지 10 mg, 보다 전형적으로 1 μ g 내지 20 mg, 예를 들어 1 μ g 내지 10 mg의 범위 이 내일 수 있다. 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 1일을 기준으로 또는 2일에, 또는 3일에, 또는 4일에, 또는 5일에, 또는 6일에, 또는 7일에, 또는 10일에, 또는 14일에, 또는 21일에, 또는 28일에 1회를 기준으로 반복 투여할 수 있다.
- [0963] 60 kg 개체의 경우에 투여량의 예는 본원에서 정의되는 화학식 I의 화합물, 예를 들어 4-(2,6-디클로로-벤조일 아미노)-1H-피라졸-3-카복실산 피페리딘-4-일아미드의 유리 염기 4.5 내지 10.8 mg/60kg/일 (75 내지 180 μ g/kg/일과 등량) 및 후속적으로 유효 투여량 44-97 mg/60kg/일 (0.7-1.6 mg/kg/일과 등량) 또는 유효 투여량 72-274 mg/60kg/일 (1.2-4.6 mg/kg/일과 등량)으로 투여하는 것을 포함한다. mg/kg 투여량은 임의의 주어진 체중에 비례하여 상승된다.
- [0964] 메실레이트 염의 투여량의 예는 개시 투여량 5.6-13.5 mg/60 kg/일 (93-225 μ g/kg/일/개체와 등량), 및 후속적으로 유효 투여량 55-122 mg/60 kg/일 (0.9-2.0 mg/kg/일/개체와 등량) 또는 유효 투여량 90-345 mg/60 kg/일 (1.5-5.8 mg/kg/일/개체와 등량)이다.
- [0965] 한 특정 투여 스케줄에서, 환자에게 화학식 I의 화합물의 주입은 10일 이하, 특히 5일 이하 1주 동안 1일에 1시간의 기간으로 제시될 수 있으며, 치료는 2주 내지 4주의 원하는 시간 간격, 특히 3주에 1회로 반복할 수 있다.
- [0966] 보다 특히, 환자에게 화학식 I의 화합물의 주입은 5일 동안 1일에 1시간의 기간으로 제시될 수 있으며, 치료는 3주에 1회로 반복할 수 있다.
- [0967] 또 다른 특정 투여 스케줄에서, 환자에게 주입은 30분 내지 1시간에 걸쳐, 이어서 다양한 시간, 예를 들어 1시간 내지 5시간, 예를 들어 3시간 동안 주입을 유지한다.
- [0968] 추가의 특정 투여 스케줄에서, 환자에게 12시간 내지 5일 기간의 지속적인 주입, 특히 24시간 내지 72시간의 지속적인 주입이 제시된다.
- [0969] 그러나, 궁극적으로 화합물의 투여량, 사용되는 조성물 유형 및 2종의 성분의 투여 시간차 및 빈도수는 치료할 질환의 특성 또는 생리 조건이 고려될 것이며, 의사의 재량에 따를 것이다.
- [0970] 따라서, 당업자는 그의 보편적인 지식을 통해 투여 계획 및 사용할 병용 요법을 알 수 있다. 투여의 바람직한 방법 및 순서 및 대표적인 투여량 및 조합물의 각 성분에 대한 투여 계획은 투여되는 특정 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제 및 본원에서 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군, 이들의 투여 경로, 치료할 특정 종양 및 치료할 특정 숙주에 따라 달라질 것이다. 투여의 최적의 방법 및 순서, 및 투여량 및 투여 계획은 당업자에 의해 통상적인 방법을 이용하여 용이하게 결정할 수 있으며, 이러한 정보를 고려하여 본원에 나타낸다.
- [0971] 하기되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 세포독성 화합물과의 병용 요법으로, 예를 들어 특정 질환 상태 (예를 들어 신생물성 질환, 예컨대 상기된 바와 같은 암)의 치료에 있어서 투여된다. 본 발명의 조합물에 사용될 수 있는 적합한 세포독성 화합물의 예는 상기에 상술된 것들이다.
- [0972] 그러나, 본 발명의 조합물은 또한 추가로 (비제한적으로) 하기를 포함하는 본 발명의 조합물과 함께 (동시에 또는 상이한 시간 간격으로) 투여될 수 있는 다른 부류의 치료제 또는 치료를 조합할 수 있다:

- [0973] 1. 호르몬, 호르몬 효능제, 호르몬 길항제 및 호르몬 조정제 (항안드로겐, 항에스트로겐 및 GnRA를 포함);
- [0974] 2. 모노클로날 항체 (예를 들어, 세포 표면 항원(들)에 대한 모노클로날 항체);
- [0975] 3. 알킬화제 (아지리딘, 질소 머스타드 및 니트로소우레아 알킬화제를 포함);
- [0976] 4. CDK 억제제;
- [0977] 5. COX-2 억제제;
- [0978] 6. HDAC 억제제;
- [0979] 7. DNA 메틸라제 억제제;
- [0980] 8. 프로테아좀 억제제;
- [0981] 9. 다른 치료제 또는 예방제, 예를 들어 화학요법에 관련된 특정 부작용을 감소시키거나 완화시키는 작용제. 이러한 작용제의 특정 예는 항구토제, 및 화학요법-관련된 호중구감소증의 지속을 방지하거나 감소시키고, 적혈구 또는 백혈구의 수준을 감소시키는 작용제, 예를 들어 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 다른 치료제 또는 예방제는 하기되는 것들일 수 있다.
- [0982] 별도로, 본 발명의 조합물은 또한 추가로 (비제한적으로) 하기를 포함하는 본 발명의 조합물과 함께 (동시에 또는 상이한 시간 간격으로) 투여될 수 있는 다른 부류의 치료제 또는 치료를 조합할 수 있다:
- [0983] 1. 호르몬, 호르몬 효능제, 호르몬 길항제 및 호르몬 조정제 (항안드로겐, 항에스트로겐 및 GnRA를 포함);
- [0984] 2. 모노클로날 항체 (예를 들어, 세포 표면 항원(들)에 대한 모노클로날 항체);
- [0985] 3. 캄프토테신 화합물;
- [0986] 4. 항대사물질;
- [0987] 5. 빈카 알칼로이드;
- [0988] 6. 탁산;
- [0989] 7. 백금 화합물;
- [0990] 8. DNA 결합제 및 토포 II 억제제 (안트라시클린 유도체를 포함);
- [0991] 9. 알킬화제 (아지리딘, 질소 머스타드 및 니트로소우레아 알킬화제를 포함);
- [0992] 10. 2종 이상의 상기 부류 (1) 내지 (9)의 조합물.
- [0993] 11. 신호전달 억제제 (PKB 신호전달 경로 억제제를 포함);
- [0994] 12. CDK 억제제;
- [0995] 13. COX-2 억제제;
- [0996] 14. HDAC 억제제;
- [0997] 15. DNA 메틸라제 억제제;
- [0998] 16. 프로테아좀 억제제;
- [0999] 17. 2종 이상의 상기 부류 (11) 내지 (16)의 조합물;
- [1000] 18. 2종 이상의 상기 부류 (1) 내지 (17)의 조합물;
- [1001] 19. 다른 치료제 또는 예방제, 예를 들어 화학요법에 관련된 특정 부작용을 감소시키거나 완화시키는 작용제. 이러한 작용제의 특정 예는 항구토제, 및 화학요법-관련된 호중구감소증의 지속을 방지하거나 감소시키고, 적혈구 또는 백혈구의 수준을 감소시키는 작용제, 예를 들어 에리트로포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 다른 치료제 또는 예방제는 하기되는 것들일 수 있다.

- [1002] 다른 치료제 또는 예방제
- [1003] 조성물은 또한 다른 치료제 또는 예방제, 예를 들어 화학요법에 관련된 특정 부작용을 감소시키거나 완화시키는 작용제를 포함한다. 이러한 작용제의 특정 예는 항구토제, 및 화학요법-관련된 호중구감소증의 지속을 방지하거나 감소시키고, 적혈구 또는 백혈구의 수준을 감소시키는 작용제, 예를 들어 에리트르포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF)를 포함한다.
- [1004] 또한, 골 흡수를 억제하는 작용제, 예컨대 비스포스포네이트 작용제, 예를 들어 졸레드로네이트, 파미드로네이트 및 이반드로네이트, 뿐만 아니라 염증성 반응을 억제하는 제제 (예컨대, 텍사메타존, 프레드니손 및 프레드니솔론)가 포함된다. 또한, 말단비대증 환자에서 성장 호르몬 및 IGF-I의 혈중 수준을 감소시키는 데 사용되는 제제, 예컨대 뇌 호르몬 소마토스타틴의 합성 형태 (이는 천연 호르몬 소마토스타틴의 활성과 유사작용하는 약리 특성을 갖는 장기간-작용 옥타펩티드인 옥트레오티드 아세테이트를 포함함)가 포함된다. 추가로, 폴산 또는 폴린산 자체의 수준을 감소시키는 약물에 대한 해독제로서 사용하는 류코보린과 같은 제제가 포함된다. 한 특정 실시양태에서, 5FU와 류코보린의 조합물 또는 5FU와 폴린산의 조합물이 존재한다. 또한 메게스트롤 아세테이트는 부종 및 혈전색전성 에피소드를 포함하는 부작용의 치료에 사용할 수 있다.
- [1005] 따라서, 조합물의 한 실시양태에서, 에리트르포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF), 졸레드로네이트, 파미드로네이트, 이반드로네이트, 텍사메타존, 프레드니손, 프레드니솔론, 류코보린, 폴린산 및 메게스트롤 아세테이트로부터 선택된 추가 제제가 추가로 포함된다.
- [1006] 특히, 조합물은 에리트르포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF), 졸레드로네이트, 파미드로네이트, 텍사메타존, 프레드니손, 프레드니솔론, 류코보린, 및 폴린산 예컨대 에리트르포이에틴 (EPO), 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF) 및 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF)로부터 선택된 추가 제제를 추가로 포함한다.
- [1007] 졸레드로네이트는 노파르티스로부터 상품명 조메타(등록상표)로 입수할 수 있다. 이는 각종 종양 유형의 골 전이 및 고칼슘혈증의 치료에 사용한다.
- [1008] 노파르티스로부터 상품명 아레디아로 입수할 수 있는 파미드로네이트 디나트륨 (APD)는 골-흡수 억제제이며, 중등 또는 중증의 골칼슘혈증의 치료에 사용한다. 파미드로네이트 디나트륨은 정맥내 주사로 투여된다.
- [1009] 옥트레오티드 아세테이트는 노파르티스로부터 산도스타틴 LAR(등록상표)(주사용 현탁액제를 위한 옥트레오티드 아세테이트) 및 산도스타틴(등록상표)(주사용 앰플제 또는 바이알을 위한 옥트레오티드 아세테이트)으로 입수할 수 있다. 옥트레오티드는 L-시스테인아미드, D-페닐알라닐-L-시스테인일-L-페닐알라닐-D-트립토판-L-리실-L-트레오닐-N-[2-(히드록시-1-(히드록시-메틸) 프로필)-, 시클릭 (2,7)-디술퍼드; $[R-(R^*, R^*)]$ 로서 화학적으로 공지되어 있다. 뇌 호르몬 소마토스타틴의 합성 형태, 예컨대 옥트레오티드는 종양 부위에서 작용한다. 이들은 sst-2/sst-5 수용체와 결합하여 위장관 호르몬 분비를 조절하고 종양 성장에 영향을 미친다.
- [1010] 본 발명의 조합물에 존재하는 화합물 각각은 투여 스케줄 또는 상이한 경로에 따라 다르게 개별적으로 주어질 수 있다.
- [1011] 따라서, 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 세포독성 화합물과 병용 요법으로 투여는 동시 또는 순차 투여를 포함할 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 이들은 밀접한 시간 간격 (예를 들어, 5분 내지 10분의 기간에 걸쳐) 또는 보다 긴 간격 (예를 들어, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 또는 그 이상의 시간 간격, 또는 경우에 따라 보다 긴 시간 간격)으로 투여될 수 있고, 정확한 투여 계획은 치료제(들)의 특성에 따른다.
- [1012] 본 발명의 화합물은 또한 비-화학요법 치료, 예컨대 방사선 요법, 광선역학 요법, 유전자 요법, 수술 및 제어된 식이 요법과 함께 투여될 수 있다.
- [1013] 따라서, 병용 요법은 화학식 I의 화합물과 1종, 2종, 3종, 4종 이상의 다른 치료제와의 제제 (하나 이상의 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제를 포함함)를 포함한다. 상기 제제는 예를 들어 2종, 3종, 4종 이상의 치료제를 함유하는 투여 형태일 수 있다. 별도로, 개별 치료제는 분리하여 제제화될 수 있고, 임의로 그의 사용에 대한 지시서와 함께 키트의 형태로 함께 존재할 수 있다.
- [1014] 당업자는 그의 보편적인 지식을 통해 투여 계획 및 사용할 병용 요법을 알 것이다.
- [1015] 진단 방법

- [1016] 화학식 I의 화합물의 투여 전, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 질환 또는 상태가 시클린 의존성 키나제(들) 및/또는 GSK (예를 들어, GSK-3)에 대해 활성을 갖는 화합물 또는 세포독성 화합물 또는 신호전달 억제제로 치료 가능한 지 여부를 측정하기 위해 환자를 스크리닝할 수 있다.
- [1017] 예를 들어, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 상태 또는 질환, 예컨대 암이 유전적 이상 또는 비정상적 단백질 발현으로 특징지어지고, CDK의 과활성화 또는 정상 CDK 활성화에 대한 경로의 민감화를 초래하는지 여부를 결정하기 위해 환자로부터 얻은 생물학적 샘플을 분석할 수 있다. CDK2 신호의 활성화 또는 민감화를 초래하는 이상의 예로는 시클린 E의 상향 조절 (문헌 [Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26; 279(13): 12695-705]), 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이의 존재 (문헌 [Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4; 428(6978): 77-81])를 들 수 있다. 용어 상향 조절은 유전자 증폭 (즉, 다수 유전자 복제) 및 전사 효과에 의한 발현 증가를 비롯한 증가된 발현 또는 과발현, 및 돌연변이에 의한 활성화를 비롯한 과활성화 및 활성화를 포함한다. 따라서, 환자는 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이의 존재의 표지 특성을 검출하기 위한 진단 시험을 필요로 할 수 있다. 용어 진단은 스크리닝을 포함한다. 표지에 대해서는, 예를 들어 CDC4의 돌연변이를 확인하기 위한 DNA 조성물의 측정을 비롯한 유전적 표지를 포함한다. 용어 표지는 또한 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태 (예를 들어, 인산화 또는 탈인산화) 및 전술한 단백질의 mRNA 수준을 비롯한 시클린 E의 상향 조절로 특징지어지는 표지를 포함한다.
- [1018] 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실을 갖는 종양은 특히 CDK 억제제에 민감할 수 있다. 종양은 치료 전 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실에 대해 우선적으로 스크리닝될 수 있다. 따라서, 환자는 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실로 특징지어지는 표지를 검출하기 위한 진단 시험을 필요로 할 수 있다. 진단 시험은 일반적으로 종양 생체 검사 샘플, 혈액 샘플 (분수계 종양 세포의 단리 또는 강화), 변 생체 검사, 타액, 크로모솜 분석, 효소, 복수, 또는 뇨로부터 선택되는 생물학적 샘플 상에서 수행된다.
- [1019] 라자고팔란 등 (문헌 [Nature. 2004 Mar 4; 428(6978): 77-81])은 인간 직장결장암 및 자궁내막암 (문헌 [Spruck et al, Cancer Res. 2002 Aug 15; 62(16): 4535-9])에서 CDC4 (Fbw7 또는 아키텔라도(Archipelago)로도 알려짐) 내 돌연변이가 존재한다는 것을 발견하였다. CDC4 내에서 각각 일어나는 돌연변이의 확인은 환자가 CDK 억제제로 치료하기에 특히 적합하다는 것을 의미할 수 있다. 종양은 치료 전에 CDC4 변이의 존재에 대해 우선적으로 스크리닝 될 수 있다. 스크리닝 방법은 일반적으로 직접적인 염기 서열 분석, 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이(microarray) 분석 또는 돌연변이 특정 항체를 포함할 것이다.
- [1020] 돌연변이 및 단백질의 상향-조절의 확인 및 분석 방법은 당업계에 공지되어 있다. 스크리닝 방법으로는 표준 방법, 예컨대 역전사 중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR) 또는 계내 혼성화를 들 수 있고 여기에만 제한되지 않는다.
- [1021] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 복제물 생성, 및 PCR에 의한 상기 cDNA 증폭에 의해 평가된다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선택 및 증폭 조건은 당업계에 공지되어 있다. 핵산 처리 및 PCR은 예를 들어 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc.,] 또는 [Innis, M.A. et-al., eds. PCR Protocols; a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같이 표준 방법으로 수행된다. 핵산 기술을 포함하는 반응 및 처리는 또한 문헌 [Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 다르게는, 시판되는 RT-PCR용 키트 (예를 들어, 로슈 분자칼라 바이오케미칼즈(Roche Molecular Biochemicals)), 또는 본원에 참고로 포함된 미국 특허 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 및 6,218,529에서 제시된 방법을 사용할 수 있다.
- [1022] mRNA 발현을 평가하기 위한 계내-혼성화 기술의 예는 형광 계내-혼성화 (FISH) (문헌 [Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649] 참조)일 것이다.
- [1023] 일반적으로, 계내-혼성화는 (1) 분석할 조직의 고정 단계; (2) 표적 핵산의 접근성 증가 및 비특이적 결합을 줄이기 위한 샘플의 예비혼성화 처리 단계; (3) 생물학적 구조 또는 조직 내 핵산에 대한 핵산 혼합물의 혼성화 단계; (4) 혼성화 단계에서 결합하지 못한 핵산 단편을 제거하기 위한 후-혼성화 세척 단계, 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출 단계라는 주요 단계를 포함한다. 상기 용도에 사용되는 프로브는 일반적으로, 예를 들어 방사성 동위체 또는 형광성 수용체로 표지된다. 바람직한 프로브는 엄격한 조건하에 표적 핵산과 특이적으로 혼성화할 수 있도록 충분히 긴, 예를 들어 약 50, 100 또는 200개의 뉴클레오타이드 내지 약 1000 개 이상의 뉴클레

오티드를 갖는다. FISH를 수행하는 표준 조건은 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기재되어 있다.

[1024] 방법으로, mRNA로부터 발현된 단백질 생성물을 암 샘플의 면역조직화학, 마이크로타이터 플레이트를 이용한 고상 면역검정, 웨스턴 블롯팅, 2-차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유세포 분류기 및 특정 단백질 검출을 위한 당업계에 공지된 기타 방법으로 검정할 수 있다. 당업자는 시클린 E의 상향 조절, 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이 검출을 위한 공지된 모든 기술은 본건에서 이용가능하다는 것을 인지할 것이다.

[1025] 따라서, 상기 모든 기술은 또한 CDK 억제제로 치료하기에 특히 적합한 종양을 확인하는 데 사용될 수 있다. 외투 세포 림프종 (MCL) 환자는 본원에 약술된 진단 시험을 이용하여 CDK 억제제로 치료하기 위해 선택될 수 있다. MCL은 CD5 및 CD20의 공동 발현으로 작은 크기에서 중간 크기로 림프구의 증식, 공격적이고 불치인 임상 과정, 및 빈번한 t(11;14)(q13;q32) 이동으로 특징지어진 비-호지킨 림프종의 명확한 임상병리학적 본질이다. 외투 세포 림프종 (MCL)에서 발견되는 시클린 D1 mRNA의 과발현은 임상 진단 표지이다. 시클린 D1-양성도를 제시한 야타베(Yatabe) 등 [Blood. 2000 Apr 1; 95(7): 2253-61]은 MCL에 대한 표준 기준 중 하나로서 포함되어야 하고, 상기 불치병에 대한 혁신적인 요법은 신규 기준을 기초로 검지되어야 한다. 존스(Jones) 등 [J Mol Diagn. 2004 May; 6(2): 84-9]은 외투 세포 림프종 (MCL)의 진단을 돕기 위해 시클린 D1 (CCND1) 발현에 대한 실시간(real-time) 정량적 역전사 PCR 검정을 개발하였다. 호우(Howe)등 [Clin Chem. 2004 Jan; 50(1): 80-7]은 시클린 D1 mRNA 발현을 평가하기 위해 실시간 정량적 RT-PCR을 사용하였고, CD19 mRNA에 대해 표준화된 시클린 D1 mRNA에 대한 정량적 RT-PCR은 혈액, 골수 및 조직의 MCL 진단에 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. 다르게는, 유방암 환자는 상기에 약술된 진단 시험을 이용하여 CDK 억제제로 치료하기 위해 선택될 수 있다. 종양 세포는 일반적으로 시클린 E를 과발현하고, 시클린 E는 유방암에서 과발현된다는 것이 밝혀졌다 (문헌 [Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489]). 따라서, 유방암은 특히 CDK 억제제로 치료될 수 있다.

실시예

[1026] 본 발명은 이제 하기 실시예에 제시된 특정 실시양태를 참고로 설명될 것이고, 여기에만 제한되지 않는다.

[1027] 실시예에서, 화합물은 하기에 나타난 시스템 및 작업 조건을 이용한 액체 크로마토그래피 및 질량 분광법 (LC-MS)으로 특징지어진다. 염소가 존재하고, 단일 질량이 예시되는 경우, 화합물에 대해 예시된 질량은 ³⁵Cl에 대한 것이다. 2 종의 시스템에는 동일한 크로마토그래피 칼럼이 설치되었고, 동일한 작업 조건하에 수행되도록 설정되었다. 사용되는 작업 조건을 또한 하기에 기재되어 있다. 본 실시예에서, 체류 시간은 분으로 주어진다.

[1028] 플랫폼(Platform) 시스템

[1029] 시스템: 워터스(Waters) 2790/플랫폼 LC

[1030] 질량 분광 검출기: 마이크로매스 플랫폼(Micromass Platform) LC

[1031] PDA 검출기: 워터스 996 PDA

[1032] 분석 조건:

[1033] 용리액 A: 95% H₂O 중 5% CH₃CN (0.1% 포름산)

[1034] 용리액 B: CH₃CN (0.1% 포름산)

[1035] 농도구배: 10-95% 용리액 B

[1036] 유속: 1.2 ml/분

[1037] 칼럼: 시너지(Synergi) 4 μm Max-RP C₁₂, 80A, 50 x 4.6 mm (페노메넥스(Phenomenex))

[1038] MS 조건:

[1039] 모세관 전압: 3.5 kV

[1040]	콘(Cone) 전압:	30 V
[1041]	공급원 온도:	120 ℃
[1042]	<u>프랙션링크스(FractionLynx) 시스템</u>	
[1043]	시스템:	워터스 프랙션링크스 (이중 분석/정제)
[1044]	질량 분광 검출기:	워터스-마이크로매스 ZQ
[1045]	PDA 검출기:	워터스 2996 PDA
[1046]	<u>분석 조건:</u>	
[1047]	용리액 A:	H ₂ O (0.1% 포름산)
[1048]	용리액 B:	CH ₃ CN (0.1% 포름산)
[1049]	농도구배:	5-95% 용리액 B
[1050]	유속:	1.5 ml/분
[1051]	칼럼:	시너지 4 μm Max-RP C ₁₂ , 80A, 50 x 4.6 mm (페노메넥스)
[1052]	<u>MS 조건:</u>	
[1053]	모세관 전압:	3.5 kV
[1054]	콘 전압:	30 V
[1055]	공급원 온도:	120 ℃
[1056]	탈용매화 온도:	300 ℃
[1057]	<u>분석 LC-MS 시스템</u>	
[1058]	하기에 기재된 몇몇 시스템이 사용되었고, 매우 유사한 작업 조건 하에 수행되도록 설비 및 설정되었다. 사용된 작업 조건을 또한 하기에 기재하였다.	
[1059]	HPLC 시스템:	워터스 2795
[1060]	질량 분광 검출기:	마이크로매스 플랫폼 LC
[1061]	PDA 검출기:	워터스 2996 PDA
[1062]	<u>산성 분석 조건:</u>	
[1063]	용리액 A:	H ₂ O (0.1% 포름산)
[1064]	용리액 B:	CH ₃ CN (0.1% 포름산)
[1065]	농도구배:	3.5 분에 걸쳐 5-95% 용리액 B
[1066]	유속:	0.8 ml/분
[1067]	칼럼:	페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 50 mm
[1068]	<u>염기성 분석 조건:</u>	
[1069]	용리액 A:	H ₂ O (NH ₄ OH로 pH=9.5로 조정된 10 mM NH ₄ HCO ₃ 완충액)
[1070]	용리액 B:	CH ₃ CN
[1071]	농도구배:	3.5 분에 걸쳐 05-95% 용리액 B

- [1072] 유속: 0.8 ml/분
- [1073] 칼럼: 써모 하이퍼실-케이스톤 베타베이직(Thermo Hypersil-Keystone BetaBasic)-18 5 μ m 2.1 x 50 mm
- [1074] 또는
- [1075] 칼럼: 페노메넥스 루나(Luna) C18(2) 5 μ m 2.0 x 50 mm
- [1076] **극성 분석 조건:**
- [1077] 용리액 A: H₂O (0.1% 포름산)
- [1078] 용리액 B: CH₃CN (0.1% 포름산)
- [1079] 농도구배: 3 분에 걸쳐 00-50% 용리액 B
- [1080] 유속: 0.8 ml/분
- [1081] 칼럼: 써모 하이퍼실-케이스톤 하이퓨리티 아쿠아스타 (HyPurity Aquastar), 5 μ , 2.1 x 50 mm
- [1082] 또는
- [1083] 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 50 mm 또는
- [1084] **장기간 분석 조건:**
- [1085] 용리액 A: H₂O (0.1% 포름산)
- [1086] 용리액 B: CH₃CN (0.1% 포름산)
- [1087] 농도구배: 15 분에 걸쳐 05-95% 용리액 B
- [1088] 유속: 0.4 ml/분
- [1089] 칼럼: 페노메넥스 시너지 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 150 mm
- [1090] **MS 조건:**
- [1091] 모세관 전압: 3.6 kV
- [1092] 콘 전압: 30 V
- [1093] 공급원 온도: 120 °C
- [1094] 스캔 배열: 165-700 amu
- [1095] 이온화 모드: 전기분무 양성 또는 전기분무 음성 또는
- [1096] 전기분무 양성 및 음성
- [1097] **질량 지정 정제 LC-MS 시스템**
- [1098] 본 발명의 화합물을 정제하기 위해 하기 정제용 크로마토그래피 시스템을 사용할 수 있다.
- [1099] **· 하드웨어:**
- [1100] 워터스 프랙션링크스 시스템:
- [1101] 2767 듀얼 오토샘플러/분획 수집기
- [1102] 2525 정제용 펌프
- [1103] 칼럼 선택을 위한 CFO (칼럼 유체 분류기)
- [1104] 공급용 펌프 RMA (워터스 시약 매니저)

- [1105] 워터스 ZQ 질량 분광측정기
- [1106] 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기
- [1107] • **소프트웨어:** 매스링크스(Masslynx) 4.0
- [1108] • **칼럼:**
- [1109] 1. 낮은 pH 크로마토그래피: 페노메넥스 시너지 MAX-RP, 10 μ , 150 x 15 mm (다르게는 100 x 21.2 mm 넓이를 갖는 동일한 칼럼 유형 사용).
- [1110] 2. 높은 pH 크로마토그래피: 페노메넥스 루나 C18 (2), 10 μ , 100 x 21.2 mm (다르게는 써모 하이퍼실 케이스톤 베타베이직 C18, 5 μ , 100 x 21.2 mm 사용)
- [1111] • **용리액:**
- [1112] 1. 낮은 pH 크로마토그래피:
- [1113] 용매 A: H₂O + 0.1% 포름산, pH 1.5
- [1114] 용매 B: CH₃CN + 0.1% 포름산
- [1115] 2. 높은 pH 크로마토그래피:
- [1116] 용매 A: H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH 9.5
- [1117] 용매 B: CH₃CN
- [1118] 3. 공급 용매: MeOH + 0.1% 포름산 (두 크로마토그래피 유형 모두)
- [1119] • **방법:**
- [1120] 정제용 크로마토그래피를 사용하여 생성 화합물을 분리하고 정제하기 전에, 분석 LC-MS (상기 참조)를 먼저 사용하여 정제용 크로마토그래피에 가장 적합한 조건을 결정할 수 있다. 화합물 구조에 가장 적합한 크로마토그래피 (낮거나 높은 pH)의 유형을 이용하여 분석 LC-MS를 수행하는 것이 일반적이다. 분석 극미량이 양호한 크로마토그래피를 나타낸 후, 동일한 유형의 적합한 정제용 방법을 선택할 수 있다. 낮고 높은 pH 크로마토그래피 방법 모두에 대한 일반적인 수행 조건은 하기와 같다.
- [1121] 유속: 24 ml/분
- [1122] 농도구배: 일반적으로 모든 농도구배는 95% A + 5% B로 초기 0.4 분 단계를 갖는다. 이어서, 분석 극미량에 따라 3.6 분 농도구배를 선택하여 양호한 분리를 얻는다 (예를 들어, 초기 유지 화합물에 대해 5% 내지 50% B; 중간 유지 화합물 등에 대해 35% 내지 80% B).
- [1123] 세척: 농도구배 말기에 1 분 세척 단계를 수행한다.
- [1124] 재-평형: 다음 진행을 위한 시스템을 준비하기 위해 2.1 분 재-평형 단계를 수행한다.
- [1125] 공급 유속: 1 ml/분
- [1126] • **용매:**
- [1127] 모든 화합물을 일반적으로 100% MeOH 또는 100% DMSO에 용해시켰다.
- [1128] • **MS 수행 조건:**
- [1129] 모세관 전압: 3.2 kV
- [1130] 콘 전압: 25 V
- [1131] 공급원 온도: 120 °C
- [1132] 배율기: 500 V
- [1133] 스캔 범위: 125-800 amu

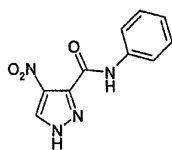
[1134] 이온화 모드: 전기분무 양성

[1135] 실시예의 각 출발 물질은 달리 언급하지 않는 한 시판된다.

[1136] 실시예 1

[1137] 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드

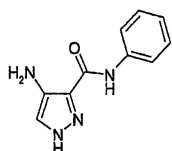
[1138] 1A. 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드



[1139]

[1140] 4-니트로피라졸-3-카르복실산 (2.5 g; 15.9 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (25 ml) 중 아닐린 교반 용액 (1.6 ml; 17.5 mmol), EDC (3.7 g; 19.1 mmol) 및 HOBt (2.6 g; 19.1 mmol)에 첨가하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하 증발 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/NaHCO₃ 포화 용액으로 처리하였다. 얻어진 고체를 여과로 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고, 이어서 진공하 건조하여 표제 화합물 (나트륨 염) 2.85 g을 황색/갈색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.78, [M+H]⁺ 232.95)

[1141] 1B. 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드



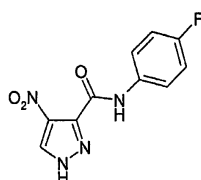
[1142]

[1143] 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 (100 mg; 0.43 mmol)를 에탄올 (5 ml)에 용해하고, 염화주석 (II) 이수화물 (500 mg; 2.15 mmol)로 처리하고, 이어서 밤새 환류 온도에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배시키고, 상기 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과 및 증발시켰다. 조 생성물을 1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르, 이어서 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 증발시킨 후, 정제용 LC/MS하여 생성물 15 mg을 회백색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 1.40, [M+H]⁺ 202.95)

[1144] 실시예 2

[1145] 4-아세틸아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

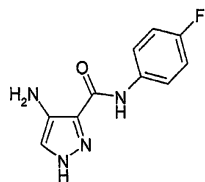
[1146] 2A. 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드



[1147]

[1148] 4-니트로피라졸-3-카르복실산 (10 g; 63.66 mmol)을 DMF (25 ml) 중 4-플루오로아닐린 (6.7 ml; 70 mmol), EDC (14.6 g; 76.4 mmol) 및 HOBt (10.3 g; 76.4 mmol) 교반 용액에 첨가하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하 증발 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/포화 염수 용액으로 처리하였다. 얻어진 황색 고체를 여과로 수집하고, 2 M 염산으로 세척하고, 이어서 진공하 건조하여 표제 화합물 15.5 g을 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.92 [M+H]⁺ 250.89)

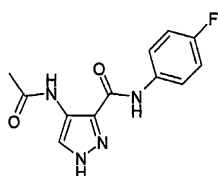
[1149] 2B. 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드



[1150]

[1151] 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드 (15 g)를 에탄올 200 ml에 용해하고, 질소 분위기하 탄소 상의 10% 팔라듐 1.5 g으로 처리하고, 이어서 밤새 실온에서 압력하에 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과 제거하고, 여액을 증발시켰다. 조 생성물을 아세톤/물 (100 ml:100 ml)에 용해하고, 아세톤을 서서히 증발시킨 후, 생성물을 여과로 수집하여 갈색 결정성 고체 (8.1 g)로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 1.58, $[M+H]^+$ 220.95)

[1152] 2C. 4-아세틸아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

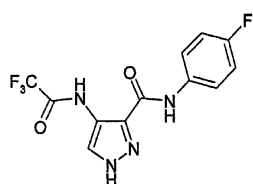


[1153]

[1154] 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드 (500 mg; 2.27 mmol)를 피리딘 5 ml에 용해하고, 아세트산 무수물 (240 μ l, 2.5 mmol)로 처리하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 제거하고, 이어서 디클로로메탄 (20 ml) 및 2 M 염산 (20 ml)을 첨가하였다. 용해되지 않은 고체를 여과로 수집하고, 디클로로메탄 및 물로 세척하고, 이어서 진공하 건조하였다. 생성물을 회백색 고체로서 단리하였다 (275 mg). (LC/MS: R_t 2.96, $[M+H]^+$ 262.91)

[1155] 실시예 3

[1156] 4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

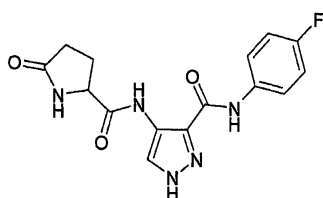


[1157]

[1158] 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드 (실시예 2B) (500 mg; 2.27 mmol)을 피리딘 5 ml에 용해하고, 트리플루오로아세트산 무수물 (320 μ l, 2.5 mmol)로 처리하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)와 2 M 염산 (50 ml) 사이에 분배시키고, 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 염수 (50 ml)로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과 및 증발시켜 생성물 560 mg을 갈색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: $[M+H]^+$ 317)

[1159] 실시예 4

[1160] 4-[(5-옥소-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

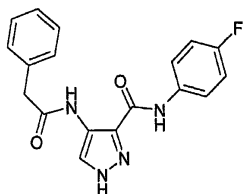


[1161]

[1162] DMF 5 ml 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드 (실시예 2B) (50 mg; 0.23 mmol), EDAC (52 mg; 0.27 mmol) 및 HOBt (37 mg; 0.27 mmol)의 교반 용액에 2-옥소프롤린 (33 mg; 0.25 mmol)을 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 실온에서 밤새 두었다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하여 생성물 24 mg을 백색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.27 [M+H]⁺ 332)

[1163] 실시예 5

[1164] 4-페닐아세틸아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

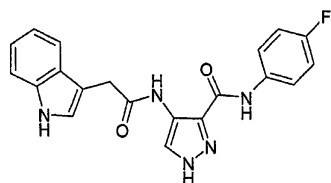


[1165]

[1166] 출발 물질로서 페닐아세트산 (34 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (14 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 3.24 [M+H]⁺ 339)

[1167] 실시예 6

[1168] 4-(2-1H-인돌-3-일-아세틸아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

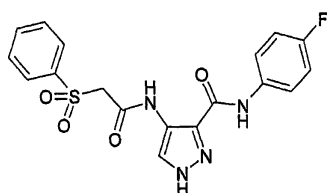


[1169]

[1170] 출발 물질로서 인돌-3-아세트산 (44 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (14 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 3.05 [M+H]⁺ 378)

[1171] 실시예 7

[1172] 4-(2-벤젠술포닐-아세틸아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

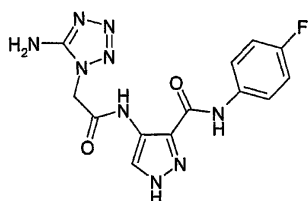


[1173]

[1174] 출발 물질로서 2-(페닐술포닐) 아세트산 (50 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (29 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 3.00 [M+H]⁺ 403)

[1175] 실시예 8

[1176] 4-[2-(5-아미노-테트라졸-1-일)-아세틸아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

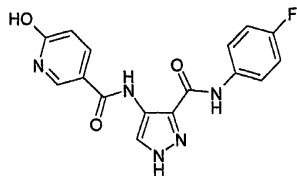


[1177]

[1178] 출발 물질로서 5-아미노테트라졸-1-아세트산 (36 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (23 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.37 [M+H]⁺ 346)

[1179] 실시예 9

[1180] N-[3-(4-플루오로-페닐카르바모일)-1H-피라졸-4-일]-6-히드록시-니코틴아미드

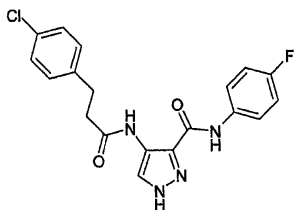


[1181]

[1182] 출발 물질로서 6-히드록시니코틴산 (38 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (17 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.32 [M+H]⁺ 342)

[1183] 실시예 10

[1184] 4-[3-(4-클로로-페닐)-프로피오닐아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

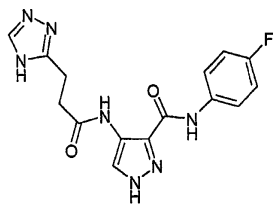


[1185]

[1186] 출발 물질로서 3-(4-클로로페닐)프로피온산 (46 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (40 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 3.60 [M+H]⁺ 388)

[1187] 실시예 11

[1188] 4-(3-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일-프로피오닐아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

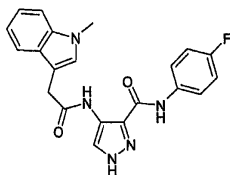


[1189]

[1190] 출발 물질로서 3-트리아졸-3-일 프로피온산 (36 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (18 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.39 [M+H]⁺ 344)

[1191] 실시예 12

[1192] 4-[2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-아세트아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

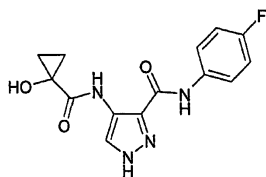


[1193]

[1194] 출발 물질로서 N-메틸 인돌-3-아세트산 (48 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (20 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 3.34 [M+H]⁺ 392)

[1195] 실시예 13

[1196] 4-[(1-히드록시-시클로프로판카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

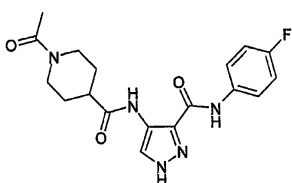


[1197]

[1198] 출발 물질로서 1-히드록시시클로프로판 카르복실산 (26 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (24 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.55 [M+H]⁺ 305)

[1199] 실시예 14

[1200] 1-아세틸-피페리딘-4-카르복실산 [3-(4-플루오로-페닐카르바모일)-1H-피라졸-4-일]-아미드

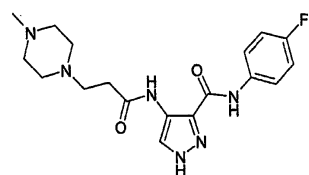


[1201]

[1202] 출발 물질로서 N-아세틸피페리딘 아세트산 (43 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (19 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.49 [M+H]⁺ 374)

[1203] 실시예 15

[1204] 4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로피오닐아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

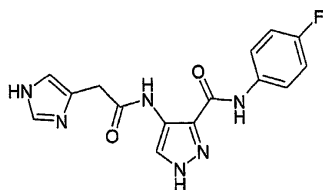


[1205]

[1206] 출발 물질로서 4-N-메틸피페라진-1-N-프로피온산 (31 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (19 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 1.77 [M+H]⁺ 375)

[1207] 실시예 16

[1208] 4-(2-1H-이미다졸-4-일-아세틸아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

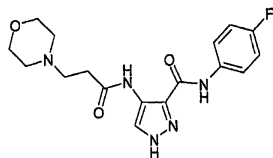


[1209]

[1210] 출발 물질로서 이미다졸-4-아세트산 (32 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (35 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 1.82 [M+H]⁺ 329)

[1211] 실시예 17

[1212] 4-(3-모르폴린-4-일-프로피오닐아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드

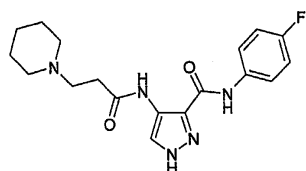


[1213]

[1214] 출발 물질로서 3-모르폴린-4-일-프로피온산 (40 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (15 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 1.84 [M+H]⁺ 362)

[1215] 실시예 18

[1216] 4-(3-피페리딘-1-일-프로피오닐아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드

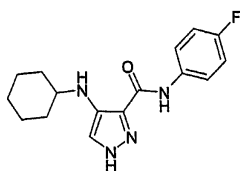


[1217]

[1218] 출발 물질로서 3-피페리딘-4-일-프로피온산 (39 mg; 0.23 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 유사한 방식으로 반응을 수행하였다. 표제 화합물 (19 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 1.92 [M+H]⁺ 360)

[1219] 실시예 19

[1220] 4-시클로헥실아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드

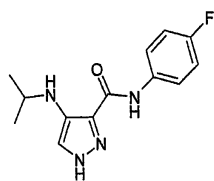


[1221]

[1222] 디클로로메탄 (10 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드 (200 mg; 1 mmol) 및 시클로헥산온 (107 mg; 1.1 mmol) 용액에 3Å 분자체 (1 g) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (315 mg; 1.5 mmol)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 주말에 걸쳐 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 증발시켜 생성물 48 mg을 회색 검으로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.95, [M+H]⁺ 285)

[1223] 실시예 20

[1224] 4-이소프로필아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드

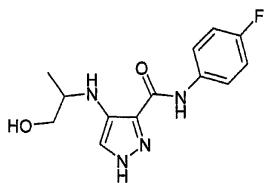


[1225]

[1226] 시클로헥산온 대신 아세톤을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. (LC/MS: R_t 2.08, [M+H]⁺ 245)

[1227] 실시예 21

[1228] 4-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드



[1229]

[1230] 시클로헥산은 대신 히드록시아세톤을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19와 유사한 방식으로 상기 화합물을 제조하였다.

¹HNMR (400MHz, D6-DMSO): 9.9

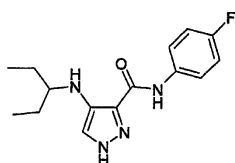
(1H, br s), 7.8 (2H, dd), 7.3 (1H, s), 7.15 (2H, t), 5.15 (1H, d), 4.7 (1H, br s), 3.4

(2H, m), 3.2 (1H, m), 1.1 (3H, d).

[1231]

[1232] 실시예 22

[1233] 4-(1-에틸-프로필아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드



[1234]

[1235] 시클로헥산은 대신 3-펜탄온을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19와 유사한 방식으로 상기 화합물을 제조하였다.

¹HNMR (400MHz, D6-DMSO): 12.85 (1H, br

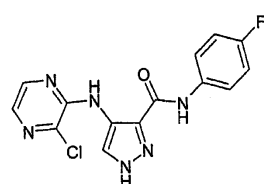
s), 9.9 (1H, br s), 7.8 (2H, br t), 7.3 (1H, s), 7.15 (2H, t), 5.0 (1H, d), 2.9 (1H, br m),

1.5 (4H, m), 3.2 (1H, m), 0.9 (6H, t).

[1236]

[1237] 실시예 23

[1238] 4-(3-클로로-피라진-2-일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드

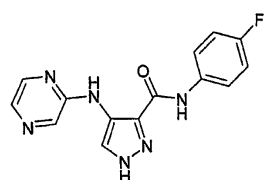


[1239]

[1240] 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드 (50 mg; 0.23 mmol) 및 2,3-디클로로피라진 (140 mg; 0.92 mmol)의 혼합물을 CEM 디스커버(Discover; 상표명) 마이크로파 합성기에서 20 분 동안 150 °C (50W)로 가열하였다. 조질의 반응 혼합물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:3 이어서 1:2)으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 표제 화합물 15 mg을 백색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 4.06 M+H]⁺ 332)

[1241] 실시예 24

[1242] 4-(피라진-2-일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드

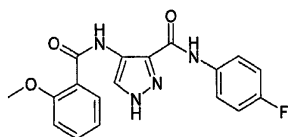


[1243]

[1244] 2,3-디클로로피라진 대신 2-클로로피라진을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 23과 유사한 방식으로 상기 화합물을 제조하였다. (LC/MS: R_t 3.28 [M+H]⁺ 299)

[1245] 실시예 25

[1246] 4-(2-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

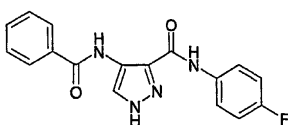


[1247]

[1248] 2-메톡시-벤조산 (38 mg, 0.25 mmol)을 DMF (5 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 (50 mg, 0.23 mmol), EDC (53 mg, 0.27 mmol) 및 HOBt (37 mg, 0.27 mmol) 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하 제거하였다. 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하고, 생성물 함유 분획을 증발시킨 후 생성물을 분홍색 고체로서 수득하였다 (12 mg, 15%). (LC/MS: R_t 4.00, [M+H]⁺ 354.67)

[1249] 실시예 26

[1250] 4-벤조일아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

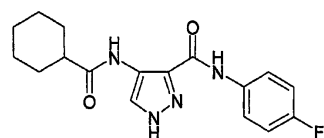


[1251]

[1252] 출발 물질로서 벤조산 (31 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 25와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 분홍색 고체로서 단리하였다 (26 mg, 35%). (LC/MS: R_t 3.96, [M+H]⁺ 324.65)

[1253] 실시예 27

[1254] 4-(시클로헥산카르보닐-아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

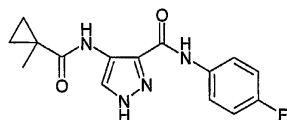


[1255]

[1256] 출발 물질로서 시클로헥산카르복실산 (32 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 25와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 분홍색 고체로서 단리하였다 (28 mg, 37%). (LC/MS: R_t 4.16, [M+H]⁺ 330.70)

[1257] 실시예 28

[1258] 4-[(1-메틸-시클로프로판카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

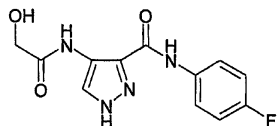


[1259]

[1260] 출발 물질로서 1-메틸-시클로프로판카르복실산 (25 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 25와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 분홍색 고체로서 단리하였다 (24 mg, 35%). (LC/MS: R_t 3.72, [M+H]⁺ 302.68)

[1261] 실시예 29

[1262] 4-(2-히드록시-아세트아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

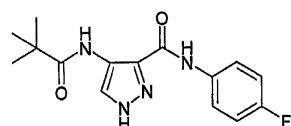


[1263]

[1264] 출발 물질로서 히드록시-아세트산 (19 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 25와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (26 mg, 41%). (LC/MS: R_t 2.65, [M+H]⁺ 278.61)

[1265] 실시예 30

[1266] 4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

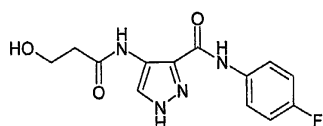


[1267]

[1268] 출발 물질로서 2,2-디메틸-프로피온산 (26 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 25와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 분홍색 고체로서 단리하였다 (21 mg, 30%). (LC/MS: R_t 3.83, [M+H]⁺ 304.68)

[1269] 실시예 31

[1270] 4-(3-히드록시-프로피오닐아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

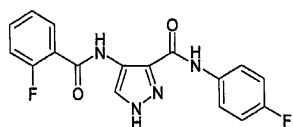


[1271]

[1272] 출발 물질로서 3-히드록시-프로피온산 (75.1 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 25와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 베이지색 고체로서 단리하였다 (5 mg, 8%). (LC/MS: R_t 2.58, [M+H]⁺ 292.65)

[1273] 실시예 32

[1274] 4-(2-플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성



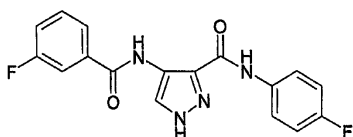
[1275]

[1276] 2-플루오로벤조산 (36 mg, 0.25 mmol)을 DMSO (1 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 (50 mg, 0.23 mmol), EDC (53 mg, 0.27 mmol) 및 HOBt (37 mg, 0.27 mmol) 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 정제용 LC/MS로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 증발시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (15 mg, 19 %).

[1277] (LC/MS: R_t 3.91, [M+H]⁺ 342.66)

[1278] 실시예 33

[1279] 4-(3-플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

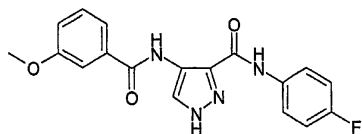


[1280]

[1281] 출발 물질로서 3-플루오로벤조산 (36 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (19 mg, 24%). (LC/MS: R_t 4.03, [M+H]⁺ 342.67)

[1282] 실시예 34

[1283] 4-(3-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

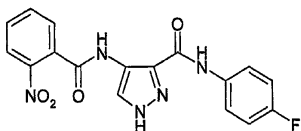


[1284]

[1285] 출발 물질로서 3-메톡시-벤조산 (39 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (20 mg, 25%). (LC/MS: R_t 3.97, [M+H]⁺ 354.68)

[1286] 실시예 35

[1287] 4-(2-니트로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

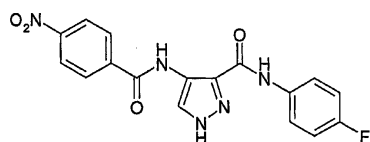


[1288]

[1289] 출발 물질로서 2-니트로벤조산 (43 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (17 mg, 20%). (LC/MS: R_t 3.67, [M+H]⁺ 369.69)

[1290] 실시예 36

[1291] 4-(4-니트로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

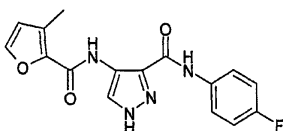


[1292]

[1293] 출발 물질로서 4-니트로벤조산 (43 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (15 mg, 18%). (LC/MS: R_t 3.98, [M+H]⁺ 369.63)

[1294] 실시예 37

[1295] 4-[(3-메틸-푸란-2-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

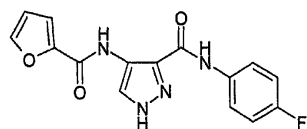


[1296]

[1297] 출발 물질로서 3-메틸-2-푸로산 (32 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (15 mg, 20%). (LC/MS: R_t 3.86, [M+H]⁺ 328.68)

[1298] 실시예 38

[1299] 4-[(푸란-2-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

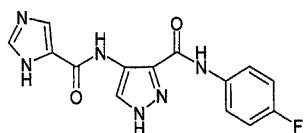


[1300]

[1301] 출발 물질로서 2-푸로산 (29 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (18 mg, 25%). (LC/MS: R_t 3.56, [M+H]⁺ 314.64)

[1302] 실시예 39

[1303] 4-[(3H-이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

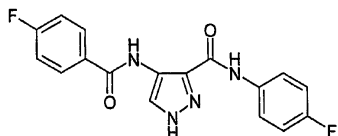


[1304]

[1305] 출발 물질로서 1H-이미다졸-4-카르복실산 (29 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (16 mg, 22%). (LC/MS: R_t 2.59, [M+H]⁺ 314.65)

[1306] 실시예 40

[1307] 4-(4-플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

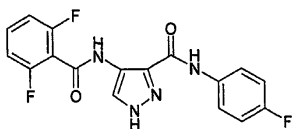


[1308]

[1309] 출발 물질로서 4-플루오로벤조산 (36 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 크림색 고체로서 단리하였다 (23 mg, 29%). (LC/MS: R_t 4.00, [M+H]⁺ 342.67)

[1310] 실시예 41

[1311] 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

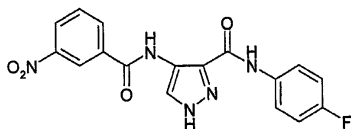


[1312]

[1313] 출발 물질로서 2,6-디플루오로벤조산 (40 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 크림색 고체로서 단리하였다 (25 mg, 30%). (LC/MS: R_t 3.76, [M+H]⁺ 360.66)

[1314] 실시예 42

[1315] 4-(3-니트로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

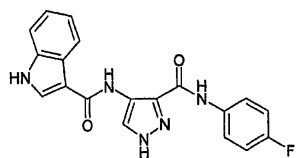


[1316]

[1317] 출발 물질로서 3-니트로벤조산 (43 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 크림색 고체로서 단리하였다 (15 mg, 18%). (LC/MS: R_t 3.94, [M+H]⁺ 369.65)

[1318] 실시예 43

[1319] 1H-인돌-3-카르복실산 [3-(4-플루오로-페닐카르바모일)-1H-피라졸-4-일]-아미드의 합성

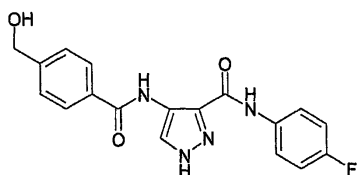


[1320]

[1321] 출발 물질로서 인돌-3-카르복실산 (41 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 녹빛 고체로서 단리하였다 (14 mg, 17%). (LC/MS: R_t 3.60, [M+H]⁺ 363.66)

[1322] 실시예 44

[1323] 4-(4-히드록시메틸-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

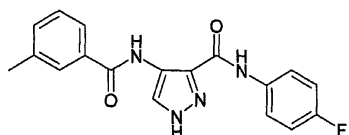


[1324]

[1325] 출발 물질로서 4-히드록시메틸벤조산 (39 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다 (19 mg, 23%). (LC/MS: R_t 3.12, [M+H]⁺ 354.68)

[1326] 실시예 45

[1327] 4-(3-메틸-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

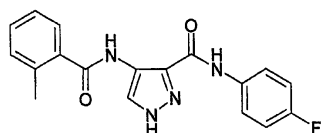


[1328]

[1329] 출발 물질로서 3-메틸벤조산 (35 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 회백색 고체로서 단리하였다 (21 mg, 27%). (LC/MS: R_t 4.13, [M+H]⁺ 338.71)

[1330] 실시예 46

[1331] 4-(2-메틸-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

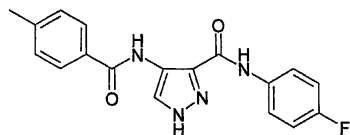


[1332]

[1333] 출발 물질로서 2-메틸벤조산 (35 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 회백색 고체로서 단리하였다 (20 mg, 26%). (LC/MS: R_t 4.05, [M+H]⁺ 338.69)

[1334] 실시예 47

[1335] 4-(4-메틸-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

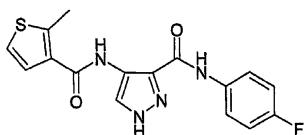


[1336]

[1337] 출발 물질로서 4-메틸벤조산 (35 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 32와 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 회백색 고체로서 단리하였다 (19 mg, 24%). (LC/MS: R_t 4.16, $[M+H]^+$ 338.70)

[1338] 실시예 48

[1339] 4-[(2-메틸-티오펜-3-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성



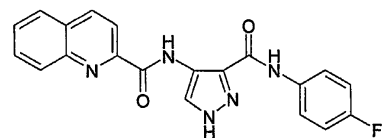
[1340]

[1341] 2-메틸-3-티오펜카르복실산 (36 mg, 0.25 mmol)을 DMSO (1 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 (실시예 2B) (50 mg, 0.23 mmol), EDC (53 mg, 0.27 mmol) 및 HOBt (37 mg, 0.27 mmol) 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 ml)에 적가하고, 얻어진 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 흡입 건조하였다. 표제 화합물을 베이지색 고체로서 단리하였다 (15 mg, 19%).

[1342] (LC/MS: R_t 4.08, $[M+H]^+$ 344.67)

[1343] 실시예 49

[1344] 퀴놀린-2-카르복실산 [3-(4-플루오로-페닐카르바모일)-1H-피라졸-4-일]-아미드의 합성

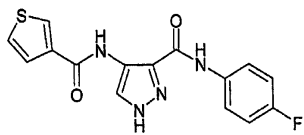


[1345]

[1346] 출발 물질로서 퀴날드산 (44 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 48과 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 갈색 고체로서 단리하였다 (16 mg, 19%). (LC/MS: R_t 4.29, $[M+H]^+$ 375.66)

[1347] 실시예 50

[1348] 4-[(티오펜-3-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

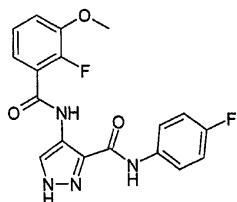


[1349]

[1350] 출발 물질로서 티오펜-3-카르복실산 (33 mg, 0.25 mmol)을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 48과 유사한 방식으로 실험을 수행하였다. 생성물을 베이지색 고체로서 단리하였다 (15 mg, 20%). (LC/MS: R_t 3.77, $[M+H]^+$ 330.61)

[1351] 실시예 51

[1352] 4-(2-플루오로-3-메톡시-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드



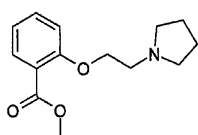
[1353]

[1354] 2-플루오로-3-메톡시벤조산 (0.047 g, 0.28 mmol), 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 (실시예 2B) (0.055 g, 0.25 mmol), EDC (0.58 g, 0.30 mmol) 및 HOBt (0.041 g, 0.30 mmol)를 실온에서 5 시간 동안 DMSO (1.25 ml)에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (30 ml)에 붓고, 얻어진 고체를 여과로 수집하고, 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다 (0.058 g, 63 %). (LC/MS: R_t 3.99, $[MH]^+$ 372.98)

[1355] 실시예 52

[1356] 4-[2-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-벤조일아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 4-플루오로페닐아미드의 합성

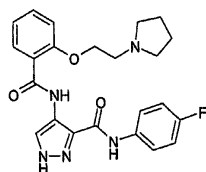
[1357] 52A. 2-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르



[1358]

[1359] 다이소프로필아조디카르복실레이트 (0.404 g, 2 mmol)를 THF (10 ml) 중 트리페닐포스핀 (0.524 g, 2 mmol) 용액에 적가하였다. 메틸 살리실레이트 (0.304 g, 2 mmol)를 적가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 1,2-히드록시에틸 피롤리딘 (0.230 g, 2 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 더 교반하였다. 얻어진 용액을 진공에서 제거하고, 헥산:에틸 아세테이트 (5:1, 1:1) 및 이어서 에틸 아세테이트:메탄올 (4:1)로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피하여 생성물을 투명한 황색 오일로서 수득하였다 (0.104 g, 21 %). (LC/MS: R_t 0.69, 1.62, $[MH]^+$ 250.02)

[1360] 52B. 4-[2-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-벤조일아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 4-플루오로페닐아미드

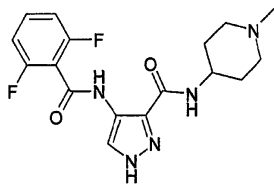


[1361]

[1362] 2-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 (0.104 g, 0.42 mmol)를 2 M 수성 NaOH (20 ml) 및 물 (20 ml)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 제거하고, 톨루엔 (3 x 5 ml)과 공비 혼합하였다. 물 (50 ml)을 첨가하고, 혼합물을 1 M 수성 HCl을 사용하여 pH가 5가 되게 하였다. 얻어진 용액을 진공에서 제거하고, 톨루엔 (3 x 5 ml)과 공비 혼합하여 백색 고체를 수득하고, 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 (실시예 2B) (0.055 g, 0.25 mmol), EDC (0.058 g, 0.3 mmol) 및 HOBt (0.041g, 0.3 mmol)와 합하고, 실온에서 20 시간 동안 DMSO (3 ml)에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (30 ml)에 붓고, 얻어진 고체를 여과로 수집하고, 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다 (0.015 g, 14 %). (LC/MS: R_t 2.18, $[MH]^+$ 438.06)

[1363] 실시예 53

[1364] 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드의 합성

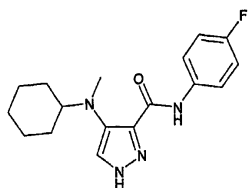


[1365]

[1366] DMF (3 ml) 중 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (134 mg, 0.50 mmol), 4-아미노-N-메틸피페리딘 (50.0 μ l, 0.45 mmol), EDAC (104 mg, 0.54 mmol) 및 HOBt (73.0 mg, 0.54 mmol)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 부분을 건조하고 (MgSO_4), 진공에서 제거하여 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드를 백색 고체로서 수득하였다 (113 mg, 69%). (LC/MS: R_t 2.52, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.19)

[1367] 실시예 54

[1368] 4-(시클로헥실-메틸-아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드의 합성

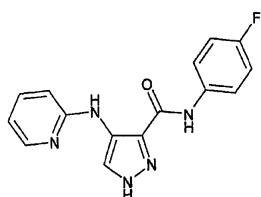


[1369]

[1370] 상기 화합물을 실시예 19의 화합물과 유사한 방식으로 제조하고, 이어서 먼저 시클로헥산온 및 이어서 포름알데히드를 사용하여 환원성 알킬화하여 제조하였다. (LC/MS: R_t 2.77 $[\text{MH}]^+$ 316.71)

[1371] 실시예 55

[1372] 4-(피리딘-2-일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드



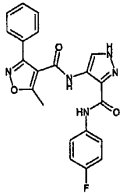
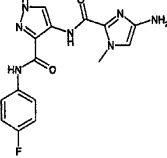
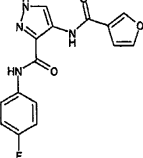
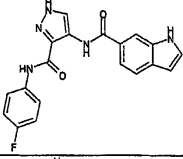
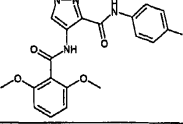
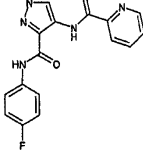
[1373]

[1374] 표제 화합물을 실시예 23의 화합물과 유사한 방식으로 제조하였다. (LC/MS: R_t 2.07 $[\text{MH}]^+$ 298.03)

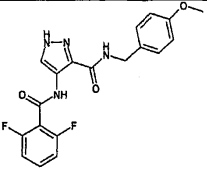
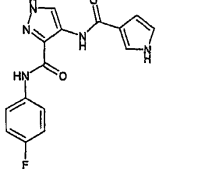
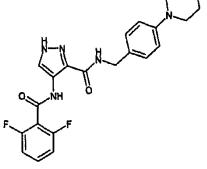
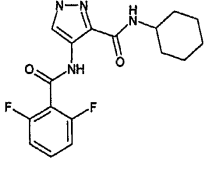
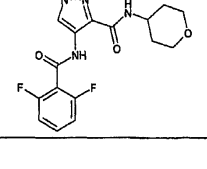
[1375] 실시예 56-81

[1376] 상기 실시예에 기재된 방법 또는 그의 유사한 방법에 따라, 또는 상기 실시예에 기재된 화합물을 이용한 화학적 전환 또는 당업계에서 공지된 합성 방법을 수행하여 하기 표 3에 나타난 화합물을 제조하였다.

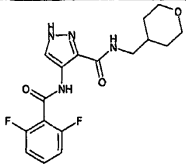
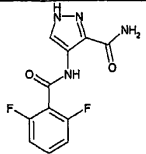
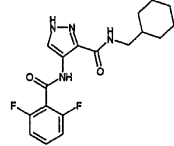
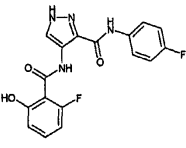
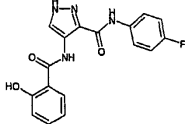
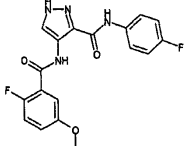
표 3

실시예 번호	구조	제조에 사용된 방법과 유사한 실시예 번호	실시예와의 차이	LCMS
56		4		R_t 3.20 분 $[M+H]^+$ 406.07
57		4	이어서, 실시예 82에 기재된 바와 같이 TFA로 t-Boc보호기의 제거	R_t 2.35 분 m/z 343.72
58		4	용매로서 DMF 대신 DMSO 사용	R_t 3.51 분 m/z 314.62
59		4	용매로서 DMF 대신 DMSO 사용	R_t 3.79 분 m/z 363.67
60		48	EtOAc:석유 에테르 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R_t 3.68 분 m/z 384.69
61		48	EtOAc:석유 에테르 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R_t 3.61 분 m/z 326.10

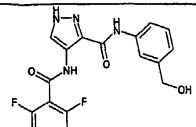
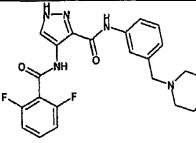
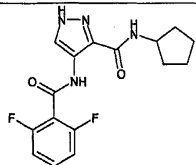
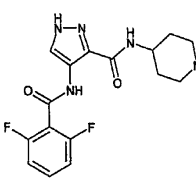
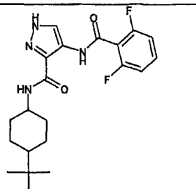
[1377]

실시예 번호	구조	제조에 사용된 방법과 유사한 실시예 번호	실시예와의 차이	LCMS
62		48	EtOAc:헥스 에테르 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R _t 3.51 분 m/z 387.11
63		48		R _t 3.11 분 m/z 313.65
64		48	EtOAc:헥스 에테르 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R _t 2.20 분 m/z 455.19
65		53		R _t 3.95 분 m/z 349.09
66		48	EtOAc:헥스 에테르 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R _t 2.39 분 m/z 351.07

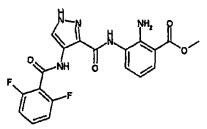
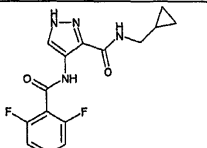
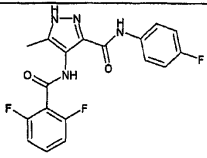
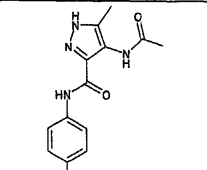
[1378]

실시예 번호	구조	제조에 사용된 방법과 유사한 실시예 번호	실시예와의 차이	LCMS
67		48	EtOAc:석유 에테르 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R _t 2.83 분 m/z 365.13
68		TFA-아니솔을 사용하여 실시예 62의 화합물로부터 PMB기의 제거		R _t 2.10 분 m/z 266.97
69		48	용매로서 DMSO 대신 DMF 사용	R _t 3.22 분 m/z 363.10
70		48		R _t 4.48 분 m/z 358.96
71		48		R _t 3.93 분 m/z 340.96
72		48		R _t 4.11 분 m/z 373.01

[1379]

실시예 번호	구조	제조에 사용된 방법과 유사한 실시예 번호	실시예와의 차이	LCMS
73		48	용매로서 DMSO 대신 DMF 사용	R_t 2.56 분 m/z 373.05
74		실시예 73의 산화 및 이어서 환원성 아민화로 수득		R_t 1.99 분 m/z 442.09
75		53	DCM:MeOH (1:0 내지 19:1) 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R_t 3.65 분 m/z 335.03
76		25	칼럼 크로마토그래피로 정제. 이어서 포화 에틸 아세테이트/HCl을 사용하여 t-Boc 보호기의 제거	R_t 1.57 분 m/z 350.10
77		53		R_t 5.05 분 m/z 405.14

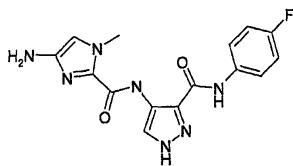
[1380]

실시예 번호	구조	제조에 사용된 방법과 유사한 실시예 번호	실시예와의 차이	LCMS
78		53		R _t 2.87 분 m/z 416.07
79		53	EtOAc:헥산 에테르 (1:1) 용리액을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R _t 3.41 분 m/z 321.03
80		2A, 2B & 53	출발 물질로서, 시판되는 5-메틸 -피라졸-1H-3- 카르복실산 사용. EtOAc: 헥산 용리액 (1:3 내지 1:1)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R _t 3.42 분 m/z 375.05
81		2C	EtOAc: 헥산 용리액 (1:1 내지 1:0) 을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제	R _t 2.37 분 m/z 277.04

[1381]

[1382] 실시예 82

[1383] 4-[(4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드



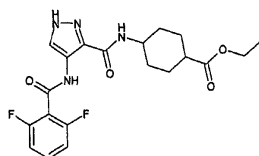
[1384]

[1385] 트리플루오로아세트산 (200 ml)을 디클로로메탄 (5 ml) 중 {2-[3-(4-플루오로-페닐카르바모일)-1H-피라졸-4-일 카르바모일]-1-메틸-1H-이미다졸-4-일}-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (30 mg) 현탁액에 첨가하고, 이어서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 이어서 톨루엔 (2 x 10 ml)으로 재증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 처리하고, 얻어진 고체를 여과로 수집하였다. 상기 고체를 디에틸 에테르로 세척하고, 이어서 진공하에 건조하여 4-[(4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르보닐)-아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 15 mg을 회백색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: [M+H]⁺ 343.72)

[1386] 실시예 83

[1387] 4-([4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-시클로헥산카르복실산의 합성

[1388] 83A. 4-([4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르

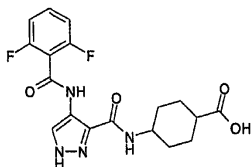


[1389]

[1390] 염화티오닐 (0.32 ml, 4.40 mmol)을 EtOH (10 ml) 중 4-아미노시클로헥산카르복실산 (572 mg, 4.00 mmol) 혼합물에 서서히 첨가하고, 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 제거하고, 톨루엔과 공비 혼합하여 상응하는 에틸 에스테르 (650 mg)을 얻은 색 고체로서 수득하였다.

[1391] DMF (5 ml) 중 에틸 에스테르 (103 mg, 0.60 mmol), 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (134 mg, 0.50 mmol), EDC (115 mg, 0.60 mmol) 및 HOBt (81 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 연속해서 세척하였다. 유기 부분을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 제거하여 4-([4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르 (112 mg)를 수득하였다.

[1392] 83B. 4-([4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-시클로헥산카르복실산



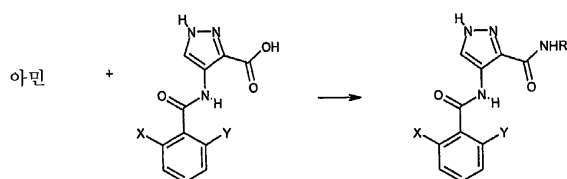
[1393]

[1394] MeOH (2.5 ml) 및 2 M 수성 NaOH (2.5 ml) 중 에스테르 (45 mg) (83A)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 물 (10 ml)을 첨가하고, 1 M 수성 HCl을 사용하여 혼합물의 pH가 5가 되게 하였다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고, EtOAc/MeOH (1:0 내지 9:1)를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-([4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-시클로헥산카르복실산 (11 mg)을 백색 고체 및 시스-/트랜스-이성질체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.78 및 2.96, [M+H]⁺ 393.09)

[1395] 실시예 84 내지 152

[1396] 일반적인 방법 A

[1397] 피라졸 카르복실산으로부터 아미드의 제조

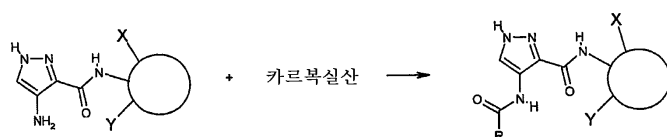


[1398]

[1399] DMF (3 ml) 중 적합한 벤조일아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.50 mmol), EDAC (104 mg, 0.54 mmol), HOBt (73.0 mg, 0.54 mmol) 및 상응하는 아민 (0.45 mmol) 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 연속해서 세척하였다. 유기 부분을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 제거하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1400] 일반적인 방법 B

[1401] 아미노-피라졸로부터 아미드의 제조



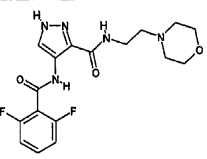
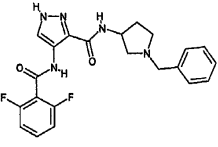
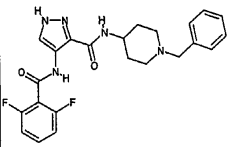
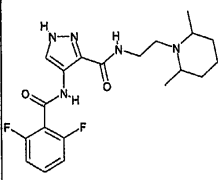
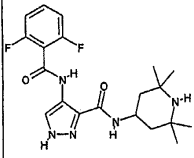
[1402]

[1403] N,N-디메틸포름아미드 5 ml 중 적합한 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 아미드 (0.23 mmol), EDAC (52 mg; 0.27 mmol) 및 HOBt (37 mg; 0.27 mmol) 교반 용액에 상응하는 카르복실산 (0.25 mmol)을 첨가하고, 이어서 상기 혼합물을 실온에서 밤새 두었다. 상기 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하여 생성물을 수득하였다.

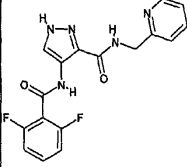
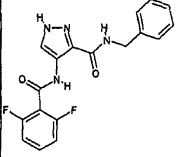
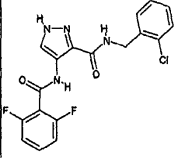
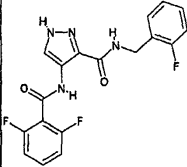
[1404] 일반적인 방법 C

- [1405] tert-부톡시카르보닐기의 제거에 의한 피페리딘 고리 질소의 탈보호
- [1406] N-tert-부톡시카르보닐 (t-Boc) 보호기 (40 mg)를 함유한 피페리딘기를 함유하는 방법 A 또는 방법 B의 생성물을 포화 에틸 아세테이트/HCl로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체가 반응 혼합물로부터 침전되었고, 이를 여과 제거하고, 에테르로 세척하고, 이어서 건조하여 생성물 25 mg을 수득하였다. (LC/MS: $[M+H]^+$ 364)
- [1407] 방법 L
- [1408] 아민 출발 물질의 제조
- [1409] 하기 방법이 하기의 아민을 제조하는 데 사용되었다.
- [1410] 4-티오모르폴린-4-일-시클로헥실아민;
- [1411] 4-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-시클로헥실아민;
- [1412] N- (테트라히드로-피란-4-일)-시클로헥산-1,4-디아민;
- [1413] 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-시클로헥실아민;
- [1414] 1'-메틸-[1,4']비피페리디닐-4-일아민; 및
- [1415] 4-모르폴린-4-일-시클로헥실아민.
- [1416] THF (10 ml) 중 N-4-Boc-아미노시클로헥산온 (0.5 g, 2.3 mmol) 용액을 적합한 아민, 예를 들어, 티오모르폴린 (0.236 g, 2.3 mmol), 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.715 g, 2.76 mmol) 및 아세트산 (0.182 ml)으로 처리하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다. 백색 고체를 포화 HCl/EtOAc로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 증발 건조하고, 이어서 톨루엔으로 재증발시켰다. 얻어진 아민을 염산염으로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 1.75, $[M+H]^+$ 201)
- [1417] 일반적인 방법 A, B, C 및 L, 언급된 경우 개질된 방법에 따라, 하기 표 4에 나타난 화합물을 제조하였다.

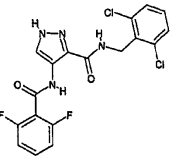
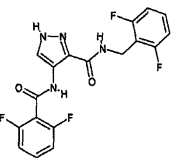
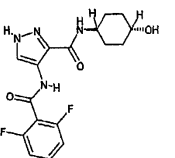
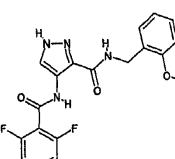
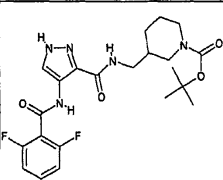
표 4

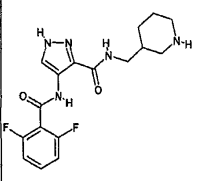
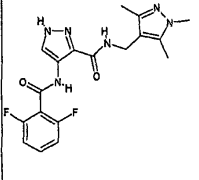
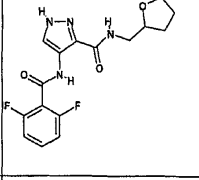
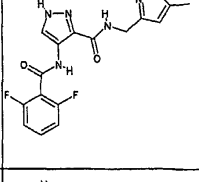
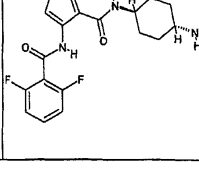
실시예 번호		제조 방법	LCMS
84		방법 A	$[M+H]^+$ 380 R_t 1.42
85		방법 A	$[M+H]^+$ 426 R_t 1.93
86		방법 A	$[M+H]^+$ 440 R_t 1.87
87		방법 A	$[M+H]^+$ 406 R_t 2.78
88		방법 A	$[M+H]^+$ 406 R_t 2.55

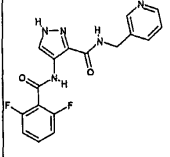
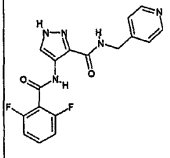
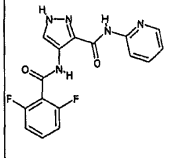
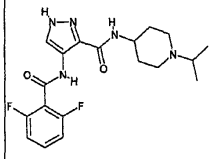
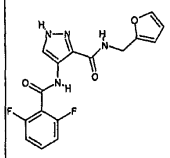
[1418]

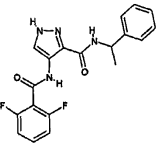
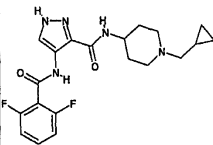
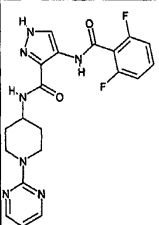
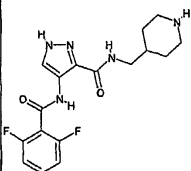
실시예 번호		제조 방법	LCMS
89		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 358 R_t 1.98
90		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 357 R_t 3.37
91		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 391 R_t 3.16
92		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 375 R_t 3.02

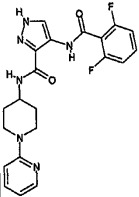
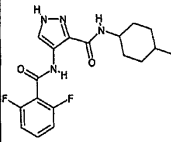
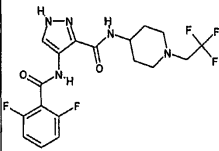
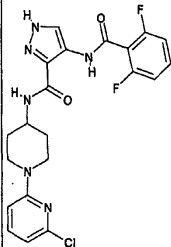
[1419]

실시예 번호		제조 방법	LCMS
93		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 425 R_t 3.27
94		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 393 R_t 3.01
95		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 365 R_t 2.22
96		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 387 R_t 3.05
97		방법A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 464 R_t 3.17

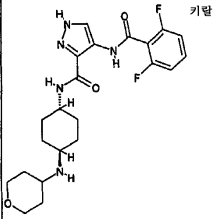
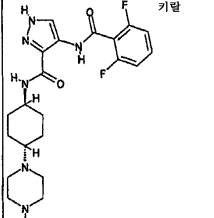
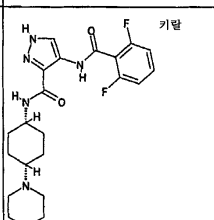
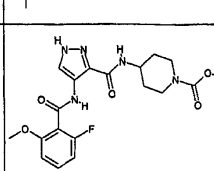
실시예 번호		제조 방법	LCMS
98		출발 물질로서 실시예 97의 생성물을 사용한 방법 C	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.76
99		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 389 R_t 2.36
100		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 351 R_t 2.55
101		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 362 R_t 2.63
102		방법 A DMF 대신 DMSO 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.75

실시예 번호		제조 방법	LCMS
103		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 358 R_t 3.2
104		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 358 R_t 1.77
105		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 344 R_t 2.71
106		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 392 R_t 2.57
107		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 347 R_t 2.8

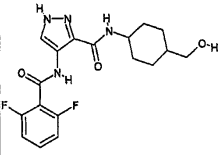
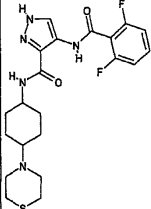
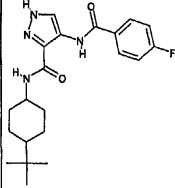
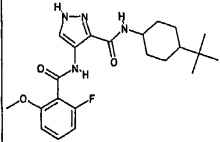
실시예 번호		제조 방법	LCMS
108		방법 A DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 371 R_t 3.1
109		방법 A Et_3N 1 당량, DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 404 R_t 2.7
110		방법 A Et_3N 2 당량, HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 428 R_t 2.63
111		방법 A 후 방법 C Et_3N 2 당량, HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.75

실시예 번호		제조 방법	LCMS
112		방법 A Et ₃ N 2 당량, HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 DMSO	[M+H] ⁺ 427 R _t 2.71
113		방법 A HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 DMSO	[M+H] ⁺ 363 R _t 3.34
114		방법 A Et ₃ N 2 당량, HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 DMSO	[M+H] ⁺ 432 R _t 2.63
115		방법 A	[M+H] ⁺ 461 R _t 3.3

[1420]

실시예 번호		제조 방법	LCMS
116		방법 A DMF 대신 DMSO, Et ₃ N 2 당량 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	[M+H] ⁺ 448 R _t 1.87
117		방법 A DMF 대신 DMSO, Et ₃ N 2 당량 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	[M+H] ⁺ 447 R _t 1.65
118		방법 A DMF 대신 DMSO, Et ₃ N 2 당량 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	[M+H] ⁺ 447 R _t 1.72
119		방법 B	[M+H] ⁺ 462 R _t 2.97

[1421]

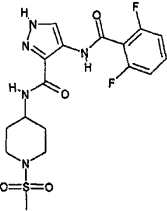
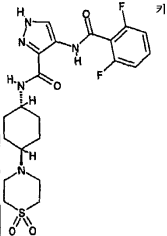
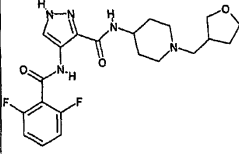
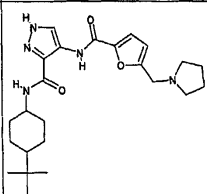
실시예 번호		제조 방법	LCMS
120		방법 A N-에틸-모르폴린 (NEM) 2 당량	$[M+H]^+$ 379 R_t 2.45
121		방법 A HOBt 대신 HOAt, Et ₃ N 2 당량 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	$[M+H]^+$ 450 R_t 1.97
122		방법 B	$[M+H]^+$ 387 R_t 3.83
123		방법 B	$[M+H]^+$ 417 R_t 3.65

[1422]

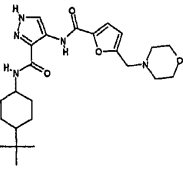
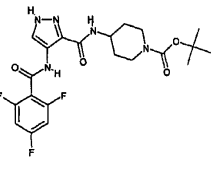
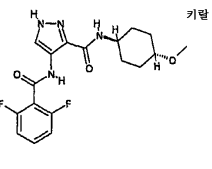
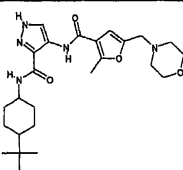
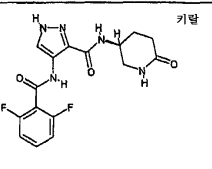
실시예 번호		제조 방법	LCMS
124		방법 A HOBt 대신 HOAt, Et ₃ N 2 당량	[M+H] ⁺ 392 R _t 1.85
125		방법 A HOBt 대신 HOAt, Et ₃ N 2 당량	[M+H] ⁺ 408 R _t 1.82
126		방법 B	[M+H] ⁺ 403 R _t 4.02
127		방법 B	[M+H] ⁺ 369 R _t 3.78

[1423]

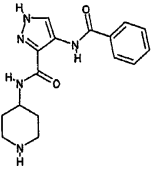
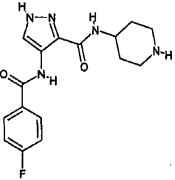
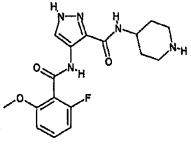
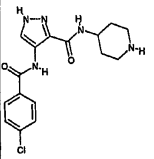
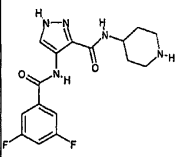
실시예 번호		제조 방법	LCMS
128		방법 B	[M+H] ⁺ 435 R _t 3.83
129		방법 B	[M+H] ⁺ 405 R _t 3.96
130		방법 A HOBt 대신 HOAt	[M+H] ⁺ 512 R _t 3.1

실시예 번호		제조 방법	LCMS
131		방법 A HOBt 대신 HOAt	$[M+H]^+$ 428 R_t 2.45
132		방법 A HOBt 대신 HOAt, Et_3N 2 당량 아미드 커플링 단계 후 분리된 시스 및 트랜스 이성질체 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	$[M+H]^+$ 482 R_t 1.96
133		방법 A HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 DMSO	$[M+H]^+$ 434 R_t 2.3
134		방법 B	$[M+H]^+$ 442 R_t 2.39

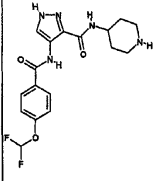
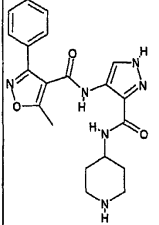
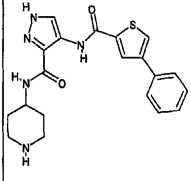
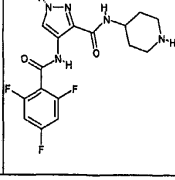
[1424]

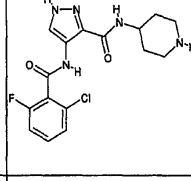
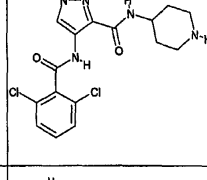
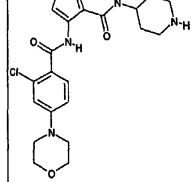
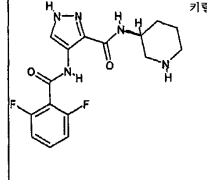
실시예 번호		제조 방법	LCMS
135		방법 B	[M+H] ⁺ 458 R _t 2.26
136		방법 B HOBt 대신 HOAt,	[M+H] ⁺ 468 R _t 3.07
137		방법 A Et ₃ N 2 당량, HOBt 대신 HOAt,	[M+H] ⁺ 379 R _t 2.6
138		방법 B	[M+H] ⁺ 472 R _t 2.40
139		방법 A Et ₃ N 2 당량, HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 DMSO	[M+H] ⁺ 364 R _t 2.1

[1425]

실시예 번호		제조 방법	LCMS
140		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 314 R_t 1.78
141		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 332 R_t 1.89
142		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 362 R_t 1.78
143		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 348 R_t 2.01
144		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 350 R_t 1.97

[1426]

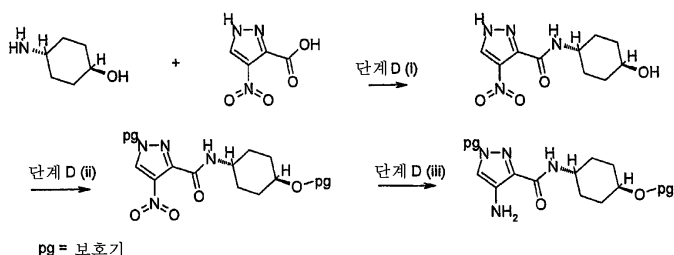
실시예 번호		제조 방법	LCMS
145		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 380 R_t 2.01
146		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 395 R_t 1.94
147		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 396 R_t 2.11
148		방법 B 후 방법 C HOBt 대신 HOAt	$[M+H]^+$ 368 R_t 1.76

실시예 번호		제조 방법	LCMS
149		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 366 R_t 1.78
150		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 383 R_t 1.87
151		방법 B 후 방법 C	$[M+H]^+$ 433 R_t 1.89
152		방법 B 후 방법 C HOBt 대신 HOAt	$[M+H]^+$ 350 R_t 1.76

[1427] 실시예 153 내지 165

[1428] 일반적인 방법 D

[1429] 보호된 4-아미노-피라졸-3-일 카르복실산 4-히드록시-시클로헥실아미드의 제조



[1430]

[1431] 단계 D (i):

[1432] DMF (120 ml) 중 4-니트로-3-피라졸카르복실산 (4.98 g, 31.7 mmol), 트랜스 4-아미노시클로헥산올 (3.65 g, 31.7 mmol), EDAC (6.68 g, 34.8 mmol) 및 HOBt (4.7 g, 34.8 mmol)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해하고, 5% 시트르산, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 연속해서 세척하였다. 생성물은 주로 시트르산 세척액에서 발견되었고, 이를 염기성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 CHCl_3 으로 처리하여 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 4-히드록시-시클로헥실아미드 1.95 g을 수득하였다.

[1433] (LC/MS: R_t 1.62, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255)

[1434] 단계 D (ii):

[1435] 테트라히드로-피란-2-일 보호기의 도입

[1436] THF (50 ml) 및 클로로포름 (100 ml) 혼합물 중 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 4-히드록시-시클로헥실아미드 (1.95 g; 7.67 mmol) 용액을 3,4-디히드로-2H-피란 (1.54 ml, 15.34 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 일수화물 (100 mg)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 과량의 피란 (0.9 ml)을 전체에 첨가하여 반응을 완료하였다. 상기 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 연속해서 세척하였다. 얻어진 용액을 진공에서 제거하고, 헥산 (2 칼럼 길이) 및 이어서 30% 에틸 아세테이트:헥산 (10 칼럼 길이), 70% 에틸 아세테이트:헥산 (10 칼럼 길이)으로 용리하면서 바이오테이지(Biotage) 칼럼 크로마토그래피하여 4-니트로-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 [4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미드 1.25 g을 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.97, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423)

[1437] 단계 D (iii):

[1438] 메탄올 (25 ml) 중 4-니트로-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 [4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미드 (0.3 g; 0.71 mmol) 용액을 탄소 상의 10% 팔라듐 (30 mg)으로 처리하고, 이어서 실온에서 압력하에 밤새 수소화하였다. 촉매를 여과 제거하고, 메탄올로 3 회 세척하였다. 여액을 증발시켜 목적 생성물 0.264 g을 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.39, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393)

[1439] 일반적인 방법 E

[1440] 테트라히드로피란-2-일 보호기의 제거 방법

[1441] EtOH (10 ml) 중 4-(2-메톡시-벤조일아미노)-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 [4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미드 (0.125 g, 0.23 mmol) 현탁액에 p-톨루엔 술폰산 수화물 (90 mg, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 °C에서 30 분 동안 가열하였다. 상기 반응물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 연속해서 세척하였다. 얻어진 용액을 진공에서 제거하여 백색

고체를 수득하였고, 이는 p-톨루엔 술폰산 수화물을 소량 함유하였다. 이어서 상기 고체를 EtOAc에 용해하고, 1 M NaOH 및 이어서 염수로 세척하였다. 얻어진 용액을 진공에서 제거하고, 이어서 에테르/헥산으로 처리하여 목적 생성물 10 mg을 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.29, [M+H]⁺ 359)

[1442] 일반적인 방법 F

[1443] 4-아미노-피라졸-3-카르복실산 아미드로부터 우레아의 제조

[1444] 톨루엔 (2 ml) 중 4-아미노-1- (테트라히드로-피란-2-일-1H-피라졸-3-카르복실산 [4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미드 (80 mg, 0.2 mmol) 용액에 페닐 이소시아네이트 (929 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 연속해서 세척하였다. 얻어진 용액을 진공에서 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 이를 더이상 정제하지 않고 사용하였다. (LC/MS: R_t 2.28, [M+H]⁺ 344)

[1445] 일반적인 방법 G

[1446] 4-아미노-피라졸기의 4-(모르폴린-4-카르보닐아미노)-피라졸기로의 전환

[1447] -10 °C의 CH₂Cl₂ (5 ml) 중 4-아미노-1-(테트라히드로-피란-2-일-1H-피라졸-3-카르복실산 [4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-시클로헥실]-아미드 (0.1 g, 0.255 mmol) 용액에 톨루엔 중 포스젠 20% 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 -10 °C에서 15 분 동안 교반하고, 이어서 모르폴린 (0.765 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 연속해서 세척하였다. 얻어진 용액을 진공에서 제거하여 황색 오일을 수득하였고, 이를 더이상 정제하지 않고 사용하였다. (LC/MS: R_t 1.68, [M+H]⁺ 338)

[1448] 일반적인 방법 H

[1449] N-옥시드의 제조

[1450] CH₂Cl₂ (0.5 ml) 중 실시예 53의 화합물 (7.7 mg, 0.02 mmol)의 현탁액에 메타-클로로퍼벤조산 (MCPBA) (3.6 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하여 목적 생성물 3 mg을 수득하였다. (LC/MS: R_t 1.83, [M+H]⁺ 380)

[1451] 일반적인 방법 I

[1452] 벤질옥시카르보닐 보호기의 제거

[1453] EtOAc (40 ml) 중 실시예 130의 화합물 (0.2 g; 0.39 mmol) 용액을 탄소 상의 10% 팔라듐 (20 mg)을 처리하고, 이어서 실온에서 압력하에 3 시간 동안 수소화하였다. 촉매를 여과 제거하고, EtOAc로 3 회 세척하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 10% MeOH-CH₂Cl₂ 및 이어서 20% MeOH-CH₂Cl₂를 이용하여 크로마토그래피하여 목적 생성물 80 mg을 수득하였다. (LC/MS: R_t 1.88, [M+H]⁺ 378)

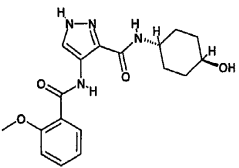
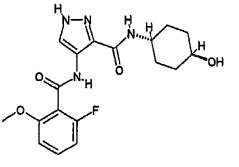
[1454] 일반적인 방법 J

[1455] 아민의 메실화

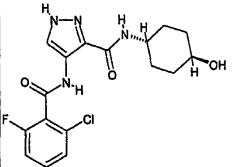
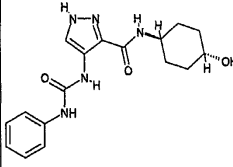
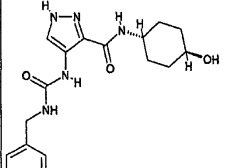
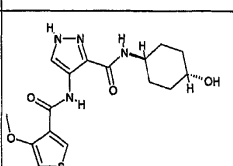
[1456] CH₃CN (3 ml) 중 실시예 163의 화합물 (20 mg, 0.05 mmol)의 용액에 메탄-술폰닐 클로라이드 (0.0045 ml, 0.058 mmol) 및 이어서 후닝즈 염기 (0.018 ml, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 증발시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS로 정제하여 목적 생성물 8 mg을 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.54, [M+H]⁺ 456)

[1457] 방법 A 내지 L에 따라, 하기 표 5에 나타난 화합물을 제조하였다.

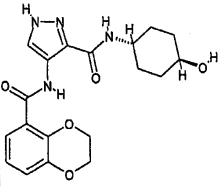
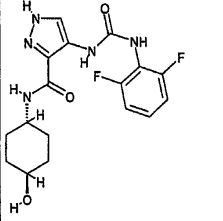
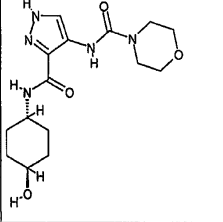
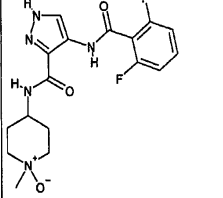
표 5

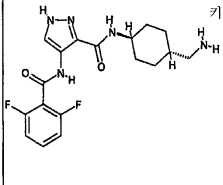
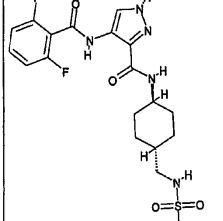
실시예 번호		제조 방법	LCMS
153		방법 D 후 B, 이어서 E HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 CH ₂ Cl ₂	[M+H] ⁺ 359 R _t 2.29
154		방법 D 후 B, 이어서 E HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 CH ₂ Cl ₂	[M+H] ⁺ 377 R _t 2.22

[1458]

실시예 번호		제조 방법	LCMS
155		방법 D 후 B, 이어서 E HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 CH ₂ Cl ₂	[M+H] ⁺ 381 R _t 2.34
156		방법 D 후 F, 이어서 E	[M+H] ⁺ 344 R _t 2.28
157		방법 D 후 F, 이어서 E	[M+H] ⁺ 358 R _t 2.22
158		방법 D 후 B, 이어서 E HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 CH ₂ Cl ₂	[M+H] ⁺ 365 R _t 2.21

[1459]

실시예 번호		제조 방법	LCMS
159		방법 D 후 B, 이어서 E HOBt 대신 HOAt, DMF 대신 CH ₂ Cl ₂	[M+H] ⁺ 387 R _t 2.29
160		방법 D 후 F, 이어서 E	[M+H] ⁺ 380 R _t 2.17
161		방법 D 후 G, 이어서 E	[M+H] ⁺ 338 R _t 1.68
162		방법 H	[M+H] ⁺ 380 R _t 1.83

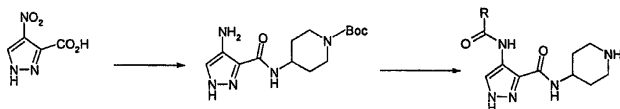
실시예 번호		제조 방법	LCMS
163		실시예 130의 화합물을 수득하기 위한 방법 A (HOBt 대신 HOAt) 후 방법 I.	[M+H] ⁺ 378 R _t 1.78
164		실시예 163의 화합물을 수득하기 위한 방법 A (HOBt 대신 HOAt) 및 I, 이어서 방법 J	[M+H] ⁺ 456 R _t 2.54

[1460]

[1461]

일반적인 방법 M

[1462] 피라졸 4-아미드기의 형성



[1463]

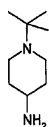
[1464] 4-니트로피라졸-3-카르복실산 (7.3 g; 15.9 mmol)을 DMF (100 ml) 중 4-아미노-1-Boc-피페리딘 (10.2 mg; 51 mmol), EDC (10.7 g; 55.8 mmol) 및 HOAt (55.8 g; 19.1 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 감압하 증발 제거하고, 잔류물을 물 (250 ml)로 처리하였다. 얻어진 크림색 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 이어서 진공하에 건조하여 4-[(4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 13.05 g을 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.50, $[M+H]^+$ 340)

[1465] 4-[(4-니트로-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (13.05 g)를 에탄올/DMF (300 ml/75 ml)에 용해하고, 탄소 상의 10% 팔라듐 (500 mg)으로 처리하고, 이어서 실온에서 압력하에 밤새 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과 제거하고, 여액을 증발시키고, 톨루엔으로 재증발시켰다. 조물질을 EtOAc 이어서 2% MeOH/EtOAc 이어서 5% MeOH/EtOAc로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고 증발시켜 4-[(4-아미노-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 8.78 g을 갈색 포움으로서 형성하였다. (LC/MS: R_t 1.91, $[M+H]^+$ 310)

[1466] N,N-디메틸포름아미드 5 ml 중 4-[(4-아미노-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg; 0.65 mmol), EDAC (150 mg; 0.78 mmol) 및 HOBt (105 mg; 0.78 mmol) 교반 용액에 상응하는 카르복실산 (0.25 mmol)을 첨가하고, 이어서 상기 혼합물을 실온에서 밤새 두었다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 희석하고, 생성물을 여과로 수집하고, 진공하 건조하였다. Boc-보호된 화합물을 포화 HCl/EtOAc에 용해하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과로 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하 건조하였다.

[1467] 일반적인 방법 N

[1468] 1-tert-부틸-피페리딘-4-일아민의 제조



[1469]

[1470] 단계 N (i)

[1471] 수조 내 실온에서 아세톤 (250 ml) 중의 1-에틸-4-옥소피페리딘 (25 g, 0.197 mol) 용액에 30 °C 미만의 온도를 유지하는 속도로 요오드화메틸 (15.5 ml, 0.25 mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 침전물을 아세톤으로 세척하고, 건조하여 1-에틸-1-메틸-4-옥소피페리디늄 요오다이드 (45 g)를 수득하였다.

[1472] (LC/MS: R_t 0.38, $[M+H]^+$ 143)

[1473] 단계 N (ii)

[1474] 톨루엔 (400 ml) 중의 t-부틸아민 (78.2 ml, 0.74 mol) 용액에 물 (60 ml) 중의 1-에틸-1-메틸-4-옥소피페리디늄 요오다이드 (40g, 0.148 mol) 및 중탄산나트륨 (1.245 g, 0.014 mol) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 78 °C에서 6 시간 동안 가열하고, 이어서 상온으로 냉각하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 세척하였다. 유기물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 제거하여 1-tert-부틸-4-옥소피페리딘 (14 g)을 수득하였다. (LC/MS: R_t 0.39, $[M+H]^+$ 156)

[1475] *단계 N (iii)

[1476] 1-tert-부틸-4-옥소피페리딘 (3.6g, 23.1), 벤질아민 (5.1 ml, 46.8 mmol), 아세트산 (1.5 ml) 및 나트륨 트리 아세톡시보로히드라이드 (7.38 g, 34.8 mmol) 용액을 상온에서 2 일 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에

서 제거하고, 잔류물을 수성 K₂CO₃과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기 부분을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (87/12/1)를 사용하면서 크로마토그래피하여 N-벤질-1-tert-부틸피페리딘-4-아민 (1.5 g)을 수득하였다. (LC/MS: R_t 0.45, [M+H]⁺ 247)

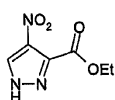
[1477] 단계 N (iv)

[1478] MeOH (250 ml) 중 N-벤질-1-tert-부틸피페리딘-4-아민 (1.56 g) 및 탄소 상의 10% 팔라듐 (2 g) 용액을 파르진탕기 내 50 psi에서 16 시간 동안 수소화하였다. 상기 용액을 여과하고, 반응 혼합물을 진공에서 제거하여 1-tert-부틸피페리딘-4-아민 (0.64 g)을 수득하였다. (LC/MS: R_t 02.31, no [M+H]⁺)

[1479] 실시예 165

[1480] 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [5-플루오로-2-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드의 합성

[1481] 165A. 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 합성



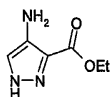
[1482]

[1483] 염화티오닐 (2.90 ml, 39.8 mmol)을 실온의 EtOH (100 ml) 중 4-니트로-3-피라졸카르복실산 (5.68 g, 36.2 mmol) 혼합물에 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 진공에서 제거하고, 톨루엔과의 공비 혼합을 통해 건조하여 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 백색 고체로서 수득하였다 (6.42 g, 96%).

(¹H NMR (400 MHz,

[1484] DMSO-d₆) δ 14.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

[1485] 165B. 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 합성



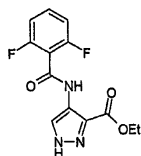
[1486]

[1487] EtOH (150 ml) 중 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (6.40 g, 34.6 mmol) 및 10% Pd/C (650 mg)의 혼합물을 수소 분위기하 20 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 진공에서 제거하고, 톨루엔과의 공비 혼합을 통해 건조하여 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 분홍색 고체로서 수득하였다 (5.28 g, 98%).

(¹H NMR (400 MHz,

[1488] DMSO-d₆) δ 12.7 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)).

[1489] 165C. 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 합성

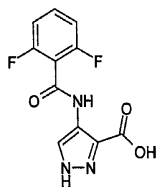


[1490]

[1491] DMF (100 ml) 중 2,6-디플루오로벤조산 (6.32 g, 40.0 mmol), 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (5.96 g, 38.4 mmol), EDC (8.83 g, 46.1 mmol) 및 HOBt (6.23 g, 46.1 mmol)의 혼합물을 상온에서 6 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 제거하고, 물을 첨가하고, 형성된 고체를 여과로 수집하고, 공기 건조하여 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르를 혼합물의 주요 성분으로서 수득하였다 (15.3 g).

[1492] (LC/MS: R_t 3.11, [M+H]⁺ 295.99)

[1493] 165D. 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산의 합성

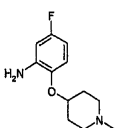


[1494]

[1495] 2 M 수성 NaOH/MeOH (1:1, 250 ml) 중 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (10.2 g)의 혼합물을 상온에서 14 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 물 (300 ml)을 첨가하고, 1 M 수성 HCl을 이용하여 혼합물의 pH가 5가 되게 하였다. 얻어진 침전물을 여과로 수집하고, 톨루엔과의 공비 혼합을 통해 건조하여 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산을 분홍색 고체로서 수득하였다 (5.70 g).

[1496] (LC/MS: R_t 2.33, [M+H]⁺ 267.96)

[1497] 165E. 5-플루오로-2-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-페닐아민의 합성



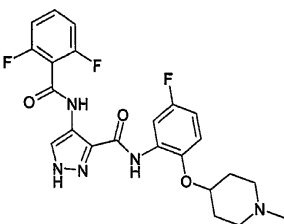
[1498]

[1499] 3,4-디니트로플루오로벤젠 (1.86 g, 10 mmol) 및 4-히드록시-1-메틸피페리딘 (1.38 g, 12 mmol)을 THF (20 ml)에 용해하고, 나트륨 수소화물 (광유 중 60% 분산액, 0.40 g, 10 mmol)을 몇 번 소량으로 나누어서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 제거하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배시키고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 제거하였다. 얻어진 잔류물을 5% MeOH/DCM으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피하여하여 황색 고체 (1.76 g, 4-(3,4-디니트로-페녹시)-1-메틸-피페리딘 및 a 4-(4-플루오로-2-니트로-페녹시)-1-메틸-피페리딘 2:1 비)를 수득하였다.

[1500] 얻어진 생성물 (0.562 g)의 혼합물 샘플은 질소 분위기하 DMF (10 ml)에 용해되었다. 탄소 상의 팔라듐 (10 %, 0.056 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기하 40 시간 동안 진탕하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 진공에서 제거하고, 에틸 아세테이트에 용해하고, 세척하고 (염화암모늄 포화 수용액, 이어서 포화 수성 염수), 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 제거하여 5-플루오로-2-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-페닐아민을 갈색 오일로서 수득하였다 (0.049 g, 7 %).

[1501] (¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 6.6 (m, 2H), 6.4 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H)).

[1502] 165F. 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [5-플루오로-2-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드의 합성



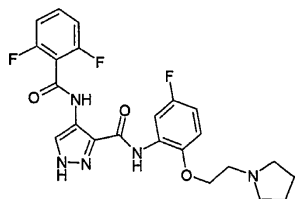
[1503]

[1504] 5-플루오로-2-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-페닐아민 (0.049 g, 0.22 mmol)을 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.053 g, 0.20 mmol), EDC (0.048 g, 0.25 mmol), HOBt (0.034 g, 0.25 mmol) 및 DMF (1 ml)와 합하고, 얻어진 반응 혼합물을 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 제거하고, 정제용 LC/MS로 정제하여 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [5-플루오로-2-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-페닐]-아미드를 황갈색 고체로서 정제

하였다 (0.010 g, 11%). (LC/MS: R_t 2.19, $[M+H]^+$ 474.27)

[1505] 실시예 166

[1506] 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [5-플루오로-2-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아미드의 합성



[1507]

[1508] 3,4-디니트로플루오로벤젠 (0.93 g, 5 mmol) 및 1-(2-히드록시에틸피롤리딘) (0.69 g, 6 mmol)을 THF (10 ml)에 용해하고, 수산화나트륨 (광유 중의 60% 분산액, 0.24 g, 6 mmol)를 몇 회 조금씩 나누어서 첨가하면서 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 5 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 제거하였다. 얻어진 잔류물을 5% MeOH/DCM으로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피하여 오렌지색 오일 (0.94 g, 1-[2-(3,4-디니트로-페녹시)-에틸]-피롤리딘 및 1-[2-(4-플루오로-2-니트로-페녹시)-에틸]-피롤리딘의 1:1 비)을 수득하였다.

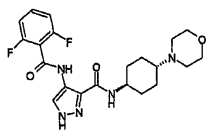
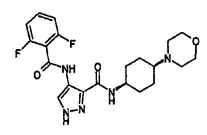
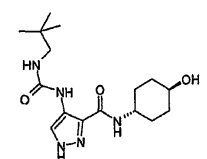
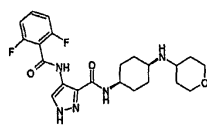
[1509] 얻어진 생성물의 혼합물의 샘플 (0.281 g)을 질소 분위기하 DMF (5 ml)에 용해하였다. 탄소 상의 팔라듐 (10%, 0.028 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기하 20 시간 동안 진탕하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 진공에서 제거하고, 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (0.134 g, 0.50 mmol), EDC (0.116 g, 0.60 mmol), HOBt (0.081 g, 0.60 mmol) 및 DMF (2.5 ml)와 합하고, 얻어진 반응 혼합물을 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 중탄산나트륨 포화 수용액 (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 진공에서 제거하여 중간체 아미드를 수득하였다. 아세트산 (10 ml)을 조질의 아미드에 첨가하고, 혼합물을 환류 온도에서 3 시간 동안 가열하고, 이어서 진공에서 제거하였다. 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [5-플루오로-2-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아미드를 정제용 LC/MS로 잔류물로부터 단리하여 회백색 고체 (0.040 g, 5.6%)를 수득하였다.

[1510] (LC/MS: R_t 2.38, $[M+H]^+$ 474.33)

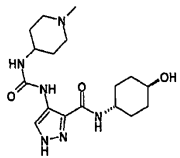
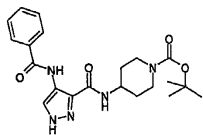
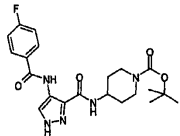
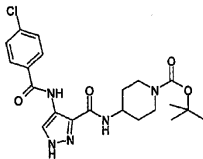
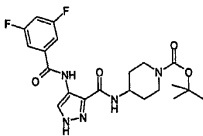
[1511] 실시예 167 내지 223

[1512] 상기에 기재된 방법에 따라, 하기 표 6에 나타낸 화합물을 제조하였다.

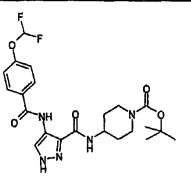
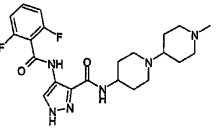
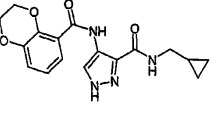
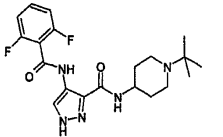
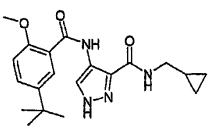
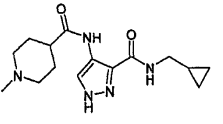
표 6

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
167		A 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	HOBT 대신 HOAt 용매로서 DMF 대신 DMSO Et ₃ N 2 당량HPLC 정제아민 제조 (L) 후 분리된 시스/트랜스 이성질체	[M+H] ⁺ 434 R _t 1.97
168		A 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	HOBT 대신 HOAt 용매로서 DMF 대신 DMSO Et ₃ N 2 당량 크로마토 그래피 10% MeOH/CH ₂ Cl ₂ 로 정제아민 제조 (L) 후 분리된 시스/트랜스 이성질체	[M+H] ⁺ 434 R _t 2.03
169		방법 D 후 G, 이어서 E		[M+H] ⁺ 338 R _t 2.28
170		A 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	용매로서 DMF 대신 DMSOEt ₃ N 당량80 ℃로 4 시간 동안 가열한 후, 실온 O/NHPLC 정제최종 단계 후 분리된 시스/트랜스 이성질체	[M+H] ⁺ 448 R _t 1.97

[1513]

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
171		방법 D 후 G, 이어서 E		$[M+H]^+$ 365 R_t 0.34
172		B	칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르- EtOAc (1:1))로 정제	$[M+H]^+$ 414.13 R_t 3.05
173		B	칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르- EtOAc (1:1))로 정제	$[M+H]^+$ 432.12 R_t 3.12
174		B	칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르- EtOAc (1:1))로 정제	$[M+H]^+$ 448.06 R_t 3.33
175		B	칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르- EtOAc (1:1))로 정제	$[M+H]^+$ 450.08 R_t 3.29

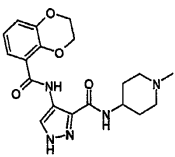
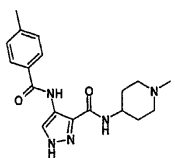
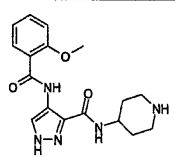
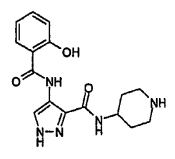
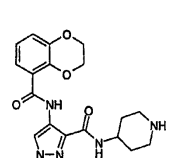
[1514]

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
176		B	칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르-EtOAc (1:1))로 정제	[M+H] ⁺ 480.05 R _t 3.18
177		A 방법 I에 따라 제조된 출발 아민	HOBT 대신 HOAt 용매로서 DMF 대신 DMSO Et ₃ N 2 당량 HPLC로 정제 및 HCl 염 형성	[M+H] ⁺ 447 R _t 2.01
178		B		[M+H] ⁺ 343.05 R _t 3.38 (polar method)
179		A 방법 N으로 제조된 부틸- 피페리딘- 4-일아민	HOBT 대신 HOAt MeOH로 처리된 정제	[M+H] ⁺ 406 R _t 1.85
180		B		[M+H] ⁺ 371.09 R _t 3.27 (polar method)
181		B		[M+H] ⁺ 306.06 R _t 1.53

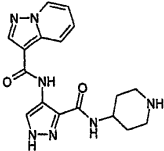
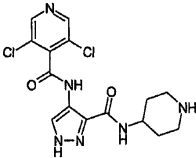
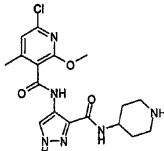
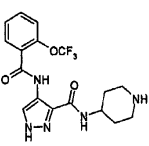
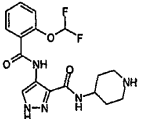
[1515]

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
182		B		[M+H] ⁺ 403.98 R _t 2.78
183		B		[M+H] ⁺ 345.05 R _t 3.03
184		B		[M+H] ⁺ 280.05 R _t 3.75 (basic method)
185		A	HOBT 대신 HOAt, 이어서 EtOAc/HCl 탈보호	[M+H] ⁺ 336 R _t 1.67
186		A		[M+H] ⁺ 380.05 R _t 1.78
187		A		[M+H] ⁺ 396.02 R _t 1.86

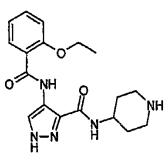
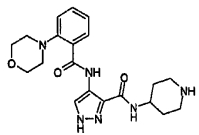
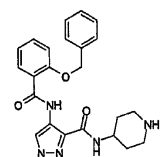
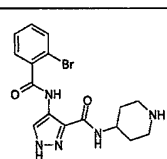
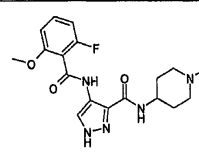
[1516]

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
188		A		$[M+H]^+$ 386.10 R_t 1.88
189		A		$[M+H]^+$ 342.10 R_t 1.95
190		M		$[M+H]^+$ = 344 R_t = 1.87
191		M		$[M+H]^+$ = 330 R_t = 1.80
192		M		$[M+H]^+$ = 372 R_t = 1.87

[1517]

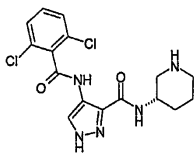
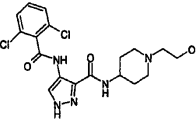
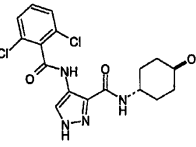
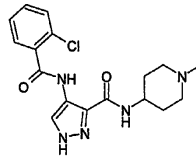
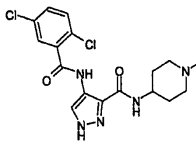
실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
193		M		$[M+H]^+ = 354$ $R_t = 1.77$
194		M	디클로로메탄 120 ml, 메탄올 15 ml, 아세트산 3 ml, 물 2ml (DMAW 120)로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 383 /$ 385 $R_t = 1.72$
195		M	DMAW 120으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 393 /$ 395 $R_t = 1.86$
196		M		$[M+H]^+ = 398$ $R_t = 1.94$
197		M		$[M+H]^+ = 330$ $R_t = 1.80$

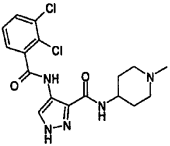
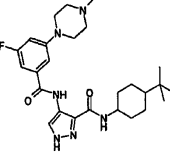
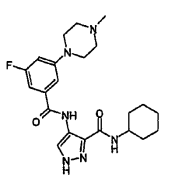
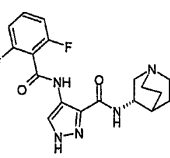
[1518]

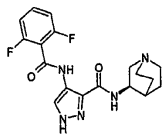
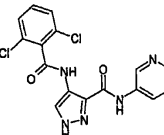
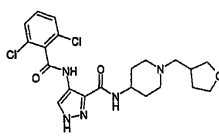
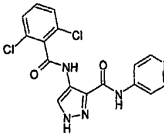
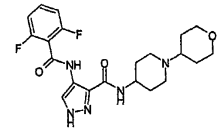
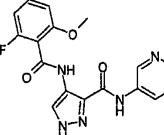
실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
198		M		$[M+H]^+ = 358$ $R_t = 1.89$
199		M		$[M+H]^+ = 399$ $R_t = 1.88$
200		M		$[M+H]^+ = 420$ $R_t = 2.13$
201		M		$[M+H]^+ = 392 / 394$ $R_t = 1.84$
202		B	플래시 크로마토그래피 (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))를 사용하여 정제	$[M+H]^+ 376.14$ $R_t 1.78$

[1519]

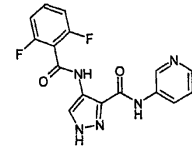
실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
203		B	플래시 크로마토그래피 (CH ₂ Cl ₂ -MeOH- AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))를 사용하여 정제	[M+H] ⁺ 400.17 R _t 2.08
204		B	플래시 크로마토그래피 (CH ₂ Cl ₂ -MeOH- AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))를 사용하여 정제	[M+H] ⁺ 376.15 R _t 1.92
205		B	칼럼 크로마토그래피 (H ₂ Cl ₂ -Me H- AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))를 사용하여 정제	[M+H] ⁺ 382.12 R _t 1.77
206		B	칼럼 크로마토그래피 (H ₂ Cl ₂ -Me H- AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))를 사용하여 정제	[M+H] ⁺ 388.18 R _t 1.73
207		A	DMAW 120으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	[M+H] ⁺ = 397 / 399 R _t = 1.83

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
208		A	(S)-3-아미노-1-N-BOC-피페리딘을 사용하여 커플링. 방법 M 으로 탈보호. 칼럼 크로마토그래피 (CH ₂ Cl ₂ -MeOH-AcOH-H ₂ O (90:18:3:2))를 사용하여 정제	[M+H] ⁺ 382.02 R _t 1.82
209		A		[M+H] ⁺ 440.22 R _t 1.92
210		A		[M+H] ⁺ 411.20 R _t 2.97
211		A	후처리 후 정제용 LCMS로 정제	[M+H] ⁺ 362.11 R _t 1.91
212		A	후처리 후 정제용 LCMS로 정제	[M+H] ⁺ 396.08 R _t 2.06

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
213		A	후처리 후 정제용 LCMS로 정제	$[M+H]^+$ 396.06 R_t 2.04
214		B	혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 중탄산나트륨 포화 수용액, 물 및 염수로 연속해서 세척.유기 부분을 건조하고 (MgSO ₄), 진공에서 제거하여 목적 생성물을 수득	$[M+H]^+$ 485 R_t 2.59
215		B	혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 중탄산나트륨 포화 수용액, 물 및 염수로 연속해서 세척.유기 부분을 건조하고 (MgSO ₄), 진공에서 제거하여 목적 생성물을 수득	$[M+H]^+$ 429 R_t 2.25
216		A	DMAW 120으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+$ = 376 R_t = 1.85

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
217		A	DMAW 120으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 376$ $R_t = 1.87$
218		A	5%, 이어서 10% MeOH / DCM으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 376$ / 378 $R_t = 2.23$
219		A 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	DMAW 90으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 466$ / 468 $R_t = 1.98$
220		A	5%, 이어서 10% MeOH / DCM으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 376$ / 378 $R_t = 2.09$
221		A 방법 L에 따라 제조된 출발 아민	DMAW 90으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 434$ $R_t = 1.82$
222		A	5%, 이어서 10% MeOH / DCM으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 356$ $R_t = 2.11$

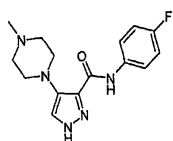
[1520]

실시예 번호	구조	방법	차이	LCMS
223		A	5%, 이어서 10% MeOH / DCM으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피로 정제	$[M+H]^+ = 344$ $R_t = 2.09$

[1521]

[1522] 실시예 224

[1523] 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드



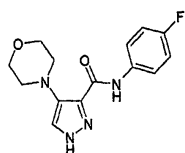
[1524]

[1525] 비스(2-클로로에틸)메틸아민 히드록로라이드 (97 mg; 0.5 mmol)를 DMF (5 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 (100 mg; 0.45 mmol), 테트라부틸암모늄 요오다이드 (20 mg; 0.045 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (200 μ l) 1.13 mmol의 교반 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 CEM 디스커버(상표명) 마이크로파 합성기에서 200 $^{\circ}$ C (100W)에서 30 분 동안 가열하였다. 상기 DMF를 진공에서 제거하고, 이어서 디

클로로메탄/메탄올/아세트산/물 (90:18:3:2)로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시키고, 에틸 아세테이트 중의 HCl로 처리하고, 이어서 톨루엔 (2 x 20 ml)으로 재증발시켜 회백색 고체 (27 mg)를 수득하였다. (LC/MS: R_t 1.64, $[M+H]^+$ 378)

실시예 225

4-모르폴린-4-일-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

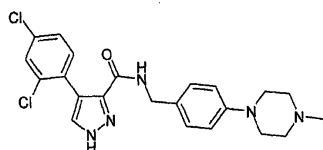


비스(2-클로로에틸)메틸아민 히드록로라이드 대신 비스(2-클로로에틸)에테르를 사용하여, 실시예 224와 유사한 방식으로 상기 화합물을 제조하였다.

(LC/MS: R_t 2.48 $[M+H]^+$ 291)

실시예 226

4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아미드



226A. 4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산의 제조

1:1 THF/물 (10 ml) 중 4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (205 mg; 0.72 mmol) 및 수산화리튬 일수화물 (125 mg; 2.9 mmol) 용액을 60 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 THF를 증발시켜 제거하고, 수성상을 1 M 염산으로 산성화하고, 이어서 에틸 아세테이트 (20 ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시켜 4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 200 mg을 수득하였다.

(LC/MS: $[M+H]^+$ 256.85)

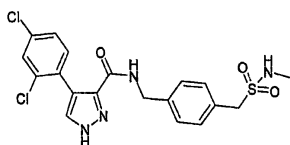
226B. 4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아미드의 제조

DMF 5 ml 중 4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 (70 mg; 0.27 mmol), 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아민 (62 mg; 0.3 mmol), EDAC (63 mg; 0.33 mmol) 및 HOBt (45 mg; 0.33 mmol) 용액을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 건조하고 ($MgSO_4$), 여과하고, 증발시키고, 이어서 진공에서 더 건조하여 4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아미드 34 mg을 수득하였다.

(LC/MS: R_t 2.42 $[M+H]^+$ 444)

실시예 227

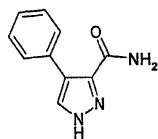
4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 4-메틸숏과모일메틸-벤질아미드



출발 물질로서 (4-아미노메틸-페닐)-N-메틸-메탄숏과아미드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 226과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 생성물 6 mg을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 3.56 $[M+H]^+$ 440)

[1542] 실시예 228

[1543] 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드



[1544]

[1545] 228A. 2-벤질리덴-부트-3-인 니트릴

[1546] 에탄올 (40 ml) 중 벤즈알데히드 (2 g; 18.9 mmol) 및 말로니트릴 (1.37 g; 20.7 mmol) 용액에 피페리딘 5 방울을 첨가하고, 상기 혼합물을 환류 온도에서 밤새 가열하였다. 상기 반응물을 냉각하고, 증발시키고, 이어서 1:9 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 2-벤질리덴-부트-3-인 니트릴 930 mg을 수득하였다.

[1547] 228B. 4-페닐-5-트리메틸실라닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴

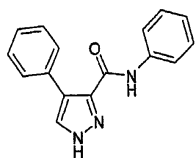
[1548] n-부틸 리튬 (헵탄 중 2.7 M 용액) (3.3 ml, 9 mmol)을 질소 분위기하 -78 °C의 무수 THF (10 ml) 중 트리메틸실릴 디아조메탄 (디에틸 에터르 중 2 M 용액) (4.5 ml, 9 mmol) 교반 용액에 적가하고, 이어서 30 분 더 교반하였다. 여기에 무수 THF (5 ml) 중 2-벤질리덴-부트-3-인 니트릴 (920 mg; 6 mmol) 용액을 적가하고, 혼합물을 78 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 밤새 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 ml)로 희석하고, 이어서 염화암모늄 포화 용액 및 이어서 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물들을 1:8 이어서 1:4 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 4-페닐-5-트리메틸실라닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴 1.0 g을 수득하였다.

[1549] 228C. 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드

[1550] 4-페닐-5-트리메틸실라닐-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (500 mg; 2.1 mmol)을 에탄올 1 ml에 용해하고, 물 (3 ml) 중의 수산화칼륨 (600 mg)으로 처리한 후, CEM 디스커버(상표명) 마이크로파 합성기에서 150 °C (100 W)에서 30 분 동안 이어서 170 °C (100 W)에서 20 분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진한 염산을 사용하여 pH1로 산성화하고, 물 (40 ml)로 희석하고, 이어서 에틸 아세테이트 (2 x 40 ml)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층들을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 및 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드 3:1 혼합물을 수득하였다. 조 물질의 50 mg 배치를 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 아마이드 15 mg을 백색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.15 [M+H]⁺ 188)

[1551] 실시예 229

[1552] 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아מיד



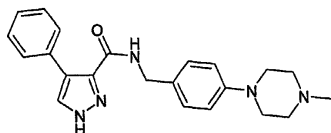
[1553]

[1554] DMF 5 ml 중 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 (75 mg; 0.4 mmol) (상기 실시예 228C에 따라 제조), 아닐린 (45 ml; 0.48 mmol), EDAC (92 mg; 0.48 mmol) 및 HOBt (65 mg; 0.48 mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 증발시키고, 이어서 1:3 이어서 1:2 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아מיד 30 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

[1555] (LC/MS: R_t 3.12 [M+H]⁺ 264)

[1556] 실시예 230

[1557] 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아미드

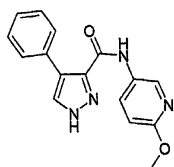


[1558]

[1559] 출발 물질로서 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 229와 유사한 방식으로 상기 화합물을 제조하였다. 생성물 6 mg을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.05 [M+H]⁺ 376)

[1560] 실시예 231

[1561] 4-페닐-1H-피라졸-3-카르복실산 (6-메톡시-피리딘-3-일) 아미드

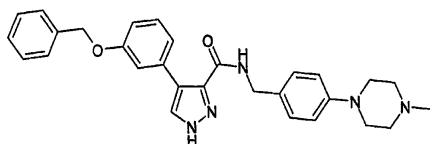


[1562]

[1563] 아민 단편으로서 3-아미노-6-메톡시피리딘을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 230과 유사한 방식으로 상기 화합물을 제조하였다. 생성물 100 mg을 담갈색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 3.17 [M+H]⁺ 295)

[1564] 실시예 232

[1565] 4-(3-벤질옥시-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아미드

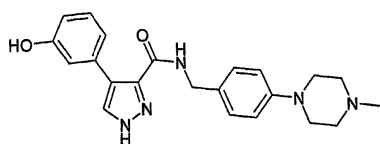


[1566]

[1567] 실시예 226과 유사한 방식으로 상기 화합물을 제조하였다. 생성물을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.65 [M+H]⁺ 482)

[1568] 실시예 233

[1569] 4-(3-히드록시-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아미드

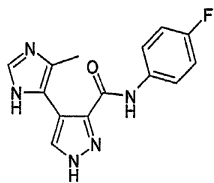


[1570]

[1571] 메탄올 (5 ml) 중 4-(3-벤질옥시-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤질아미드 (25 mg; 0.05 mmol) 용액을 탄소 상의 10% 팔라듐 (10 mg)으로 처리하고, 이어서 실온에서 압력하 밤새 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 증발시켰다. 정제용 LC/MS로 정제하여 목적 생성물 8 mg을 크림색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 1.67 [M+H]⁺ 392)

[1572] 실시예 234

[1573] 4-(5-메틸-3H-이미다졸-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

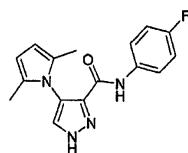


[1574]

[1575] 축합 단계에서 출발 물질로서 4-메틸-5-포르밀이미다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 226과 유사한 방식을 상기 화합물을 제조하였다. 생성물 (6 mg)을 백색 고체로서 단리하였다. (LC/MS: R_t 2.00 [M+H]⁺ 286)

[1576] 실시예 235

[1577] 4-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드

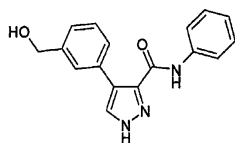


[1578]

[1579] 아세트닐아세톤 (1 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드 (100 mg) 및 몬모릴로 나이트 KSF 점토 (100 mg)의 혼합물을 CEM 디스커버 (상표명) 마이크로파 합성기 내 120 °C (50 W)에서 15 분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 5% 메탄올/디클로로메탄으로 희석하고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 1:2 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 표적 분자 65 mg을 담갈색 고체로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 3.75 [M+H]⁺ 299)

[1580] 실시예 236

[1581] 4-(3-히드록시메틸-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드



[1582]

[1583] 236A. 4-이오도-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드

[1584] 물 2 ml 중 질산나트륨 수용액 (760 mg)을 0 °C의 진한 염산 (20 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 (2 g; 10 mmol)의 교반 현탁액에 적가하고, 이어서 0 °C에서 60 분 더 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 아세트론 (10 ml)으로 희석하고, 이어서 요오드화칼륨 (1.8 g) 및 요오드화구리 (I) (2.1 g)로 처리하고, 실온에서 90 분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 염수 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 이어서 포화 나트륨 티오술파이트 용액으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜 4-이오도-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 680 mg을 수득하였다.

[1585] 236B. 4-이오도-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드

[1586] 아세트니트릴 (10 ml) 중 4-이오도-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 (670 mg; 2.14 mmol) 용액을 탄산칼륨 (360 mg; 2.57 mmol) 및 이어서 4-메톡시벤질 클로라이드 (320 ml; 2.35 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 감압하 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배시키고, 상기 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 1:3 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 4-이오도-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 660 mg을 수득하였다.

[1587] 236C. 4-(3-히드록시메틸-페닐)-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드

[1588] 에탄올/톨루엔/물 (4 ml:1 ml:1 ml) 중 4-이오도-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 (50

mg; 0.11 mmol), 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐 (12 mg), 탄산칼륨 (100 mg; 0.66 mmol) 및 3-(히드록시메틸)벤젠 보론산 (21 mg; 0.14 mmol)을 120 °C (50 W)에서 15 분 동안 가열하였다. 상기 반응물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배시켰다. 상기 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시키고, 조 물질을 1:2 이어서 2:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 4-(3-히드록시메틸-페닐)-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 60 mg을 수득하였다.

[1589] 236D. 4-(3-히드록시메틸-페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드

[1590] 트리플루오로아세트산 (1 ml) 중 4-(3-히드록시메틸-페닐)-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸-3-카르복실산 페닐아미드 (20 mg) 및 아니솔 (20 ml)의 혼합물을 CEM 디스커버 (상표명) 마이크로파 합성기 내 120 °C (50 W)에서 15 분 동안 가열하였다. 상기 반응물을 증발시키고, 이어서 2:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 증발시켜 생성물 5 mg을 수득하였다. (LC/MS: R_t 2.55 [M+H]⁺ 294)

[1591] 실시예 237

[1592] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드의 제조

[1593] 237A. 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산

[1594] 2,6-디클로로벤조일 클로라이드 (8.2 g; 39.05 mmol)를 디옥산 (50 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (165B와 유사한 방법으로 제조함) (5 g; 35.5 mmol) 및 트리에틸아민 (5.95 ml; 42.6 mmol) 용액에 조심스럽게 첨가하고, 이어서 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 메탄올 (50 ml) 및 2 M 수산화나트륨 용액 (100 ml)으로 처리하고, 50 °C에서 4 시간 동안 가열하고, 이어서 증발시켰다. 물 100 ml를 잔류물에 첨가하고, 이어서 진한 염산으로 산성화하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물 (100 ml)로 세척하고, 흡입 건조하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 10.05 g을 담자색 고체로서 수득하였다.

[1595] 237B. 4-([4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

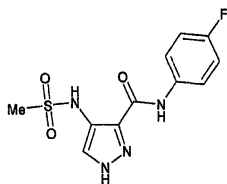
[1596] DMF (75 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (6.5 g, 21.6 mmol), 4-아미노-1-BOC-피페리딘 (4.76 g, 23.8 mmol), EDC (5.0 g, 25.9 mmol) 및 HOBt (3.5 g, 25.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (100 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄) 진공에서 제거하였다. 잔류물을 5% MeOH-DCM (약 30 ml)에 용해하였다. 불용성 물질을 여과로 수집하고, DCM으로 세척하고, 진공에서 건조하여 4-([4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5.38 g)를 백색 고체로서 수득하였다. 여액을 진공에서 제거하고, 잔류물을 1:2 EtOAc/헥산 내지 EtOAc 농도구배 용리를 이용하여 칼럼 크로마토그래피하여 4-([4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.54 g)를 백색 고체로서 더 수득하였다.

[1597] 237C. 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드

[1598] MeOH (50 mL) 및 EtOAc (50 ml) 중 4-([4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (7.9 g) 용액을 포화 HCl-EtOAc (40 mL)로 처리하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물은 메탄올 때문에 결정화되지 않았고, 따라서 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 처리하였다. 얻어진 회백색 고체를 여과로 수집하고, EtOAc로 세척하고, 신터(sinter) 상에서 흡입 건조하여 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 6.3 g을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다. (LC/MS: R_t 5.89, [M+H]⁺ 382 / 384)

[1599] 실시예 238

[1600] 4-메탄술폰닐아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드



[1601]

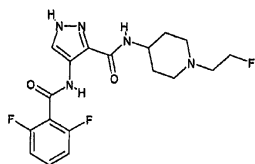
[1602] 피리딘 (1 ml) 중 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 (4-플루오로페닐)-아미드 (50 mg) (실시예 2B) 및 메탄술폰산 무수물 (45 mg) 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 증발시키고, 2:1 EtOAc/헥산으로 용리하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 증발시켜 표제 화합물 20 mg을 수득하였다. (LC/MS: Rt 2.87; [M+H]⁺ 299)

[1603] 실시예 239 내지 245

[1604] 실시예 239 내지 245의 화합물을 상기에 기재한 방법 또는 그와 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

[1605] 실시예 239

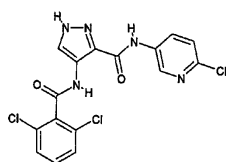
[1606] 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드



[1607]

[1608] 실시예 240

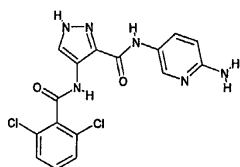
[1609] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (6-클로로-피리딘-3-일)-아미드



[1610]

[1611] 실시예 241

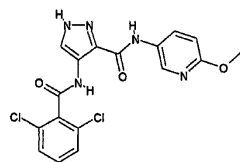
[1612] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (6-아미노-피리딘-3-일)-아미드



[1613]

[1614] 실시예 242

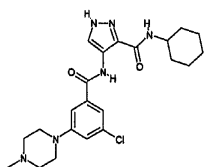
[1615] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 (6-메톡시-피리딘-3-일)-아미드



[1616]

[1617] 실시예 243

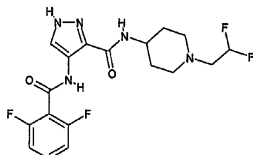
[1618] 4-[3-클로로-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 시클로헥실아미드



[1619]

[1620] 실시예 244

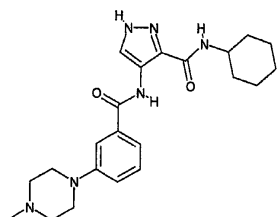
[1621] 4-(2,6-디플루오로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 [1-(2,2-디플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드



[1622]

[1623] 실시예 245

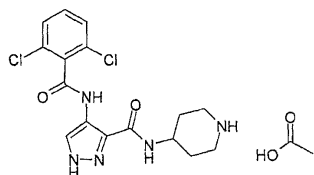
[1624] 4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조일아미노]-1H-피라졸-3-카르복실산 시클로헥실아미드



[1625]

[1626] 실시예 246

[1627] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 아세트산 염의 제조



[1628]

[1629] 물 (500 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 염 (실시예 (237C) 20.6 g, 50 mmol)의 용액에 주변 온도에서 교반하면서 중탄산나트륨 (4.5 g, 53.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 형성된 고체를 여과하여 수집하고, 진공하에서 건조시키고 톨루엔과 공비혼합하여 (x 3) 상응하는 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 유리 염기를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.50 (m, 2H).

[1630]

[1631] 메탄올 (150 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 (10.0 g, 26.2 mmol)의 교반된 현탁액에 빙초산 (15 ml, 262 mmol)을 주변 온도에서 첨가하였다. 1시간 후에, 투명한 용액을 수득하였으며, 이를 진공하에서 감소시켜 톨루엔과 공비혼합하였다 (x 2). 이어서 잔사를 아세트니트릴 (2 x 100 ml)로 연화처리하고, 고체를 진공하에서 건조시켜 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 아세트산 염 (10.3 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

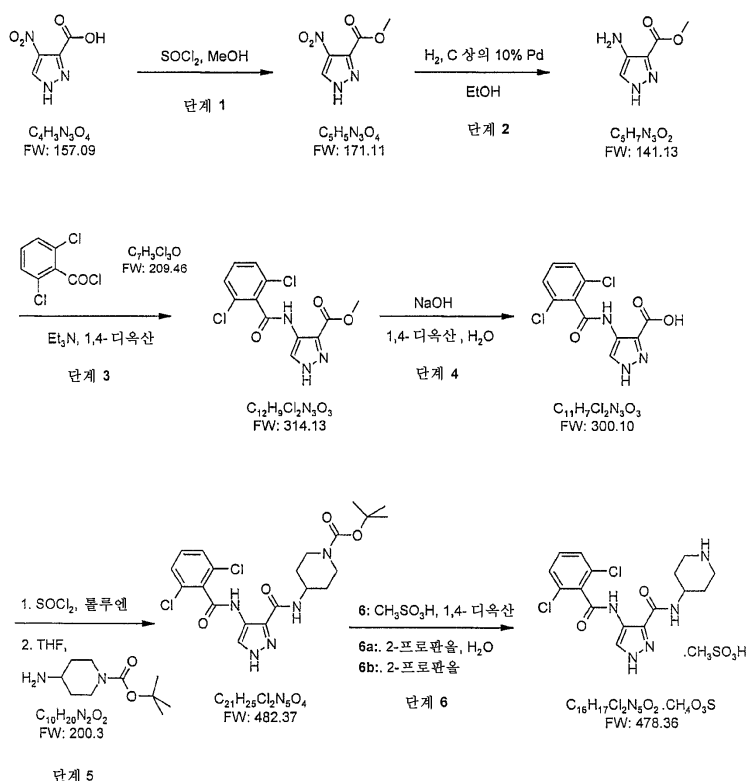
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (d, 2H), 1.55 (m, 2H)

[1632]

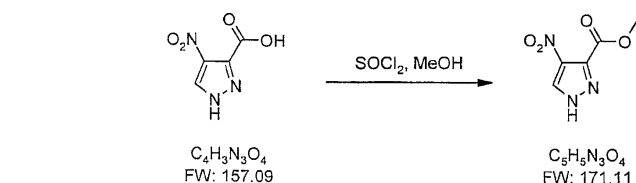
[1633] 실시예 247

[1634] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 메탄술폰산 염의 합성

[1635] 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 메탄술폰산 염을 하기 반응식에 나타난 합성 경로에 의해 제조할 수 있다.

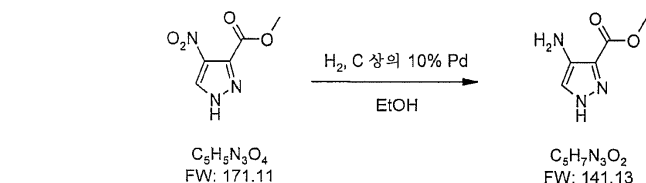


[1636] 단계 1: 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



[1637] 디지털 온도계 및 교반기가 장착된 20 L의 반응 용기를 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 (1.117 Kg, 7.11 mol, 1 중량) 및 메탄올 (8.950 L, 8 부피)로 충전하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 교반하고, 0 내지 5 °C로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드 (0.581 L, 8.0 mol, 0.52 부피)를 108분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 18 내지 22 °C로 가온시키고, 상기 온도에서 밤새 교반하고, 이 시간 후의 ¹H NMR 분석 (d₆-DMSO)은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하에 40 내지 45 °C에서 농축하고, 잔사를 톨루엔으로 처리하고, 40 내지 45 °C에서 감압하에 재농축하여 (3 x 2.250 L, 3 x 2부피) 4-니트로-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (1.210 Kg, 99.5%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

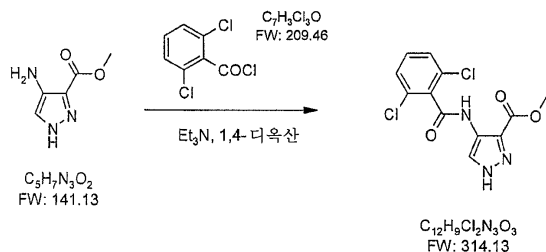
[1640] 단계 2: 4-아미노-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



[1642] 디지털 온도계 및 교반기가 장착된 20 L의 반응 용기를 질소하에 탄소 상 팔라듐 (10 습윤 중량% 페이스트,

0.170 Kg, 0.14 중량)으로 충전하였다. 분리 용기에서 에탄올 (12.10 L, 10 부피) 중 4-니트로-1*H*-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (1.210 Kg, 7.07 mol, 1 중량)의 슬러리를 30 내지 35 °C로 가온시켜 용해시키고, 용액을 질소하에 결정에 첨가하였다. 일련의 질소-수소 퍼징 후에 수소 분위기를 도입하고, ¹H NMR 분석 (d₆-DMSO)에 의해 반응이 완료 (5 내지 10시간)되었다고 나타날 때까지 반응 혼합물을 28 내지 30 °C에서 유지하였다. 퍼지 사이클에 따라, 반응 혼합물을 질소하에 여과하고, 감압하에서 액체를 농축하여 4-아미노-1*H*-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (0.987 Kg, 98.9%)를 수득하였다.

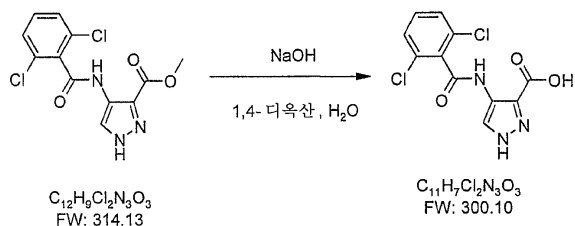
[1643] 단계 3: 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르의 제조



[1644]

[1645] 1,4-디옥산 (8.90 L, 9 부피) 중 4-아미노-1*H*-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (0.634 Kg, 4.49 mol, 1 중량)의 용액을 질소하에서 트리에틸아민 (0.761 L, 5.46 mol, 1.2 부피)에 이어 2,6-디클로로벤조일 클로라이드 (0.710 L, 4.96 mol, 0.72 부피)로 처리하여 내부 온도를 20 내지 25 °C의 범위로 유지하였다. 잔류 2,6-디클로로벤조일 클로라이드를 1,4-디옥산 (0.990 L, 1 부피)의 라인 세정액 중에 이로 세척하고, TLC 분석 (용출액: 에틸 아세테이트:헵탄 3:1; R_f 아민 0.25, R_f 생성물 0.65)에 의해 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 18 내지 25 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과-케이크를 1,4-디옥산 (2 x 0.990 L, 2 x 1 부피)로 세척하고, 합한 여액 (적색)을 추가의 단리없이 단계 4로 진행시켰다.

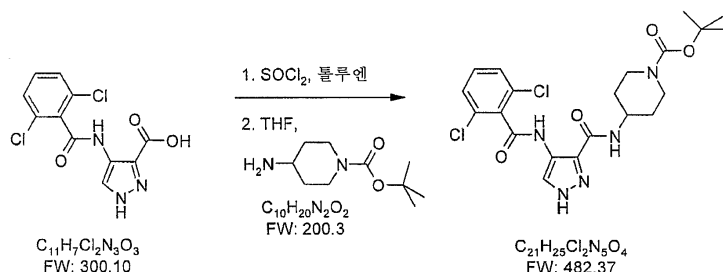
[1646] 단계 4: 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르복실산의 제조



[1647]

[1648] 물 (6.05 L) 중 수산화나트륨 (0.484 Kg, 12.1 mol)의 용액에 단계 3 에스테르 용액 (1.099 Kg, 6.00 L 중 3.50 mol)을 한 번에 충전하였다. TLC 분석 (용출액: 에틸 아세테이트:헵탄 3:1; R_f 에스테르 0.65, R_f 단계 4 기저)에 의해 측정된 바와 같이 완료될 때까지 반응 혼합물을 20 내지 25 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 45 내지 50 °C에서 농축하고, 오일성 잔사를 물 (9.90 L)로 희석하고, 진한 염산을 사용하여 pH 1로 산성화 시켜서 온도를 30 °C 이하로 유지하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물 (5.00 L)로 세척하고, 여과기 상에서 무수 상태가 되게 하고, 후속적으로 헵탄(5.00 L)으로 세척하였다. 여과 케이크를 20 L의 회전 증발기 플라스크에 충전하고, 건조를 완료하여 톨루엔 (2 x 4.50 L)과 공비혼합하여 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르복실산 (1.044 Kg, 약 99.5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1649] 단계 5: 4-([4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르보닐]아미노)피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르의 제조



[1650]

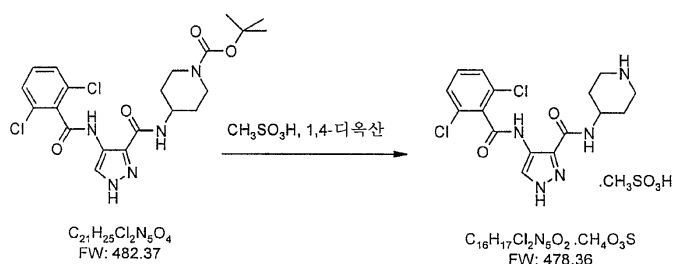
[1651] 기계적 교반기, 적하 깔때기 및 온도계를 장착한 적합한 크기의 플랜지 플라스크에 단계 4 생성물 (1.0 중량) 및 톨루엔 (10.0 부피)을 충전하였다. 함유물을 질소하에 16 내지 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하고, 티오닐 클로라이드 (0.3 부피)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 함유물을 80 내지 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, 반응이 ^1H NMR에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 상기 온도에서 교반하였다. 함유물이 교반하기에 너무 농후하게 된 경우에 추가의 톨루엔 (10 부피 이하)을 상기 단계에서 첨가할 수 있었다. 완료된 후에, 혼합물을 40 내지 50 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 이어서 진공하에 45 내지 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 농축 건조하였다. 이어서 잔사를 톨루엔 (3 x 2.0 부피)과 공비혼합하였다.

[1652] 단리된 고체를 적합한 크기의 플라스크로 전달하고, 테트라히드로푸란 (5.0 부피)을 충전하였다. 함유물을 질소하에 16 내지 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하고, 트리에틸아민 (0.512 부피)를 첨가하였다. 분리 플라스크에 4-아미노-피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스테르 (0.704 중량) 및 테트라히드로푸란 (5.0 부피)을 첨가하였다. 용해가 완전히 달성될 때까지 함유물을 교반하고, 이어서 온도를 16 내지 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지하면서 용액을 반응 플라스크에 충전하였다. 이어서 반응 혼합물을 45 내지 50 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, ^1H NMR에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 함유물을 교반하였다. 이어서 함유물을 16 내지 25 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 물 (5.0 부피)을 충전하였다. 혼합 헵탄 (0.5 부피)을 첨가하고, 함유물을 10분 이하 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 이어서, 수성 상을 테트라히드로푸란:혼합 헵탄 [(9:1), 3 x 5.0 부피]로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 물로 세척하고 (2.5 부피), 이어서 진공하에 40 내지 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 농축하였다. 잔사를 톨루엔 (3 x 5.0 부피)과 공비혼합하고, 농축 건조하여 조 단계 5 생성물을 수득하였다.

[1653] 이어서, 고체를 적합한 크기의 플라스크에 전달하고, 메탄올:톨루엔 [(2.5:97.5), 5.0 부피]을 첨가하고, 슬러리를 질소하에 3 내지 18시간 동안 교반하였다. 함유물을 여과하고, 여과 케이크를 톨루엔 (2 x 0.7 부피)으로 세척하고, 이어서 고체를 진공하에 40 내지 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 건조시켜 4-{[4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르보닐]아미노}피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스테르를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1654] 2개 배치의 단계 4 생성물 (0.831 kg per 배치)을 상기 방식으로 진행하여 4-{[4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르보닐]아미노}피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스테르를 총 2.366 kg (88.6% 수율) 수득하였다.

[1655] 단계 6: 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트의 제조



[1656]

[1657] 단계 5 생성물 (1.0 중량) 및 1,4-디옥산 (30.0 부피)을 기계적 교반기, 적하 깔때기 및 온도계를 장착한 적합한 크기의 플랜지 플라스크에 충전하였다. 함유물을 질소하에서 교반하고, 80 내지 90 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 메탄술포산 (0.54 부피)을 30 내지 60분에 걸쳐 첨가하고, 함유물을 95 내지 105 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, 반응이 ^1H NMR에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 상기 온도 범위에서 교반하였다. 완료된 후에, 함유물을 20 내지 30 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과하여 수집하였다. 여과 케이크를 2-프로판올 (2 x 2.0 부피)로 세척하고, 여과기 상에서 3 내지 24시간 동안 무수 상태가 되게 하여 조 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르복

실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트 (80.0 내지 120.0 중량/중량%, 불순물 또는 용질에 대해 보정되지 않음)를 자유 유동성 회백색 고체로서 수득하였다.

[1658] 몇개의 배치의 단계 5 생성물을 상기 방식으로 진행하고, 각 배치에 대해 출발 물질 및 생성물의 상세한 정량을 하기 표 1에 나타냈다.

[1659] <표 1>

탈보호 단계-단계 6으로부터의 수율

배치	(4-([4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르)의 공급량	[4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트]의 생산량	화학적 순도 (HPLC % 면적)
1	590.0	579.6 99.1% 순도, 98.2%w/w	97.88
2	521.0	532.7 103.1% 순도, 102.2%w/w	98.09
3	523.8	511.7 98.5% 순도, 97.7%w/w	98.17
4	518.4	596.3 116.0% 순도, 115.0%w/w	98.24
5	563.2	600.1 107.4% 순도, 106.6%w/w	98.16
6	563.1	565.2 101.2% 순도, 100.4%w/w	98.49
7	560.4	553.9 99.7% 순도, 98.8%w/w	98.70

[1660]

배치	(4-([4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르)의 공급량	[4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트]의 생산량	화학적 순도 (HPLC % 면적)
8	569.7	560.6 99.2% 순도, 98.4%w/w	98.41

[1661]

[1662] 단계 6a: 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트의 재결정화

[1663] 단계 6의 생성물을 재결정화하여 단계 5의 Boc-보호된 생성물의 임의의 잔사 수준이 0.25% 이하임을 확인하였다. 하기 프로토콜을 이용하여 4개의 배치의 단계 6 생성물을 재결정화하였다.

[1664] 조 단계 6 생성물 및 2-프로판올 (10.0 부피)을 기계적 교반기, 적하 깔때기 및 온도계를 장착한 적합한 크기의 플라스크에 충전하였다. 함유물을 질소하에서 교반하고, 75 내지 85 °C로 가열하였다. 이어서, 투명한 용액이 수득될 때까지 물 (2.5 부피 이하)을 함유물에 충전하였다. 이어서 함유물을 40 내지 60 °C로 냉각시키고, 반응 부피가 약 50%로 감소될 때까지 진공하에 40 내지 50 °C에서 농축하였다. 2-프로판올 (3.0 부피)을 상기 플라스크에 충전하고, 용매의 약 3.0 부피가 제거될 때까지 함유물을 40 내지 50 °C에서 농축하였다. 이어서, 상기 과정을 2-프로판올 (2 x 3.0 부피)로 2회 반복하고, 수분 함량을 확인하였다. 이어서, 생성된 슬러리를 0 내지 5 °C로 냉각시키고, 1 내지 2시간 동안 상기 온도에서 교반하였다. 함유물을 여과하고, 여과 케이크를 2-프로판올 (2 x 1.0 부피)로 세척하고, 이어서 여과기 상에서 24시간 이하 동안 무수 상태가 되게 하였다. 고체를 건조 트레이로 옮겨서 진공하에 45 내지 50 °C에서 일정 중량으로 건조시켜 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트 (60.0 내지 100.0 중량/중량%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

- [1665] 4개의 배치에 대한 재결정화 수율은 85.6% 내지 90.4%에 이르고, 재결정화 생성물의 순도는 99.29% 내지 99.39%에 이르렀다. 제2 재결정화는 순도를 더욱 증가시켰다.
- [1666] 상기 경로에 의해 제조된 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트의 용점은 (DSC에 의해) 379.8 °C이었다.
- [1667] 단계 5의 Boc-보호된 생성물의 잔사 제거
- [1668] 특정한 경우에, 상기 메탄술포네이트 염을 아세테이트 완충액 중에 용해시키자 Boc-보호된 유리 염기의 미량의 잔사로 이루어진 미립자 침전물이 관찰되었다. 침전물의 형성을 제거하거나 방지하기 위해 하기에 나타난 몇가지 기술을 이용할 수 있다.
- [1669] (a) 여과
- [1670] 멸균 니들을 이용하여 200 mM 아세테이트 완충액 중 메탄술포네이트 염의 혼합물을 바이알로부터 20 mL의 1회용 시린지로 빼내고, 이어서 임상 등급 0.2 µm 필터 (사르토리우스 미니사르트(Sartorius Minisart) 멸균 1회용 필터 유닛)를 상기 시린지에 부착하였다. 시린지의 막대 피스톤을 천천히 내리눌러서 여액을 깨끗하고 투명한 유리 바이알에 수집하였다. 바이알의 함유물은 미립자 물질이 함유되지 않은 메탄술포네이트 염의 무색 투명한 용액이었다.
- [1671] (b) 수성 산 중에서의 가열
- [1672] 물 (10 부피) 중 메탄술포네이트 염과 메탄술포산 (0.4 당량)의 혼합물을 4시간 동안 100 °C에서 가열하고, 이어서 60 °C로 냉각시켰다. TLC에 의한 분석은 메탄술포네이트 염이 단일 성분으로서 존재함을 나타냈다. 2-프로판올 (10 부피)을 첨가하고, 혼합물을 40 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 진공하에서 약 10 부피로 감소시키고, 이어서 추가 분량의 2-프로판올 (10 부피)을 첨가하고, 상기 혼합물을 다시 10 부피로 감소시켰다. 이러한 사이클을 추가로 3회 반복하였다. 상기 혼합물을 빙욕조에서 냉각시키고, 형성된 고체를 여과하여 수집하고, 2-프로판올 (5 부피)로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 메탄술포네이트 염을 백색 내지 회백색 고체로서 수득하였다.
- [1673] (c) 유기-수성 추출
- [1674] 물 (10 부피) 중 메탄술포네이트 염과 메탄술포산 (0.4 당량)의 혼합물을 3시간 동안 100 °C에서 가열하고, 이어서 주변 온도로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 THF-헵탄 (9:1, 10 부피)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 격렬하게 교반하여 용액을 수득하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 THF-헵탄 (9:1, 2 x 10 부피), 이어서 에틸 아세테이트 (2 x 10 부피)로 세척하였다. 수성 상에 2-프로판올 (10 부피)을 첨가하고, 상기 용액을 진공하에서 약 5 부피로 감소시키고, 이어서 추가 분량의 2-프로판올 (10 부피)을 첨가하고, 혼합물을 다시 5 부피로 감소시켰다. 이러한 사이클을 추가로 3회 반복하였다. 형성된 고체를 여과하여 수집하고, 2-프로판올 (5 부피)로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 메탄술포네이트 염을 백색 내지 회백색 고체로서 수득하였다.
- [1675] (d) 크로마토그래피
- [1676] 크로마토그래피 기술의 이용은 메탄술포네이트 염으로부터 비-극성 불순물을 제거하기 위한 수단을 제공할 수 있다. 역상 방법의 이용이 특히 유용할 것이라는 것이 예견된다.
- [1677] 생물학적 활성
- [1678] CDK 키나제의 억제제, GSK-3 키나제의 억제제, 및 세포 성장의 억제제로서 본원에서 정의된 화학식 0, I⁰, I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군의 생물학적 활성이 하기 실시예에 의해 입증되었다.
- [1679] 실시예 248
- [1680] CDK2 키나제 억제 활성의 측정 (IC₅₀)
- [1681] 하기 프로토콜 또는 실시예 250에 기재된 활성화된 CDK2/시클린A 키나제 프로토콜을 이용하여 본 발명의 화합물의 키나제 억제 활성에 대해 시험하였다.
- [1682] 활성 CDK2/시클린A (업스테이트 바이오테크놀로지(Upstate Biotechnology), 10U/µl) 1.7 µl를 검정 완충액 (10X 강도 검정 완충액 (200 mM MOPS pH 7.2, 250 mM β-글리세로포스페이트, 50 mM EDTA, 150 mM MgCl₂) 250

μl , 10 mM ATP 11.27 μl , 1 M DTT 2.5 μl , 100 mM 나트륨 오르토바나테이트 25 μl , H_2O 708.53 μl)에 희석하고, 10 μl 를 히스톤 기질 혼합물 (60 μl 소 히스톤 H1 (업스테이트 바이오테크놀로지, 5 mg/ml), 940 μl H_2O , 35 μCi γ - ^{33}P -ATP) 10 μl 와 혼합하고, 96 웰 플레이트에 DMSO (2.5% 이하) 중 다양한 농도의 시험 화합물 5 μl 와 함께 첨가하였다. 상기 반응을 5 시간 동안 진행한 후, 과량의 오르토-인산 (2%에서 30 μl)으로 중지하였다.

[1683] 히스톤 H1로 혼입되지 않고 남은 γ - ^{33}P -ATP를 밀리포어(Millipore) MAPH 여과기 플레이트 상에서 인산화된 히스톤 H1으로부터 분리하였다. MAPH 플레이트의 웰을 0.5% 오르토인산에 담그고, 이어서 얻어진 반응물을 웰을 통해 밀리포어 진공 여과 장치로 여과하였다. 여과 후, 잔류물을 0.5% 오르토인산 200 μl 로 2 회 세척하였다. 여과기를 건조한 후, 섬광 마이크로신트(Microscint) 20 25 μl 를 첨가하고, 이어서 팩커드 탑카운터(Packard Topcount)로 30 초 동안 계수하였다.

[1684] CDK2 활성의 억제율을 계산하고, 플롯팅하여 CDK2 활성의 50%를 억제하는 데 요구되는 시험 화합물의 농도를 측정하였다 (IC_{50}).

[1685] 상기에 나타난 프로토콜로, 실시예 2C 내지 87, 89 내지 92, 94, 96 내지 101, 104 내지 105, 165, 166, 224, 225, 227, 229, 231, 233, 234 및 236의 화합물은 각각 20 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖고, 10 μM 의 농도에서 CDK2 활성의 50% 이상 억제를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 실시예 88, 93, 226, 228, 230 및 235의 화합물은 각각 750 μM 미만의 IC_{50} 값을 가졌다.

[1686] 실시예 249

[1687] CDK 선택성 검정

[1688] 실시예 239에 기재된 일반적인 프로토콜을 사용하지만 하기에 제시된 바와 같이 변형하여, 여러가지 많은 키나제에 대한 본 발명의 화합물의 키나제 억제 활성에 대해 시험하였다.

[1689] 키나제를 20 mM MOPS pH 7.0, 1 mM EDTA, 0.1% γ -메르캅토에탄올, 0.01% Brij-35, 5% 글리세롤, 1 mg/ml BSA 중 10x 워킹(working) 스톡에 희석하였다. 하나의 단위는 분당 포스페이트 1 nmol을 100 μM 의 최종 ATP 농도로 30 °C의 0.1 mg/ml 히스톤 H1 또는 CDK7 기질 펩티드로 혼입하는 것과 동일하다.

[1690] 모든 CDK 검정 (CDK7 제외)에 대한 기질은 사용전 20 mM MOPS pH 7.4에서 10X 워킹 스톡으로 희석된 히스톤 H1이다. CDK7에 대한 기질은 탈이온수 내 10X 워킹 스톡으로 희석된 업스테이트로부터 얻어진 특정 펩티드이다.

[1691] CDK1/시클린B, CDK2/시클린A, CDK2/시클린E, CDK3/시클린E, CDK5/p35, CDK6/시클린D3에 대한 검정 방법:

[1692] 25 μl 의 최종 반응 부피에서, 상기 효소 (5-10 mU)를 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1 mg/ml 히스톤 H1, 10 mM Mg아세테이트 및 [γ - ^{33}P -ATP] (특정 활성 약 500 cpm/pmol, 요구되는 농도)에서 배양하였다. Mg^{2+} [γ - ^{33}P -ATP]의 첨가로 반응을 개시하였다. 실온에서 40 분 동안 배양한 후, 반응을 3% 인산 용액 5 μl 를 첨가하여 반응을 중지하였다. 반응물 10 ml를 P30 여과기 매트 상에 스폿팅하고, 75 mM 인산으로 5 분 동안 3 회 및 메탄올로 1 회 세척한 후, 건조 및 계수하였다.

[1693] CDK3/시클린E 검정에서, 실시예 150의 화합물은 20 μM 미만의 IC_{50} 값을 가졌다.

[1694] CDK5/p35 검정에서, 실시예 41 및 150의 화합물은 20 μM 미만의 IC_{50} 값을 가졌다.

[1695] CDK6/시클린D3 검정에서, 실시예 150의 화합물은 20 μM 미만의 IC_{50} 값을 가졌다.

[1696] CDK7/시클린H/MAT1에 대한 검정 방법

[1697] 25 μl 의 최종 반응 부피에서, 효소 (5-10 mU)를 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 500 μM 펩티드, 10 mM Mg아세테이트 및 [γ - ^{33}P -ATP] (특정 활성 약 500 cpm/pmol, 요구되는 농도)로 배양하였다. Mg^{2+} [γ - ^{33}P -ATP]를 첨가하여 반응을 개시하였다. 실온에서 40 분 동안 배양한 후, 3% 인산 용액 5 μl 를 첨가하여 반응을 중지하였다. 반응물 10 ml를 P30 여과기 매트 상에 스폿팅하고, 75 mM 인산으로 5 분 동안 3 회 및 메탄올로 1

회 세척한 후, 건조 및 계수하였다.

[1698] 실시예 250

[1699] A. 활성화된 CDK2/시클린A 키나제 억제 활성 검정의 측정 (IC₅₀)

[1700] 본 발명의 화합물을 하기 프로토콜을 사용하여 키나제 억제 활성에 대해 시험하였다.

[1701] 활성화된 CDK2/시클린A [Brown et al, Nat. Cell Biol., 1, pp. 438-443, 1999; Lowe, E.D., et al Biochemistry, 41, pp15625-15634, 2002]를 2.5X 강도 검정 완충액 (50 mM MOPS pH 7.2, 62.5 mM β-글리세로 포스페이트, 12.5 mM EDTA, 37.5 mM MgCl₂, 112.5 mM ATP, 2.5 mM DTT, 2.5 mM 나트륨 오르토바나데이트, 0.25 mg/ml 소혈청 알부민) 125 pM에 희석하고, 10 μl를 히스톤 기질 혼합물 (60 μl 소 히스톤 H1 (업스테이트 바이 오테크놀로지, 5 mg/ml), 940 μl H₂O, 35 μCi γ³³P-ATP) 10 μl와 혼합하고, 96 웰 플레이트에 DMSO (2.5% 이하) 중 다양한 농도의 시험 화합물 5 μl와 함께 첨가하였다. 반응을 2 내지 4 시간 동안 진행한 후, 과량의 오르토-인산 (2%에서 5 μl)을 사용하여 중지하였다.

[1702] 히스톤 H1로 혼입되지 않고 남은 γ³³P-ATP를 밀리포어 MAPH 여과기 플레이트 상에서 인산화된 히스톤 H1로부터 분리하였다. MAPH 플레이트의 웰을 0.5% 오르토인산에 담그고, 이어서 얻어진 반응물을 웰을 통해 밀리포 어 진공 여과 장치로 여과하였다. 여과 후, 잔류물을 0.5% 오르토인산 200 μl로 2 회 세척하였다. 여과기를 건조한 후, 섬광 마이크로신티트 20 20 μl를 첨가하고, 이어서 팩커드 탐카운터로 30 초 동안 계수하였다.

[1703] CDK2 활성의 % 억제를 계산하고, 플롯팅하여 CDK2 활성의 50%를 억제하는 데 요구되는 시험 화합물의 농도를 측정하였다 (IC₅₀).

[1704] 상기에 나타난 프로토콜로, 실시예 95, 96, 99 내지 104, 106 내지 121, 123 내지 125, 130 내지 137, 139, 142 내지 145, 147 내지 150, 152 내지 156, 158 내지 160, 162 내지 164, 167 내지 173, 177 내지 179, 181 내지 182, 184 내지 190, 194, 196 내지 204, 208 내지 213 및 215의 화합물은 각각 20 μM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 밝혀졌다. 실시예 122, 126 내지 129, 140, 141, 146, 157 및 161의 화합물은 각각 750 μM 미만의 IC₅₀ 값을 가졌으며 대부분은 100 μM 미만의 IC₅₀ 값을 가졌다.

[1705] B. CDK1/시클린B 검정

[1706] CDK1/시클린B 검정은 CDK1/시클린B (업스테이트 디스커버리(Upstate Discovery))가 사용되고, 효소를 6.25 nM 로 희석한다는 점을 제외하고는 상기 CDK2/시클린A 검정과 동일하였다.

[1707] 상기에 기재된 바와 같이 또는 실시예 240에 제시된 프로토콜로 수행된 CDK1 검정에서, 실시예 2C, 41, 48, 53, 64, 65, 66, 73, 76, 77, 91, 95, 102, 106, 117, 123, 125, 133, 137, 142, 150, 152, 154, 167, 186, 187, 189, 190, 193, 194, 196, 199, 202 내지 204, 207, 208 내지 213, 215 및 218 내지 223의 화합물은 20 μM 미만의 IC₅₀ 값을 갖고, 실시예 188 및 206의 화합물을 100 μM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1708] 실시예 251

[1709] CDK4에 대한 검정 방법

[1710] CDK4 억제 활성에 대한 검정은 프로키나제 게엠베하(Prokinase GmbH, 독일 프라이부르크(Freiburg) 소재) 독점 적인 33판키나제(PanQinase; 등록상표) 활성 검정을 이용하여 수행되었다. 상기 검정은 96 웰 플래시플레이트 (FlashPlate; 상표명, 퍼카엘머(PerkinElmer))에서 수행되었다. 각 경우에, 반응 혼합물 (최종 부피 50 μl) 은 20 μl 검정 완충액 (최종 조성물 60 mM HEPES-NaOH, pH 7.5, 3 mM MgCl₂, 3 μM Na-오르토바나데이트, 1.2 mM DTT, 50 μg/ml PEG₂₀₀₀, 5 μl ATP 용액 (최종 농도 1 μM [γ-³³P]-ATP (웰당 약 5 x 10⁵ cpm)), 5 μl 시험 화합물 (10% DMSO 중), 10 μl 기질/ 10 μl 효소 용액 (예비 혼합물)으로 이루어져 있다. 효소 및 기질의 최종량은 하기와 같다.

[1711]

키나제	키나제 ng/50 μl	기질	기질 ng/50 μl
CDK4/CydD1	50	폴리 (Ala, Glu, Lys, Tyr) 6:2:5:1	500

- [1712] 상기 반응 혼합물을 30 °C에서 80 분 동안 배양하였다. 2 % H_3PO_4 50 μ l로 반응을 중지하고, 플레이트를 흡입하고, 200 μ l 0.9% NaCl로 2 회 세척하였다. ^{33}P 의 혼입은 마이크로플레이트 섬광 계수기로 측정하였다. 배경값은 각 웰에 대한 활성 잔류물을 계산하기 전 데이터로부터 제외되었다. IC_{50} 은 프리즘(Prism) 3.03을 사용하여 계산되었다.
- [1713] 실시예 150의 화합물은 본 검정에서 5 μ M 미만의 IC_{50} 을 갖는다.
- [1714] 실시예 252
- [1715] 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)에 대한 억제 활성의 측정
- [1716] 본 발명의 화합물의 GSK-3 억제제에 대한 활성을 하기 프로토콜 A 또는 프로토콜 B를 이용하여 측정하였다.
- [1717] 프로토콜 A
- [1718] GSK3- β (업스테이트 디스커버리)를 25 mM MOPS, pH 7.00, 25 mg/ml BSA, 0.0025% Brij-35^{RTM}, 1.25% 글리세롤, 0.5 mM EDTA, 25 mM $MgCl_2$, 0.025% β -메르캅토에탄올, 37.5 mM ATP에서 7.5 nM로 희석하고, 10 μ l를 기질 혼합물 10 μ l와 혼합하였다. 상기 기질 혼합물은 35 μ Ci γ - ^{33}P -ATP를 갖는 물 1 ml 중 12.5 μ M 포스포-글리코겐 합성효소 펩티드-2 (업스테이트 디스커버리)이다. 효소 및 기질을 96 웰 플레이트에 DMSO (2.5% 이하) 중 시험 화합물의 다양한 희석액 5 μ l와 함께 첨가하였다. 반응을 3 시간 동안 진행한 후, 과량의 오르토-인산 (2%에서 5 μ l)으로 중지하였다. 여과법은 상기 활성화된 CDK2/시클린A 검정에 대한 방법과 같았다.
- [1719] 프로토콜 B
- [1720] GSK3 β (인간)를 50 mM Tris pH 7.5, 0.1 mM EGTA, 0.1 mM 나트륨 바나데이트, 0.1% β -메르캅토에탄올, 1 mg/ml BSA 중 10x 위킹 스톱으로 희석하였다. 하나의 단위는 1 분당 포스포에이트 1 nmol 및 2 분당 포스포-글리코겐 합성효소 펩티드의 혼입과 동일하다.
- [1721] 25 μ l의 최종 반응 부피에서, GSK3 β (5-10 mU)를 8 mM MOPS 7.0, 0.2 mM EDTA, 20 μ M YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE (포스포 GS2 펩티드), 10 mM Mg아세테이트 및 [γ - ^{33}P -ATP] (특정 활성 약 500 cpm/pmol, 요구되는 농도)로 배양하였다. Mg^{2+} [γ - ^{33}P -ATP]를 첨가하여 반응을 개시하였다. 실온에서 40 분 동안 배양한 후, 3% 인산 용액 5 μ l를 첨가하여 반응을 중지하였다. 상기 반응물 10 μ l를 P30 여과기 매트 상에 플롯팅하고, 50 mM 인산으로 5 분 동안 3 회 및 메탄올로 1 회 세척한 후, 건조 및 계수하였다.
- [1722] 상기에 나타난 두 프로토콜 중 하나를 사용하여 수행된 GSK3-B 검정의 결과, 실시예 2C, 26, 48, 53, 65, 76, 77, 84, 86, 95, 102, 106, 119, 122, 123, 126, 127, 128, 129, 131, 134, 135, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150 및 151의 화합물은 각각 10 μ M 미만의 IC_{50} 값을 갖는 것이 밝혀졌다.
- [1723] 실시예 253
- [1724] 항-증식성 활성
- [1725] 본 발명의 화합물의 항-증식성 활성은 많은 세포주에서 세포 성장을 억제하는 화합물의 활성을 평가하여 측정되었다. 세포 성장의 억제는 알라마르 블루(알라마르 블루) 검정을 이용하여 측정되었다 (문헌 [Nociari, M. M., Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167]). 상기 방법은 생존 가능한 세포가 레사루핀을 그의 형광 생성물 레소루핀으로 변형시키는 능력을 기준으로 한다. 각 증식에 있어서, 검정 세포를 96 웰 플레이트에 플레이트팅하고, 16 시간 동안 배양한 후, 추가의 72 시간 동안 억제 화합물을 첨가하였다. 배양 기간 말기에 10% (v/v) 알라카르 블루를 첨가하고, 6 시간 더 배양한 후, 535 nm ex/590 nm em 형광 생성물을 측정하였다. 비-증식성 세포 검정의 경우, 세포를 96 시간 동안 집합 상태를 유지시킨 후, 추가의 72 시간 동안 억제제 화합물을 첨가하였다. 생존 가능한 세포의 수를 상기에 기재한 바와 같이 알라마르 블루 검정으로 측정하였다. 모든 세포주는 ECACC (유럽 세포 배양 보관 기관(European Collection of Cell Cultures))로부터 얻었다.
- [1726] HCT-116 세포주

[1727] 인간 결장 암종 세포주 HCT 116 (ECACC 제. 91091005)에 대한 검정에서, 실시예 10, 25 내지 27, 41, 44, 46, 48, 50, 52, 53, 60, 62, 64 내지 67, 69, 73 내지 77, 79, 80, 83A, 86, 90 내지 93, 95 내지 98, 100 내지 104, 106, 107, 109 내지 121, 123 내지 125, 131 내지 134, 136 내지 143, 147 내지 155, 158, 159, 162 내지 164, 166, 167, 178, 179, 185 내지 190, 192 내지 205, 207 내지 215 및 218 내지 223의 화합물은 20 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖고, 실시예 2C, 3, 29, 38, 39, 49, 51, 85, 89, 99, 108, 135, 160, 182, 183, 206 및 216의 화합물은 100 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 가졌다.

[1728] 실시예 254

[1729] 하기 기술을 이용하여 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 ("화합물 I")과 5FU, 겐시티빈, 파클리탁셀 및 이레사 (화합물 II)의 병용 효과를 평가하였다:

[1730] IC₅₀ 시프트 분석(Shift Assay)

[1731] 인간 결장 암종 세포주 HT29 (ECACC 번호 91072201) 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에 5 x 10³ 개의 세포/웰 농도로 시딩하였다. 세포를 밤새 회복시킨 다음 하기와 같이 화합물(들) 또는 비히클 대조군 (0.2% DMSO)를 첨가하였다;

화합물 II		화합물 I						화합물 I					
	농도	a	b	c	d	e	대조군	a	b	c	d	e	대조군
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	대조군												

[1732]

[1733] 화합물을 하기 스케줄 중 하나에 따라 첨가하였다;

[1734] a) 72시간 동안 동시에.

[1735] b) 24시간 동안 화합물 I에 이어 48시간 동안 화합물 II.

[1736] c) 24시간 동안 화합물 II에 이어 48시간 동안 화합물 I.

[1737] 총 72시간의 화합물 인큐베이션한 후에, 알라마르 블루(Alamar BlueTM)를 최종 농도 10% (v/v)로 첨가하고, 6 시간 동안 37 °C에서 인큐베이션하였다. 형광 생성물을 퓨전 리더(Fusion Reader; 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 상에 d535/25x (여기) 및 d590/20 m (방출)에서 판독하여 정량하였다. 화합물 I의 달라지는 투여량의 존재하에 화합물 II에 대한 IC₅₀을 측정하였다. IC₅₀이 화합물 I의 하위-유효 투여량의 존재하에 아래로 시프팅된 경우를 상승작용으로 결정하였다. 화합물 II 및 화합물 I에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 합과 동등한 효과를 생성시키는 경우를 부가작용으로 결정하였다. 길항제 효과는 IC₅₀이 위로 시프팅된 되도록 하는 효과로 정의되며, 즉 2종의 화합물에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 효과의 합 미만인 경우를 말한다.

[1738] 1. 겐시티빈

[1739] 화합물 I과 겐시티빈의 조합물은 A2780 세포에서 수행된 IC₅₀ 시프트 분석에서 부가작용적인 것으로 나타났다. 상기 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우, 또는 겐시티빈을 24시간 동안 첨가하고 이어서 화합물 I을 추가 48시간 동안 첨가한 경우에 관찰되었다. 동시에 첨가되는 0.3 mM 화합물 I의 존재 및 부재하에 겐시

티빈에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기 도 1 및 2에 요약하였다.

2. 파클리탁셀

화합물 I과 파클리탁셀의 조합물은 스케줄에 따라 IC₅₀ 시프트 분석에서 부가작용 또는 상승작용적인 것으로 나타났다. 상기 연구는 A2780 세포에서 수행하였다. 부가 작용적 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우, 또는 파클리탁셀을 24시간 동안 첨가하고 이어서 화합물 I을 추가 48시간 동안 첨가한 경우에 관찰되었다. 0.3 mM 화합물 I의 존재 및 부재하에 파클리탁셀에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기 도 3, 4, 5 및 6에 요약하였다.

3. 5FU

화합물 I과 5-FU의 조합물은 A2780 세포에서 수행된 IC₅₀ 시프트 분석에서 약간 상승작용적인 것으로 나타났다. 상기 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우에 관찰되었다. 동시에 첨가되는 경우에 0.15 mM 화합물 I의 존재 및 부재하에 5-FU에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기 도 7 및 8에 요약하였다.

4. 이레싸

화합물 I과 이레싸의 조합물은 A2780 세포에서 수행된 IC₅₀ 시프트 분석에서 상승작용적인 것으로 나타났다. 상기 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우에 관찰되었다. 0.2 mM 화합물 I의 존재 및 부재하에 이레싸에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기에 요약하였다. 상기 데이터는 HCT116 및 SkBR3 세포주에서 확인하였다.

실시예 255

하기 기술을 이용하여 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 ("화합물 I")과 캄프토테신의 병용 효과를 평가하였다:

1. IC₅₀ 시프트 분석

인간 결장 암종 세포주 HT29 (ECACC 번호 91072201) 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에 5×10^3 개의 세포/웰 농도로 시딩하였다. 세포를 밤새 회복시킨 다음 하기와 같이 화합물(들) 또는 비히클 대조군 (0.2% DMSO)을 첨가하였다;

캄프토테신	농도	화합물 I						화합물 I					
		a	b	c	d	e	대조군	a	b	c	d	e	대조군
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	대조군												

화합물을 하기 스케줄 중 하나에 따라 첨가하였다;

a) 72시간 동안 동시에.

[1753] b) 24시간 동안 화합물 I에 이어 48시간 동안 캄프토테신.

[1754] c) 24시간 동안 캄프토테신에 이어 48시간 동안 화합물 I.

[1755] 총 72시간의 화합물 인큐베이션한 후에, 알라마르 블루TM를 최종 농도 10% (v/v)로 첨가하고, 6시간 동안 37 °C에서 인큐베이션하였다. 형광 생성물을 플루오로메터 (피킨 엘머) 상에 d535/25x (여기) 및 d590/20 m (방출)에서 관독하여 정량하였다. 화합물 I의 달라지는 투여량의 존재하에 화합물 II에 대한 IC₅₀을 측정하였다. IC₅₀이 화합물 I의 하위-유효 투여량의 존재하에 아래로 시프팅된 경우를 상승작용으로 결정하였다. 화합물 II 및 화합물 I에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 합과 동등한 효과를 생성시키는 경우를 부가작용으로 결정하였다. 길항제 효과는 IC₅₀이 위로 시프팅된 되도록 하는 효과로 정의되며, 즉 2종의 화합물에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 효과의 합 미만인 경우를 말한다.

[1756] 화합물 I과 캄프토테신의 조합물은 HT29 세포에서 수행된 IC₅₀ 시프트 분석에서 부가작용적인 것으로 나타났다. 상기 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우, 또는 캄프토테신을 24시간 동안 첨가하고 이어서 화합물 I을 추가 48시간 동안 첨가한 경우에 관찰되었다. 화합물 I에 이어 캄프토테신을 첨가한 경우에도 유사한 부가작용이 관찰되었다. 스케줄 (b)의 0.1 μM 화합물 I의 존재 및 부재하에 캄프토테신 (화합물 I에 이어 캄프토테신을 첨가하는 경우)에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기 도 11 및 12에 요약하였다.

[1757] 실시예 256

[1758] 하기 기술을 이용하여 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 ("화합물 I")과 빈블라스틴의 병용 효과를 평가하였다:

[1759] 1. IC₅₀ 시프트 분석

[1760] 인간 결장 암종 세포주 HT29 (ECACC 번호 91072201) 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에 5 x 10³개의 세포/웰 농도로 시딩하였다. 세포를 밤새 회복시킨 다음 하기와 같이 화합물(들) 또는 비히클 대조군 (0.2% DMSO)을 첨가하였다;

빈블라스틴		화합물 I					화합물 I						
	농도	a	b	c	d	e	대조군	a	b	c	d	e	대조군
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	대조군	▼											

[1761]

[1762] 화합물을 하기 스케줄 중 하나에 따라 첨가하였다;

[1763] a) 72시간 동안 동시에.

[1764] b) 24시간 동안 화합물 I에 이어 48시간 동안 빈블라스틴.

[1765] c) 24시간 동안 빈블라스틴에 이어 48시간 동안 화합물 I.

[1766] 총 72시간의 화합물 인큐베이션한 후에, 알라마르 블루TM를 최종 농도 10% (v/v)로 첨가하고, 6시간 동안 37 °C

에서 인큐베이션하였다. 형광 생성물을 플루오로메터 (피코 엘리프) 상에 d535/25x (여기) 및 d590/20 m (방출)에서 관독하여 정량하였다. 화합물 I의 달라지는 투여량의 존재하에 화합물 II에 대한 IC₅₀을 측정하였다. IC₅₀이 화합물 I의 하위-유효 투여량의 존재하에 아래로 시프트된 경우를 상승작용으로 결정하였다. 화합물 II 및 화합물 I에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 합과 동등한 효과를 생성시키는 경우를 부가작용으로 결정하였다. 길항제 효과는 IC₅₀이 위로 시프트된 되도록 하는 효과로 정의되며, 즉 2종의 화합물에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 효과의 합 미만인 경우를 말한다.

[1767] 화합물 I과 빈블라스틴의 조합물은 A2780 세포에서 수행된 IC₅₀ 시프트 분석에서 부가작용적인 것으로 나타났다. 상기 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우, 또는 빈블라스틴을 24시간 동안 첨가하고 이어서 화합물 I을 추가 48시간 동안 첨가한 경우에 관찰되었다. 동시에 첨가되는 경우에 0.3 μM 화합물 I의 존재 및 부재하에 빈블라스틴에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기 도 13 및 14에 요약하였다.

[1768] 실시예 257

[1769] 하기 기술을 이용하여 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 ("화합물 I")과 시스플라틴의 병용 효과를 평가하였다:

[1770] 1. IC₅₀ 시프트 분석

[1771] 인간 결장 암종 세포주 HT29 (ECACC 번호 91072201) 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에 5 x 10³개의 세포/웰 농도로 시딩하였다. 세포를 밤새 회복시킨 다음 하기와 같이 화합물(들) 또는 비히클 대조군 (0.2% DMSO)을 첨가하였다;

	농도	화합물 I						화합물 I					
		a	b	c	d	e	대조군	a	b	c	d	e	대조군
시스플라틴	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	대조군												

[1772]

[1773] 화합물을 하기 스케줄 중 하나에 따라 첨가하였다;

[1774] a) 72시간 동안 동시에.

[1775] b) 24시간 동안 화합물 I에 이어 48시간 동안 시스플라틴.

[1776] c) 24시간 동안 시스플라틴에 이어 48시간 동안 화합물 I.

[1777] 총 72시간의 화합물 인큐베이션한 후에, 알라마르 블루TM를 최종 농도 10% (v/v)로 첨가하고, 6시간 동안 37 °C에서 인큐베이션하였다. 형광 생성물을 플루오로메터 (피코 엘리프) 상에 d535/25x (여기) 및 d590/20 m (방출)에서 관독하여 정량하였다. 화합물 I의 달라지는 투여량의 존재하에 화합물 II에 대한 IC₅₀을 측정하였다. IC₅₀이 화합물 I의 하위-유효 투여량의 존재하에 아래로 시프트된 경우를 상승작용으로 결정하였다. 화합물 II 및 화합물 I에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 합과 동등한 효과를 생성시키는 경우를 부가작용으로 결정하였다. 길항제 효과는 IC₅₀이 위로 시프트된 되도록 하는 효과로 정의되며, 즉 2종의 화합물에 대한 반응이 2종의 화합물

물 각각의 효과의 합 미만인 경우를 말한다.

[1778] 화합물 I과 시스플라틴의 조합물은 A2780 세포에서 수행된 IC₅₀ 시프트 분석에서 부가작용적인 것으로 나타났다. 상기 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우, 또는 시스플라틴을 24시간 동안 첨가하고 이어서 화합물 I을 추가 48시간 동안 첨가한 경우에 관찰되었다. 동시에 첨가되는 경우에 0.3 μM 화합물 I의 존재 및 부재하에 시스플라틴에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기 도 15 및 16에 요약하였다.

[1779] 실시예 258

[1780] 하기 기술을 이용하여 화합물 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 ("화합물 I")과 에토포시드의 병용 효과를 평가하였다:

[1781] 1. IC₅₀ 시프트 분석

[1782] 인간 결장 암종 세포주 HT29 (ECACC 번호 91072201) 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에 5 x 10³개의 세포/웰 농도로 시딩하였다. 세포를 밤새 회복시킨 다음 하기와 같이 화합물(들) 또는 비히클 대조군 (0.2% DMSO)을 첨가하였다;

에토포시드	화합물 I						화합물 I						
	농도	a	b	c	d	e	대조군	a	b	c	d	e	대조군
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	대조군												

[1783]

[1784] 화합물을 하기 스케줄 중 하나에 따라 첨가하였다;

[1785] a) 72시간 동안 동시에.

[1786] b) 24시간 동안 화합물 I에 이어 48시간 동안 에토포시드.

[1787] c) 24시간 동안 에토포시드에 이어 48시간 동안 화합물 I.

[1788] 총 72시간의 화합물 인큐베이션한 후에, 알라마르 블루™를 최종 농도 10% (v/v)로 첨가하고, 6시간 동안 37 °C에서 인큐베이션하였다. 형광 생성물을 퓨전 리더 (퍼킨 엘머) 상에 d535/25x (여기) 및 d590/20 m (방출)에서 관독하여 정량하였다. 화합물 I의 달라지는 투여량의 존재하에 화합물 II에 대한 IC₅₀을 측정하였다. IC₅₀이 화합물 I의 하위-유효 투여량의 존재하에 아래로 시프팅된 경우를 상승작용으로 결정하였다. 화합물 II 및 화합물 I에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 합과 동등한 효과를 생성시키는 경우를 부가작용으로 결정하였다. 길항제 효과는 IC₅₀이 위로 시프팅된 되도록 하는 효과로 정의되며, 즉 2종의 화합물에 대한 반응이 2종의 화합물 각각의 효과의 합 미만인 경우를 말한다.

[1789] 화합물 I과 에토포시드의 조합물은 A2780 세포에서 수행된 IC₅₀ 시프트 분석에서 부가작용적인 것으로 나타났다. 상기 효과는 화합물을 72시간 동안 동시에 첨가한 경우, 또는 에토포시드를 24시간 동안 첨가하고 이어서 화합물 I을 추가 48시간 동안 첨가한 경우에 관찰되었다. 동시에 첨가되는 경우에 0.075 μM 화합물 I의 존재 및 부재하에 시스플라틴에 대한 IC₅₀ 반응 곡선의 예를 이용하여 수득한 데이터를 하기 도 17 및 18에 요약하였다.

- [1790] 제약 제제
- [1791] 실시예 259
- [1792] i) 동결건조된 제제 I
- [1793] 본원에서 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군의 분취량을 50 mL의 바이알에 넣고, 동결건조시켰다. 동결건조 동안, 한-단계 냉동 프로토콜을 이용하여 조성물을 (-45 °C)에서 냉동시켰다. 상기 온도를 -10 °C로 상승시켜서 어닐링시키고, 이어서 다시 낮춰서 -45 °C에서 냉동시키고, 이어서 약 3400분 동안 +25 °C에서 1차 건조시키고, 이어서 온도를 50 °C로 상승시킨 경우에 추가 단계에서 2차 건조시켰다. 1차 및 2차 건조 동안의 압력을 80 밀리리터로 설정하였다.
- [1794] ii) 주사용 제제 II
- [1795] 본원에서 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군 (예를 들어, 염 형태)을 물 중에 20 mg/ml로 용해시킴으로써 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달용 제제를 제조할 수 있었다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 오토클레이빙함으로써 멸균하였다.
- [1796] iii) 주사용 제제 III
- [1797] 완충제 (예를 들어, 0.2 M 아세테이트 (pH 4.6))를 함유한 물 중에 본원에서 정의된 화학식 0, I^0 , I, Ia, Ib, II, III, IV, IVa, Va, Vb, VIa, VIb, VII 또는 VIII의 화합물 및 그의 아군 (예를 들어, 염 형태)을 20 mg/ml로 용해시킴으로써 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달용 제제를 제조할 수 있었다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 오토클레이빙함으로써 멸균하였다.
- [1798] iv) 주사용 제제 IV
- [1799] 10% 프로필렌 글리콜을 함유한 물 중에 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 염 형태)을 용해시킴으로써 주사 투여용 비경구 조성물을 제조하여 1.5 중량%의 활성 화합물을 수득하였다. 이어서, 상기 용액을 여과하여 멸균하고, 앰플에 충전하여 밀봉하였다.
- [1800] (v) 주사용 제제 V
- [1801] 물 중에 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 염 형태) (2 mg/ml) 및 만니톨 (50 mg/ml)을 용해시킴으로써 주사용 비경구 조성물을 제조하고, 상기 용액을 여과하여 멸균하고, 밀봉가능한 1 ml의 바이알 또는 앰플에 충전하였다.
- [1802] (vi) 피하 주사용 제제 VI
- [1803] 화학식 I의 화합물과 제약 등급의 옥수수 오일을 혼합함으로써 피하 투여용 조성물을 제조하여 농도 5 mg/ml로 수득하였다. 조성물을 멸균하고, 적합한 용기에 충전하였다.
- [1804] (vii) 정제
- [1805] 본원에서 정의된 화학식 I^0 또는 I의 화합물 또는 그의 염 50 mg과 희석제로서 락토스 (BP) 197 mg 및 운할제로서 스테아르산마그네슘 3 mg을 혼합함으로써 본원에서 정의된 화학식 I^0 또는 I의 화합물 또는 그의 산 부가염을 함유한 정제 조성물을 제조하고, 압축하여 공지된 방식으로 정제를 형성하였다.
- [1806] (viii) 캡슐제
- [1807] 본원에 정의된 화학식 I^0 또는 I의 화합물 또는 그의 산 부가염 100 mg과 락토스 100 mg을 혼합하고, 생성된 혼합물을 표준 불투명 경질 젤라틴 캡슐에 충전함으로써 캡슐 제제를 제조하였다.
- [1808] (ix) 동결건조 제제
- [1809] 본원에서 정의된 화학식 I^0 또는 I의 화합물 또는 그의 산 부가염의 분취량을 50 mL의 바이알에 넣고, 동결건조시켰다. 동결건조 동안, 한-단계 냉동 프로토콜을 이용하여 조성물을 (-45 °C)에서 냉동시켰다. 상기 온도를 -10 °C로 상승시켜서 어닐링시키고, 이어서 다시 낮춰서 -45 °C에서 냉동시키고, 이어서 약 3400분 동안 +25 °C에서 1차 건조시키고, 이어서 온도를 50 °C로 상승시킨 경우에 추가 단계에서 2차 건조시켰다. 1차 및 2차 건조 동안의 압력을 80 밀리리터로 설정하였다.

- [1810] (x) 정맥 투여용 농축액
- [1811] 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트를 0.2M 아세트산나트륨/아세트산 완충액 (pH 4.6) 중에 20 mg/ml의 농도로 용해시킴으로써 완충 수용액을 제조하였다.
- [1812] 여과하여 미립자 물질을 제거하면서 완충 용액을 용기 (예컨대, 클래스 1 유리 바이알)에 충전하고, 이어서 (예를 들어, 플로로테크 마개로) 밀봉하고, (예를 들어, 알루미늄 크립프로) 밀봉을 확실하게 하였다. 화합물 및 제제가 충분히 안정한 경우에는 제제를 적합한 시간의 기간 동안 121 °C에서 오토클레이빙함으로써 멸균하였다. 오토클레이빙하기에 제제가 안정하지 않는 경우에는 적합한 여과기를 이용하여 멸균하여 멸균 조건하에서 멸균 바이알에 충전할 수 있다. 정맥내 투여의 경우에, 용액을 투여 전에 주입 백 (제약상 허용되는 부형제, 예컨대 0.9% 염수 또는 5% 텍스트로스를 함유함)에 주사하거나 할 수 있어서 투여할 수 있다.
- [1813] (xi) 캄프토테신 화합물의 주사용 제제
- [1814] 캄프토테신 화합물 (EP 0321122에 기재된 화합물 및 특히 그의 실시예)의 수용성 염 100 mg을 멸균 0.9% 염수 10 ml 중에 용해시키고, 상기 용액을 멸균시키고, 용액을 적합한 용기에 충전함으로써 캄프토테신 화합물을 함유한 주사 투여용 비경구 제약 제제를 제조할 수 있었다.
- [1815] **실시예 256**
- [1816] X-선 회절에 의한 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트의 결정 구조 결정
- [1817] 화합물 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트를 실시예 1에 기재한 바와 같이 제조하였다. 회절 실험에 사용된 결정은 2-프로판올에 의해 물로부터 침전시킴으로써 수득된 0.05 x 0.08 x 0.14 mm³의 치수를 갖는 무색 플레이트이었다. 리가쿠(Rigaku) 회전 음극 RU3HR로부터의 CuK α 방사선 (λ = 1.5418 Å), 오스믹(Osmic) 블루 공초점 광학계 및 리가쿠 쥬피터(Rigaku Jupiter) CCD 검출기를 이용하여 93 K에서 결정학 데이터를 수집하였다. 67 mm의 결정 거리에 대한 검출기를 이용하여 화상을 2 θ =15 및 90° 에서 2개의 ω 스캔으로 수집하였다. 데이터 수집은 크리스탈클리어(CrystalClear) 소프트웨어에 의해 제어되었으며, 화상을 처리하여 디트렉(Dtrek)으로 기준화하였다. 고흡수 계수 (μ =4.01 mm⁻¹)로 인해, 데이터는 4차 푸리에(Fourier) 흡수 보정을 이용하여 보정해야 했다. 결정은 93 K에서 결정 격자 파라미터 a =8.90(10), b =12.44(10), c =38.49(4) Å, α = β = γ =90° 를 갖는 사방정계 공간군 $Pbca$ (# 61)에 속하는 것으로 밝혀졌다. 괄호 안의 숫자는 편차 (표준 불확도; s.u., standard uncertainty)를 나타낸다.
- [1818] 상기된 결정 및 결정 구조는 본 발명의 추가 국면을 형성한다.
- [1819] SHELXS-97에서 수행된 직접 방법을 이용하여 결정 구조를 풀었다. 20 내지 0.9 Å (2.3< θ <58.87)의 분해능으로 2710 독특한 반사의 전체에 대한 세기 데이터를 SHELXL-97에 의한 271 결정학적 파라미터의 세분에 사용하였다. 최종 통계 파라미터는 wR^2 =0.2115 (모든 데이터), R_1 =0.0869 (I >2 σ (I)인 데이터) 및 적합도 S =1.264이었다.
- [1820] 한 분자의 양성자화 유리 염기 및 하나의 메실레이트 음이온을 비대칭 유닛에서 발견하였다. 비대칭 유닛의 원소 조성식은 C₁₇H₂₁Cl₂N₅O₅S이고, 결정의 이론 밀도는 1.49 Mg/m³이다. 수소 원자는 기하학적 토대에서 생성된 반면, 헤테로원자 결합 수소 원자의 위치를 Fo-Fc 시차맵(difference map)의 조사에 의해 확인하였다. 수소 원자의 위치 파라미터 및 열 파라미터를 제한하여 상응하는 비-수소 원자와 겹쳐보았다. 비-수소 원자의 열 운동은 이방성(anisotropic) 열적 인자에 의해 모델링되었다 (도 19 참조)
- [1821] 결정 구조는 1개의 분자내 (N15H...07 2.690 Å) 수소 결합 및 5개의 분자내 수소 결합을 함유한다 (도 20 참조). 이들 중 3개는 양성자화 피페리딘 질소를 2개의 메실레이트 음이온에 연결시킨다. 제1 메실레이트 음이온은 단일 H-결합 N12H12A...02M 2.771 Å을 통해 연결된 반면, 제2 메실레이트 음이온은 상호작용 N12H12B...01M 2.864 Å과 N12H12B...02M 3.057 Å을 갖는 분기된 H-결합에 관련된다. 잔류 메실레이트 산소 O3M은 수소 결합 N8H8...03M 2.928 Å에 관련된다. 이웃 양성자화 유리 염기 분자는 H-결합 N15H15...07 2.876 Å 뿐만 아니라 상대적으로 긴 상수 N15H15...N2 3.562 Å 및 페닐과 피라졸 고리의 적층에 의해 함께 연결된다. 이들 상호작용은 b 축에 따라 무한히 보급된다. 결정 패킹(crystal packing)은 2개의 층의 양성자화 유리 염기 양이온으로 하전된 H-결합의 광범위한 네트워크로 샌드위치된 메실레이트 음이온의 2D 층 (ab 판 내에)을 함유한다. 촘촘한 2D 샌드위치 층을 적층 페닐 고리에 의해 c 축에 따라 결합하여 C12...C18 3.341 Å을

갖는 염소...페닐 상호작용을 포함하였다.

[1822] X-선 회절 연구에 의해 생성된 구조의 그래픽 도면은 도 20에 제공되었다. 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1*H*-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 메탄술포네이트의 구조를 구성하는 원자에 대한 좌표를 표 2에 나타냈다.

[1823] <표 2>

```
space group: Pbca
unit cell at 93K with a, b & c having 5% s.u.:
a= 8.9
b=12.4
c=38.5
alpha=beta=gamma=90
```

Coordinates in cif format:

```
loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_disorder_assembly
```

[1824]

```

_atom_site_disorder_group
S1M S 0.13517(17) 0.18539(13) 0.03193(5) 0.0286(5) Uani 1 1 d . . .
O1M O 0.1193(5) 0.2208(3) -0.00409(14) 0.0326(13) Uani 1 1 d . . .
O2M O 0.1551(5) 0.0681(3) 0.03330(13) 0.0331(13) Uani 1 1 d . . .
O3M O 0.0151(5) 0.2217(4) 0.05453(14) 0.0368(13) Uani 1 1 d . . .
C4M C 0.3036(8) 0.2420(6) 0.0475(2) 0.0355(19) Uani 1 1 d . . .
H4M1 H 0.3855 0.2197 0.0329 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
H4M2 H 0.3212 0.2181 0.0708 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
H4M3 H 0.2959 0.3189 0.0471 0.053 Uiso 1 1 calc R . .
C11 Cl 0.26158(17) 0.18137(12) 0.34133(5) 0.0325(5) Uani 1 1 d . . .
C12 Cl 0.75698(19) 0.16766(13) 0.26161(5) 0.0366(6) Uani 1 1 d . . .
N1 N 0.6277(6) -0.2419(4) 0.34903(16) 0.0276(14) Uani 1 1 d . . .
H1 H 0.5932 -0.3064 0.3484 0.033 Uiso 1 1 calc R . .
N2 N 0.7505(5) -0.2150(4) 0.36663(16) 0.0286(15) Uani 1 1 d . . .
C3 C 0.7635(7) -0.1082(5) 0.36163(19) 0.0265(17) Uani 1 1 d . . .
C4 C 0.6453(7) -0.0708(5) 0.34039(18) 0.0211(16) Uani 1 1 d . . .
C5 C 0.5616(7) -0.1594(5) 0.3322(2) 0.0277(18) Uani 1 1 d . . .
H5 H 0.4770 -0.1623 0.3181 0.033 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.8878(7) -0.0454(5) 0.3760(2) 0.0269(17) Uani 1 1 d . . .
O7 O 0.9037(5) 0.0506(3) 0.36722(14) 0.0368(13) Uani 1 1 d . . .
N8 N 0.9821(6) -0.0939(4) 0.39821(15) 0.0267(14) Uani 1 1 d . . .
H8 H 0.9626 -0.1584 0.4048 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C9 C 1.1147(7) -0.0417(5) 0.41139(19) 0.0253(17) Uani 1 1 d . . .
H9 H 1.1272 0.0261 0.3987 0.030 Uiso 1 1 calc R . .
C10 C 1.1019(8) -0.0148(5) 0.4502(2) 0.0330(18) Uani 1 1 d . . .
H10A H 1.0156 0.0315 0.4540 0.040 Uiso 1 1 calc R . .
H10B H 1.0866 -0.0804 0.4633 0.040 Uiso 1 1 calc R . .
C11 C 1.2429(7) 0.0412(5) 0.4630(2) 0.0349(19) Uani 1 1 d . . .
H11A H 1.2533 0.1102 0.4515 0.042 Uiso 1 1 calc R . .
H11B H 1.2355 0.0538 0.4878 0.042 Uiso 1 1 calc R . .
N12 N 1.3784(6) -0.0279(4) 0.45532(16) 0.0258(14) Uani 1 1 d . . .
H12A H 1.4618 0.0069 0.4623 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
H12B H 1.3716 -0.0892 0.4676 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
C13 C 1.3929(7) -0.0546(6) 0.4181(2) 0.0314(18) Uani 1 1 d . . .
H13A H 1.4790 -0.1013 0.4147 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
H13B H 1.4098 0.0107 0.4049 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
C14 C 1.2538(7) -0.1097(6) 0.4049(2) 0.0356(19) Uani 1 1 d . . .
H14A H 1.2425 -0.1785 0.4165 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
H14B H 1.2639 -0.1231 0.3802 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
N15 N 0.6215(5) 0.0371(4) 0.33108(16) 0.0256(14) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.6768 0.0852 0.3408 0.031 Uiso 1 1 calc R . .
C16 C 0.5183(7) 0.0697(5) 0.30805(18) 0.0213(15) Uani 1 1 d . . .
O17 O 0.4336(5) 0.0082(3) 0.29260(13) 0.0309(12) Uani 1 1 d . . .
C18 C 0.5120(6) 0.1890(5) 0.30170(17) 0.0195(15) Uani 1 1 d . . .

```

[1825]

```

C19 C 0.3923(7) 0.2486(5) 0.31620(19) 0.0252(16) Uani 1 1 d . . .
C20 C 0.3785(7) 0.3569(5) 0.30904(19) 0.0267(17) Uani 1 1 d . . .
H20 H 0.2991 0.3957 0.3185 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C21 C 0.4814(7) 0.4078(5) 0.28805(19) 0.0270(17) Uani 1 1 d . . .
H21 H 0.4708 0.4808 0.2834 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C22 C 0.6005(7) 0.3518(5) 0.27375(19) 0.0294(18) Uani 1 1 d . . .
H22 H 0.6702 0.3865 0.2597 0.035 Uiso 1 1 calc R . .
C23 C 0.6142(7) 0.2425(5) 0.2807(2) 0.0286(17) Uani 1 1 d . . .

```

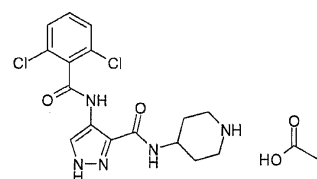
[1826]

[1827]

실시예 257

[1828]

4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 아세트산 염의 제조



[1829]

[1830]

물 (500 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 히드로클로라이드 염 (20.6 g, 50 mmol)의 용액에 주변 온도에서 교반하면서 중탄산나트륨 (4.5 g, 53.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 형성된 고체를 여과하여 수집하고, 진공하에서 건조시키고 톨루엔과 공비혼합하

여 (x 3) 상응하는 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드의 유리 염기를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.50 (m, 2H).

메탄올 (150 ml) 중 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 (10.0 g, 26.2 mmol)의 교반된 현탁액에 빙초산 (15 ml, 262 mmol)을 주변 온도에서 첨가하였다. 1시간 후에, 투명한 용액을 수득하였으며, 이를 진공하에서 감소시켜 톨루엔과 공비혼합하였다 (x 2). 이어서 잔사를 아세트니트릴 (2 x 100 ml)로 연화처리하고, 고체를 진공하에서 건조시켜 4-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드 아세트산 염 (10.3 g) 을 백색 고체로서 수득하였다.

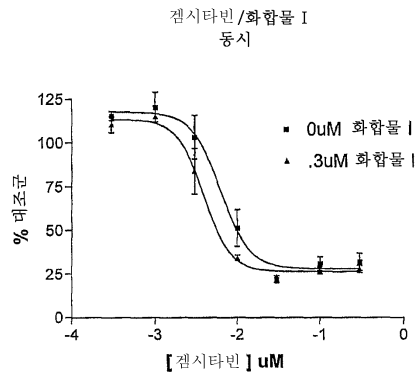
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (d, 2H), 1.55 (m, 2H)

등가물

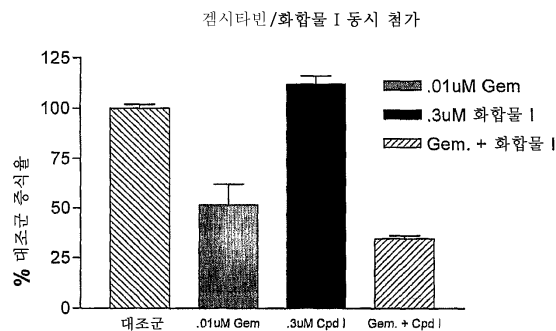
상기 실시예들은 본 발명을 설명하려는 목적을 위해 존재하고, 발명의 범위에 임의의 제한을 강요하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 발명을 기초로 한 원리에서 벗어나지 않는 한, 상기에 기재되고 실시예에서 설명된 발명의 특정 실시양태에 대해 많은 변형 및 변경이 이루어질 수 있다는 것이 명백할 것이다. 이러한 모든 변형 및 변경은 본원에 포함된다.

도면

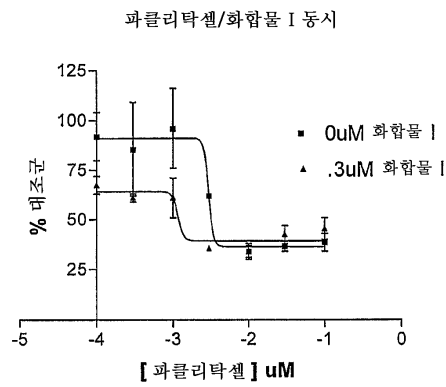
도면1



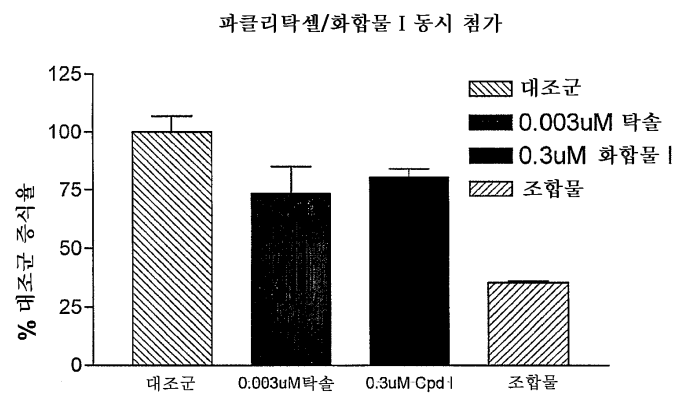
도면2



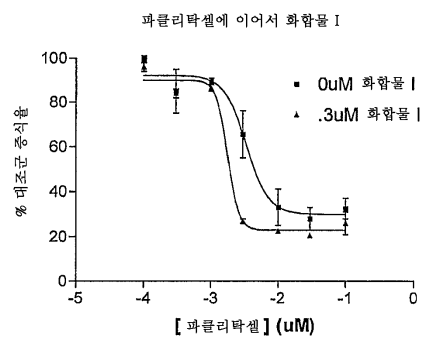
도면3



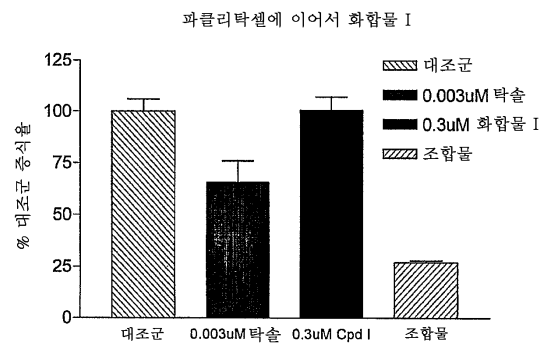
도면4



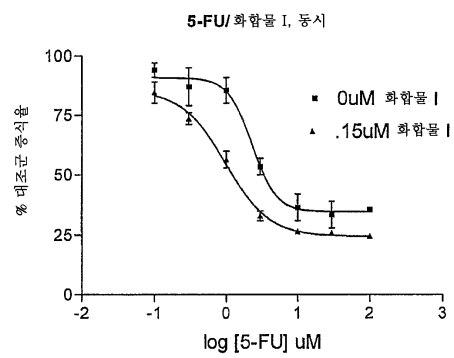
도면5



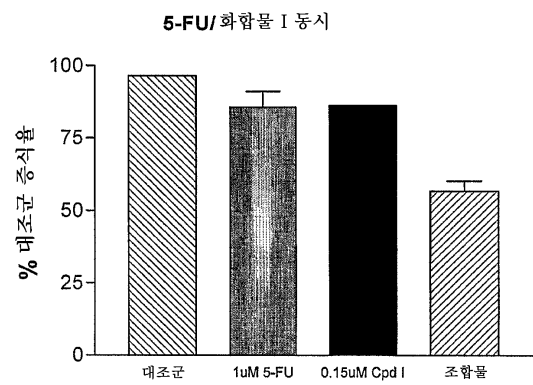
도면6



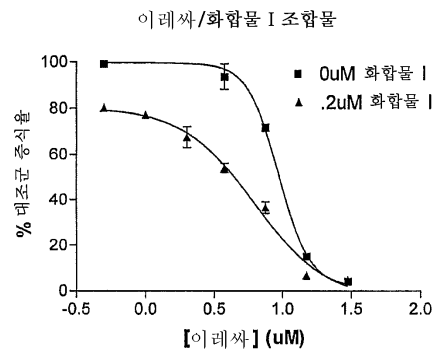
도면7



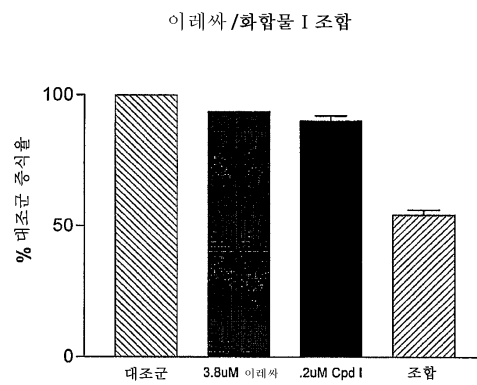
도면8



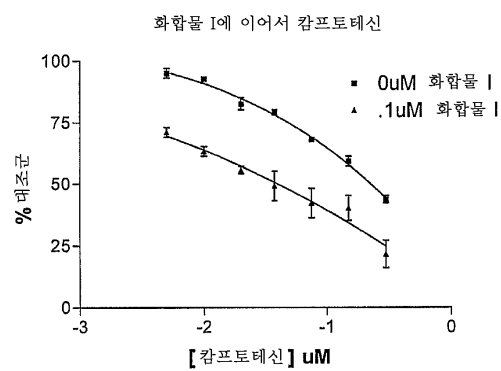
도면9



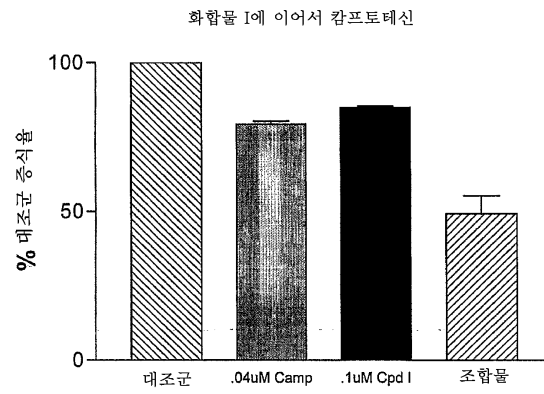
도면10



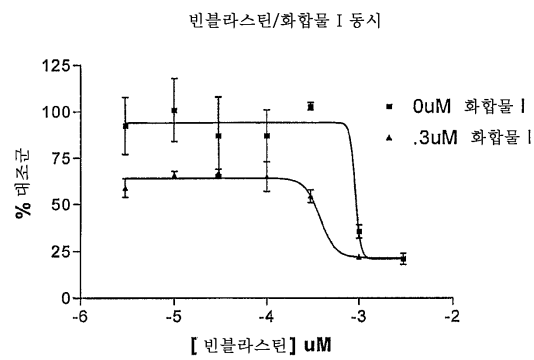
도면11



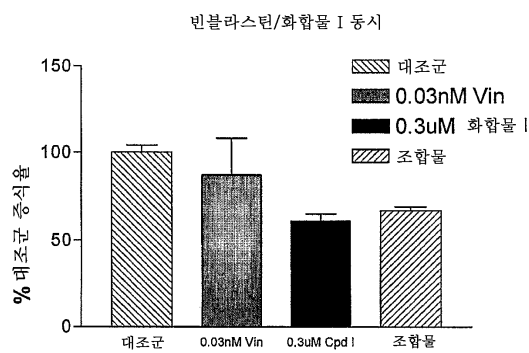
도면12



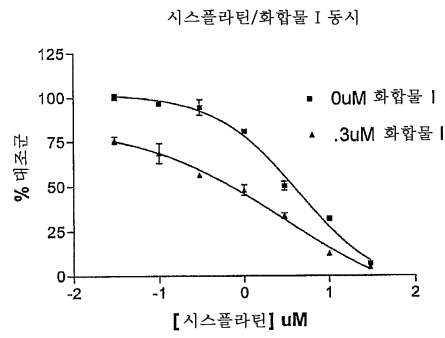
도면13



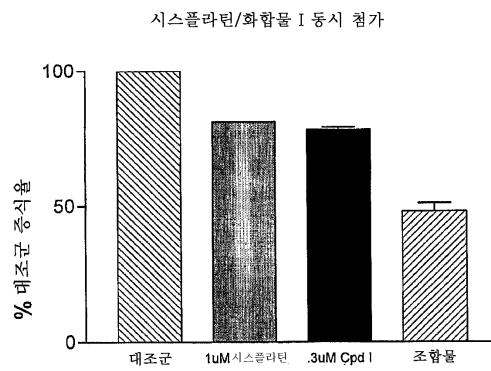
도면14



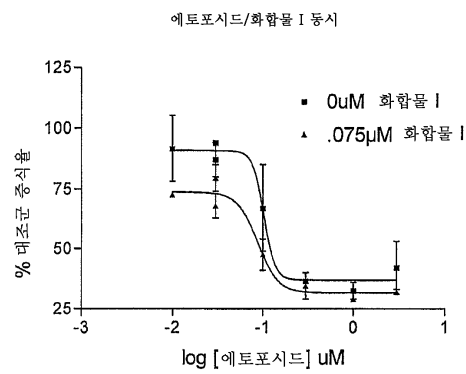
도면15



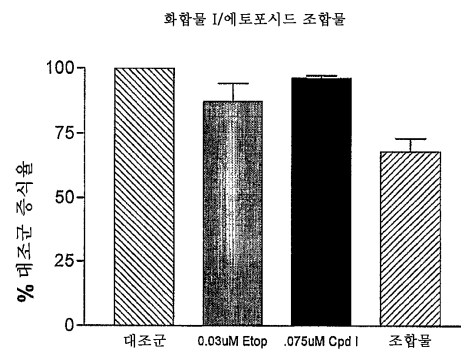
도면16



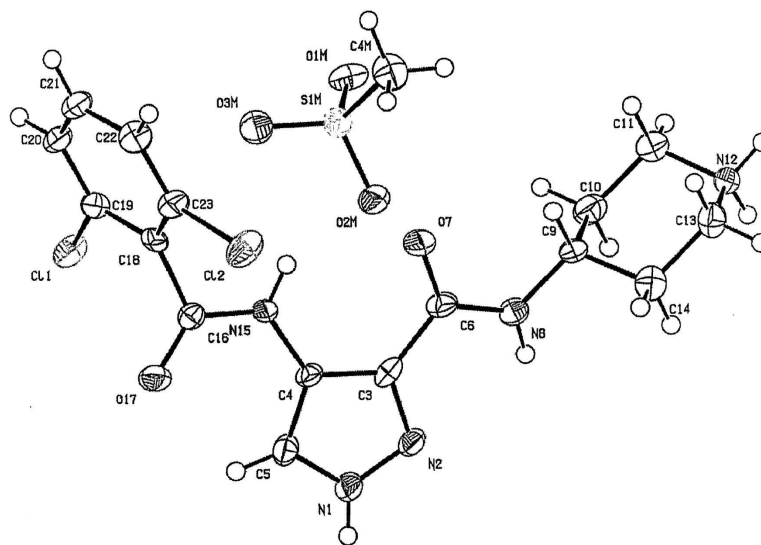
도면17



도면18



도면19



도면20

