(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0132278
(43) 공개일자 2017년12월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/04 (2006.01) *A61K 31/4353* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 491/04 (2013.01)
A61K 31/4353 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7031273
(22) 출원일자(국제) 2016년03월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년10월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IN2016/050098
(87) 국제공개번호 WO 2016/157221
국제공개일자 2016년10월06일
(30) 우선권주장
1636/CHE/2015 2015년03월30일 인도(IN)

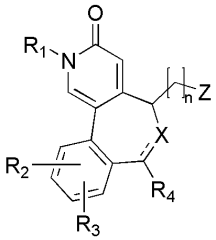
(71) 출원인
주빌란트 바이오시스 리미티드
인도 방갈로 560022 예쉬완트푸르 2번 스테이지 인더스트리얼 서버브 #96
(72) 발명자
바디베루, 사라바난
인도 방갈로 560022 예쉬완트푸르 2번 스테이지 인더스트리얼 서버브 #96
라자고팔, 스리다란
인도 방갈로 560022 예쉬완트푸르 2번 스테이지 인더스트리얼 서버브 #96
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료에 유용한 1-(사이클로) 알킬 피리딘-2-온의 트리사이클릭 융합 유도체**

(57) 요 약

본 개시는 화학식 I의 헤테로사이클릭 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 이들의 활성 형태 및 약학적으로 활성인 유도체 및 이들을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물을 설명한다. 본 개시는 또한 높은 항암 활성을 나타내는 전술한 화합물의 합성 및 특성에 대해 설명한다. 본 개시의 화합물은 브로모영역의 하나 이상의 BET 패밀리에 의해 매개되는 질병 및 질환의 치료, 예방 또는 억제를 위한 약제 및 이러한 약제의 제조에서의 이들의 용도로서 유용하다.



화학식 I

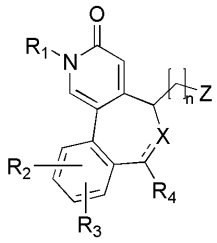
(52) CPC특허분류
A61K 31/55 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)
(72) 발명자
친나파투, 무루간
인도 방갈로 560022 예쉬완트푸르 2번 스테이지 인더스트리얼 서버브 #96
곤드라라, 파반 쿠마
인도 방갈로 560022 예쉬완트푸르 2번 스테이지 인더스트리얼 서버브 #96
시바난단, 다날락시미
인도 방갈로 560022 예쉬완트푸르 2번 스테이지 인더스트리얼 서버브 #96
물라칼라, 찬드리카
인도 방갈로 560022 예쉬완트푸르 2번 스테이지 인더스트리얼 서버브 #96 주빌란트 바이오시스 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음 화학식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 이의 유사체(analogs), 토토머 형태(tautomeric form), 입체이성체(stereoisomer's), 다형체(polymorph), 용매화물(solvate), 중간체(intermediate), 약학적으로 허용가능한 염, 대사산물 및 프로드러그(prodrug):



상기 식에서;

----은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고;

n은 0-6이고;

R_1은 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시; 아릴알콕시; 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO_2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

R_4은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 할로알킬로부터 선택되고;

Z은 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로부터 선택되고;

R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 알킬로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

----은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고;

n은 0-1이고;

R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도,

니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬; 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 독립적으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬; C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시, C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알콕시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO_2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c 은 서로 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴 및 C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알케닐(cyloalkenyl), C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노, 아마이드, 설폰아마이드 및 카바메이트로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개이하의 헤테로 원자를 포함하고;

Z은 수소, $-CH_2OR_5$,$-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$부터 선택되고, 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드로지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시(aloalkoxy); C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b-$, $NR^aC(S)R^b-$, $-SONR^aR^b-$, $-SO_2NR^aR^b-$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)OR^b-$, $-OC(O)NR^aR^b$, $OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b-$, $-R^aNR^bR^c$, $-R^aOR^b-$, $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 R^a, R^b 및 R^c은 서로 독립적으로 수소로부터 선택되거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기인, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

----은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고;

n은 0-1이고;

R_1은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필(ispopropyl), n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬 기, 예를 들면 트리플루오로메틸, 트리브로모메틸, 트리클로로메틸 및 이와 유사한 것; 알콕시, 할로알콕시, 예를 들면 $-OCH_2Cl$ 및 이와 유

사한 것; 아릴알콕시, 예를 들면 벤질옥시, 페닐에톡시 및 이와 유사한 것; 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, -$COOR_a$, -$C(O)R_b$, -$C(S)R_a$, -$C(O)NR_aR_b$, -$C(S)NR_aR_b$, -$NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, -$N(R_a)SOR_b$, -$N(R_a)SO_2R_b$, -$NR_aC(O)OR_b$, -NR_aR_b, -$NR_aC(O)R_b$-, $NR_aC(S)R_b$-, -$SONR_aR_b$-, -$SO_2NR_aR_b$-, -OR_a, -$OR_aC(O)OR_b$-, -$OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, -$OC(O)NR_aR_b$-, -$R_aNR_bR_c$, -R_aOR_b-, -SR_a, -SOR_a 또는 -SO_2R_a로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

R_4은 수소 및 치환된 또는 비치환된, 페닐, 나프틸, 바이페닐 및 인다닐을 포함하는 아릴; 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 트리아지닐, 피롤릴, 인돌일, 피라졸일, 이미다졸일, 피라지닐, 피리미디닐, 테트라졸일, 퓨릴, 싸이에닐, 싸이아졸일, 이속아졸일(isoxazolyl), 옥사졸일 및 퀴놀리닐을 포함하는 헤테로아릴; 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸을 포함하는 사이클로알킬 기; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함하는 알킬 기; 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리클로로에틸, 모노플루오로메틸 또는 모노클로로메틸을 포함하는 할로알킬 기로부터 선택되고;

Z는 수소, -CH_2OR_5, -$COOR_5$, -$CONR_5R_6$, -$NHCOOR_5$, -$NHCOR_5$, 또는 -$NHSO_2R_5$로부터 선택되고, 여기서 R_5 및 R_6은 수소 또는 치환된 또는 비치환된, 페닐, 나프틸, 바이페닐 및 인다닐을 포함하는 아릴: 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 트리아지닐, 피롤일, 인돌일, 피라졸일, 이미다졸일, 피라지닐, 피리미디닐, 테트라졸일, 퓨릴, 싸이에닐, 싸이아졸일, 이속아졸일, 옥사졸일 및 퀴놀리닐을 포함하는 헤테로아릴; 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸을 포함하는 사이클로알킬 기; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함하는 알킬 기로부터 선택되고;

R_5 및 R_6은 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소(=O), 싸이옥소 (=S), -SO_2-, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬 기, 예를 들면 트리플루오로메틸, 트리브로모메틸, 트리클로로메틸 및 이와 유사한 것; 알콕시, 할로알콕시, 예를 들면 -OCH_2Cl 및 이와 유사한 것; 아릴알콕시, 예를 들면 벤질옥시, 페닐에톡시 및 이와 유사한 것; 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, -$COOR^a$, -$C(O)R^b$, -$C(S)R^a$, -$C(O)NR^aR^b$, -$C(S)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, -$N(R^a)SOR^b$, -$N(R^a)SO_2R^b$, -$NR^aC(O)OR^b$, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$-, $NR^aC(S)R^b$-, -$SONR^aR^b$-, -$SO_2NR^aR^b$-, -OR^a, -$OR^aC(O)OR^b$-, -$OC(O)NR^aR^b$, $OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$-, -$R^aNR^bR^c$, -R^aOR^b-, -SR^a, -SOR^a 또는 -SO_2R^a로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 R^a, R^b 및 R^c은 서로 독립적으로 수소로부터 선택되거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

----은 단일 결합이고;

X는 -O-이고;

n는 0-1;

R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2는 수소이고;

R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알케닐, C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노, 아마이드, 설폰아마이드 및 카바메이트로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 포함하고;

Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것인, 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서,

----은 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고;

n은 0-1이고;

R_1은 C_1-C_2 알킬로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, 및 C_1-C_8 할로알콕시로부터 선택되고;

R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 및 시아노로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 헤테로아릴은 O 또는 N로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고;

Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, 또는 $-NHCOR_5$로부터 선택되고, 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, C_5-C_{18} 아릴, 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드, 하이드록시, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것인, 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서,

R_1은 메틸 또는 이소프로필로부터 선택되고;

R_2는 수소이고;

R_3은, 할로겐, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 알콕시, 및 C_1-C_2 할로알콕시로부터 선택되고; 여기서 할로알킬 및 할로알콕시는 불소 및 염소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R_4은 수소, C_1-C_2 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, C_3-C_5 사이클로알킬알킬, C_5-C_6 아릴, C_5-C_6 헤테로아릴, 또는 C_1-C_2

할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 상기 헤테로아릴은 하나의 헤테로원자 N을 포함하고;

Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, 또는 $-NHCOR_5$로부터 선택되고, 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, C_6 아릴, 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 여기서 C_6 아릴은 하이드록실로 치환된 것인, 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서,

----은 단일 결합이고;

X는 -O- 이고;

n은 0-1이고;

R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2는 수소이고;

R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_4는 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18}아릴알킬, C_2-C_{18}헤테로사이클릴, C_2-C_{18}헤테로아릴, C_2-C_{18}헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노, 아마이드, 설폰아마이드 및 카바메이트로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고;

Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

----은 이중 결합이고;

X는-N-이고;

n은 0-1이고;

R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2는 수소이고;

R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알케닐, C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노, 아마이드, 설폰아마이드 및 카바메이트로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고;

Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18}헤테로아릴, C_3-C_8사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서

R_5 및 R_6은 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소(=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C1-C8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것인, 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서,

----은 이중 결합이고;

X는-N-이고;

n은 0-1이고;

R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2는 수소이고;

R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_5-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고;

여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고;

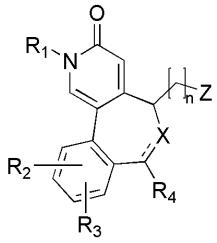
Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, 또는 $-NHCOR_5$로 구성된 군으로부터 선택되고 여기서;

R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고 여기서;

R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것인, 화합물.

청구항 10

다음의 화학식 (Ia)의 화합물,



상기 식에서

X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고;

n은 0-1이고;

R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO_2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴 및 C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{18} 아릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고,;

여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

여기서 상기 헤테로아릴은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고;

Z는 $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, 또는 $-CONHR_7$로부터 선택되고;

R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18}헤테로아릴, C_3-C_8사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서

R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b-$, $NR^aC(S)R^b-$, $-SONR^aR^b-$, $-SO_2NR^aR^b-$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)OR^b-$, $-OC(O)NR^aR^b$, $OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b-$, $-R^aNR^bR^c$, $-R^aOR^b-$, $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 R^a, R^b 및 R^c은 서로 독립적으로 수소로부터 선택되거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기이고, R_7은 추가로 치환될 수 있는, $-OR_8$, 오쏘 치환된 아닐린, 아미노 아릴 및 아미노 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 R_8은 수소되거나, 또는 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 $-COR_9$로부터 선택된 임의로 치환된 기이고, 여기서 R_9은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

청구항 11

제1항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화합물들로 이루어진 군에서 선택된 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체(complex), 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의적으로 이들의 활성 형태 및 약학적으로 활성인 유도체:

±에틸 2-(-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

에틸 2-((5S,7R)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

에틸 2-((5S,7S)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

에틸 2-((5R,7S)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

에틸 2-((5R,7R)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

±에틸 2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

±7-(4-클로로페닐)-5-(2-하이드록시에틸)-9-메톡시-2-메틸-5,7-디하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-3(2H)-온

±2-(-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

2-((5S,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

2-((5S,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

2-((5R,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

2-((5R,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7R)-7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7S)-7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7R)-7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7S)-7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7S)-9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7R)-9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7R)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-7-페닐-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7S)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-7-페닐-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7R)-2-메틸-3-옥소-7-페닐-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-((5S,7S)-2-메틸-3-옥소-7-페닐-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(9-메톡시-2,7-디메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸
2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-2-이소프로필-9-메톡시-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±에틸 2-(7-(4-클로로-2-메틸페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(S)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드.

(R)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드.

±2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(S)-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(R)-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(S)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(R)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-하이드록시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(S)-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(R)-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-(디플루오로메톡시)-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(S)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

(R)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-시아노페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-2-이소프로필-9-메톡시-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로, 2-메틸페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

(S)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

(R)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

±7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

(S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

(R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

±7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-

5-일)아세트산

±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-]아제핀-5-일)아세트산

±터트-부틸 ((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)메틸)카바메이트, 및

±N-((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)메틸)아세트아마이드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이들의 토토머, 다형체, 입체이성체, 프로드러그, 용매화물, 공-결정(co-crystal) 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법.

청구항 13

약학적으로 허용가능한 담체과 함께, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물로서, 임의로 하나 이상의 다른 약학 조성물과 조합된, 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 시럽, 용액, 에어로졸 또는 현탁액 형태인 것인, 약학 조성물.

청구항 15

세포 내의 하나 이상의 BET 패밀리 브로모 영역(bromodomain)을 억제하는 약제의 제조용 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

세포 내 하나 이상의 BET 패밀리 브로모 영역을 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물로 처리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

하나 이상의 BET 패밀리 브로모 영역에 의해서 매개되는 질환(condition)을 치료하는 방법으로서, 하나 이상의 BET 패밀리 브로모 영역에 의해서 매개되는 질환을 겪는 개체에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 제13항에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

증식성 질환 또는 암의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 증식성 질환 또는 암을 겪는 개체에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 제13항에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 세포독성제(cytotoxic agent) 또는 비-세포독성제로부터 선택된 적어도 하나의 화합물과 함께, 이들을 필요로 하는 포유류에, 병용 투여되는 것인, 방법.

청구항 20

하나 이상의 BET 패밀리 브로모 영역에 의해 매개되는 질환의 치료; 증식성 질환 또는 암의 치료 및/또는 예방; 또는 다른 임상적으로 관련된 세포 독성제 또는 비세포독성제와 함께 암의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 제13항에 기재된 약학 조성물의 용도.

청구항 21

하나 이상의 BET 패밀리 브로모 영역에 의해서 매개되는 질환 또는 증식성 질환 또는 암의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 하나 이상의 BET 패밀리 브로모 영역에 의해서 매개되는 질환 또는 증식성 질환 또는 암을 겪는 개체에게 치료학적으로 유효량의 제13항에 기재된 화합물 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

암의 치료 방법으로서, 상기 방법은 제13항에 기재된 화합물 또는 약학 조성물과, 다른 임상적으로 관련된 세포 독성제 또는 비-세포독성제를, 이들을 필요로 하는 포유류에게 병용 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

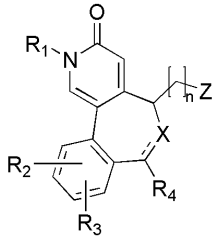
청구항 23

암의 치료 방법으로서, 상기 방법은 제18항에 기재된 화합물 또는 약학 조성물과, 다른 임상적으로 관련된 면역조절제를, 이들을 필요로 하는 포유류에 병용 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시는 의학 화학 분야 및 더 구체적으로는 브로모 영역(bromodomain)의 하나 이상의 BET 패밀리의 억제제로서의 화합물의 개발에 관한 것이다. 본 개시는 하기 화학식 (I), 이의 입체이성체(stereoisomer), 약학적으로 허용가능한 염, 복합체(complex), 수화물, 용매화물(solvate), 토토머(tautomer), 다형체(polymorph), 라세믹 혼합물, 임의로 이들의 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체 및 이들을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.



[0002]

[0003] (I)

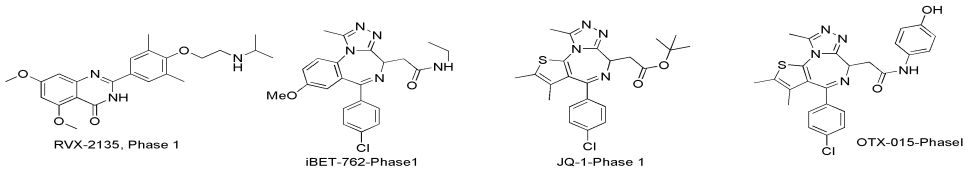
[0004] 본 개시는 추가로 항암 활성을 나타내는 전술한 화합물의 합성 및 특징에 관한 것이다. 본 개시의 화합물은 브로모 영역의 하나 이상의 BET 패밀리에 의해 매개되는 질병, 및 질환(condition)의 치료, 예방 또는 억제를 위한 약제로서 유용하고, 이러한 약제의 제조에서의 이들의 용도로서 유용하다.

배 경 기 술

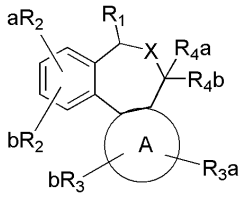
[0005] 전사 조절은 세포 분화, 증식 및 아폽토시스 내에서 주요한 이벤트이다. 일련의 유전자의 전사 활성은 세포 기능을 결정하고 여러 가지의 인자들에 의해 정확하게 조절된다. 이러한 과정에 관여된 조절 메커니즘의 하나는 이들의 타겟 DNA 연대(regiment)에서의 전사 인자에 영향을 주는, DNA의 삼차 구조의 변형이다. 뉴클레오솜 무결성(Nucleosomal integrity)은 전사에 허용될 결과를 갖는 코어 히스톤의 아세틸화 상태에 의해 조절된다. 전사 인자의 조절은 염색질의 구조 내에서의 변화를 수반하는 것으로 생각된다. 뉴클레오솜 내에서 코일형(coiled) DNA에 대한 히스톤 단백질의 친화성의 변화는 염색질의 구조를 변경시킨다. 하이포아세틸화된 히스톤은 DNA에 높은 친화성을 갖는 것으로 믿어지고 단단하게 결합된 DNA-히스톤 복합체를 형성하고 전사 조절에 대해 접근할 수 없는 DNA를 만든다. 히스톤의 아세틸화 상태는 히스톤 아세틸 전이효소 (HAT) 및 히스톤 탈아세틸라아제 (HDAC)의 균형된 활성에 의해 좌우된다. BET 단백질로 불리는 단백질의 브로모 영역 및 엑스트라터미널 패밀리는 히스톤의 아세틸 상태의 판독기이고 염색질 구조 및 유전자 발현을 변화시킨다.

[0006] 단백질을 포함하는 브로모 영역의 BET 패밀리는 4개의 단백질, 즉 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT을 포함하며, 이들은 고환 내에 국한된 BRDT을 제외하고는 다양한 조직에서 광범위하게 발현된다. 각각의 BRD 단백질은 히스톤 H3 및 H4 내 아세틸화된 라이신 잔기에 결합할 수 있는 탠덤(tandem) 브로모 영역을 포함한다. BRD2 및 BRD3이 활발히 전사된 유전자를 따라 히스톤과 관련되고 전사 신장(elongation)을 촉진하는 것에 관여한다는 것이 보고된 반면 (Leroy 등, Mol. Cell. 2008 30(1):51 -60), BRD4은 뉴클레오좀으로의 pTEF-[베타] 복합체의 보충에 관여하는 것으로 보여지며, 이는 RNA 중합효소 II 의 인산화를 초래하고 이웃한 유전자의 전사 신장을 증가시킨다 (Hargreaves 등, Cell, 2009 138(1): 129-145).

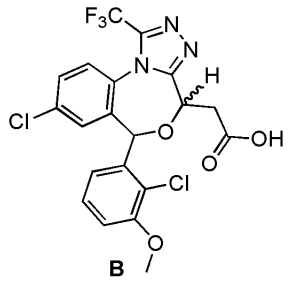
[0007] BRD4 또는 BRD3는 NUT (고환 내의 핵 단백질)와 융합되어, 상피 종양 형성(epithelial neoplasia)의 높은 악성 형태 내에서, 신규한 융합 발암유전자(oncogene)인, BRD4-NUT 또는 BRD3-NUT를 형성할 수 있다 (French 등. Cancer Research, 2003, 63, 304-307 및 French 등. Journal of Clinical Oncology, 2004, 22 (20), 4135-4139). 데이터는 BRD-NUT 융합 단백질이 발암 작용에 기여한다는 것을 제시한다 (Oncogene, 2008, 27, 2237-2242). BRD4을 포함하는 BET 단백질은 암, 당뇨병, 비만, 심혈관의 및 신장 질환과 같은 수많은 질병에서 유전 발현 프로파일의 중요한 조절자로 보여져 왔다. 현재 여러 BRD4 억제제들은 IBET-762, JQ1, OTX-015 및 RVX-2135와 같은 암의 임상시험의 다양한 단계에 있다 (P. Filippakopoulos, 등, Nature Review Drug Discovery, 13, 2014, 337-356, M. Brand, 등, ACS Chem.Biol, 10, 2015, 22-39).

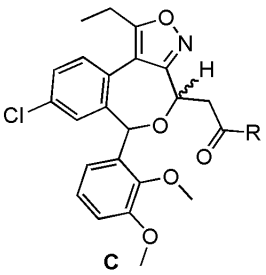
[0008] 

[0009] WO2008133288에는 스쿠알렌 합성효소 억제제로서의 트리사이클릭 아릴 화합물의 과다콜레스테롤, 고중성지방혈증 및 하이포-HDL 콜레스테롤 혈증 및/또는 동맥경화증의 치료에 대해 개시되어 있다.

[0010] 

[0011] Masanori Ichikawa 등은 스쿠알렌 합성효소 억제제 DF4611 (B)에 대해 설명하는 논문 (ACS Med.Chem.Lett., 2013, 932-936)을 발행했고 또한 Nils Griebenow, 등은 스쿠알렌 합성효소 억제제로서의 신규한 4H,6H-[2]벤조세피노[4,5-c][1,2]옥사졸 (C)의 합성에 대한 논문(Bioorg. Med. Chem. Lett. 21, 2011, 3648-3653)을 발행했다.

[0012] 



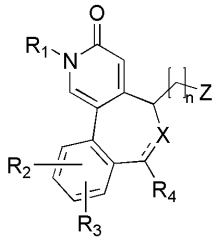
[0013] 암에 대한 약을 기반으로 한 여러 화학요법 및 타겟 치료법들이 있음에도 불구하고 암에 대한 효과적인 치료는 여전히 찾기 어렵다. 또한, 습득한 내성 및 질병 재발에 대한 개발은 여전히 다뤄질 필요가 있는 주요한 문제이다. 심지어 여러 브로모 영역 억제제는 치료에서뿐 아니라 치료전에서도 알려져 있음에도 불구하고, 여전히 바람직한 약물과 같은 특성을 갖고 효력이 있는 브로모 영역 억제제를 찾을 필요성이 있다.

[0014] 그러므로, 본 발명은 다양한 질병 내에서 유전자 발현을 조절하는 히스톤의 아세틸화된 라이신 잔기의 결합을 억제할 수 있는, BRD4 억제제와 같은 좋은 효능을 갖는 신규하고 약물 같은 분자를 제공한다.

발명의 내용

[0015] **요약**

[0016] 본 개시는 유리한 항암 특성을 나타내는 화학식 I (아래 참조)의 화합물의 개발에 기초한 것이다. 따라서, 본 개시는 다음의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 이들의 활성 형태 및 약학적으로 활성인 유도체를 제공한다:

[0017] 

[0018] 화학식 I

[0019] 상기 식에서 ----은 단일 결합 또는 이중 결합이고; X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; n은 0-6이고; R_1은 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소(=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시; 아릴알콕시; 사이클로알킬, 사이클로알킬알콕시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고; R_4은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 할로알킬로부터 선택되고; Z은 수소, $-CH_2OR_5$,$-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로부터 선택되며; R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 알킬로부터 선택된다.

[0020] 본 개시는 담체과 함께, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 이들의 활성 형태 및 약학적으로 활성인 유도체를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0021] 본 개시는 약학적으로 허용가능한 담체과 함께, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가

능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 이들의 활성 형태 및 약학적으로 활성인 유도체를 포함하는 약학 조성물, 임의로 하나 이상의 다른 약학 조성물과 조합된 약학조성물에 관한 것이다.

[0022] 본 개시는 추가로 치료학적 유효량의 신규한 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 프로드러그를 투여함으로써 증식성 질병을 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0023] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 이들의 활성 형태 및 약학적으로 활성인 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

[0024] 본 주제의 이러한 및 다른 특징, 양태 및 이점은 다음의 설명을 참조로 하여 더 잘 이해될 것이다. 이 요약은 단순화된 형태의 개념을 선발한 것을 소개하기 위해 제공된 것이다. 이 요약은 개시의 주요한 특징 또는 필수적인 특징을 식별하기 위한 목적이 아니고, 주제의 범위를 제한하기 위해 사용된 목적이 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 개시는 구체적으로 설명된 것 외에 변화 및 변형의 대상이 된다는 것이 당해 기술분야의 기술자에게 알려질 것이다. 본 개시는 이러한 모든 변화 및 변형을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시는 또한 본 명세서에서 개별적으로 또는 총체적으로 언급되거나 지시되는 모든 이러한 단계, 특징, 조성물 및 화합물 중 임의의 것 및 이러한 단계 또는 특징 중 임의 또는 그 이상의 모든 조합을 포함한다.

[0026] *정의*

[0027] 본 개시의 추가적인 설명 전에, 편의를 위해, 본 명세서에서 사용되는 특정 용어, 및 예시들이 여기에 모여있다. 이 정의들은 본 개시의 나머지를 고려하여 읽혀야 하고 당해 기술분야의 기술자에 의한 것과 같이 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어는 당해 기술분야의 기술자에게 인식되고 알려진 의미를 가지지만, 그러나 편의 및 완성도를 위해, 특정 용어 및 이들의 의미는 다음에서 제시될 수 있다.

[0028] 관사 "a", "an" 및"그(the)"는 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나에서)를 가리키기 위해 사용된다.

[0029] 용어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하는(comprising)"은 추가적인 구성요소가 포함될 수 있는 것을 의미하는, 포괄적인, 열린 의미(open sense)로 사용된다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 문맥이 다른 의미를 필요로 하지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)", 및 변형, 예를 들면 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"는 언급된 구성요소 또는 단계 또는 구성요소들의 그룹 또는 단계들의 그룹의 포함을 시사하는 것으로 이해될 수 있으나, 다른 어떠한 구성요소 또는 단계 또는 구성요소의 그룹 또는 단계들의 그룹의 배제는 아님을 시사하는 것으로 이해될 수 있다.

[0030] 용어 "포함하는(including)"은 "포함하지만 제한하는 것은 아닌"을 의미하기 위해 사용된다. "포함하는(including)"및 "포함하지만 제한하는 것은 아닌"은 상호교환 가능하게 사용된다.

[0031] 본 명세서 및 본 개시의 전반에 걸쳐 주어진 구조식에서 다음의 용어는, 다른 구체적인 언급이 없는 한, 명시된 의미를 갖는다.

[0032] 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 8을 갖는 직선 또는 분지된 지방족 탄화수소 쇄를 가리킨다. 이 용어는 n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실 및 이와 유사한 것과 같은 기로 예시된다. 상기 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0033] 용어 "아릴"은, 단일 고리(예를 들면 페닐) 또는 다중 고리(예를 들면 바이페닐), 또는 다중 압축(융합된) 고리(e.g. 나프틸 또는 안트라닐)를 갖는 탄소수 5 내지 18의 방향족 라디칼(radical)을 가리키며, 이는 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인다닐, 바이페닐 및 이와 유사한 것을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0034] 용어 "아릴알킬"은, 알킬기에 직접 결합된 아릴 기를 가리키며, 이는 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 아릴알킬 기는 $-CH_2C_6H_5$, $-C_2H_4C_6H_5$ 및 이와 유사한 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0035] 용어 "헤테로사이클릴"은, 헤테로사이클릭 고리 라디칼을 가리키며, 이는 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 헤테로사이클릭 고리 라디칼은 안정한 구조를 생성시키는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에

서 주구조에 접합될 수 있다.

[0036] 또한 용어 "헤테로사이클릴"는 탄소 원자; 및 질소, 인, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5의 헤테로 원자;로 구성된 안정한 2 내지 18의 원자로 이루어진(membered) 고리 라디칼을 가리킨다. 본 발명의 목적을 위해 헤테로사이클릭 고리 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템일 수 있고, 헤테로사이클릭 고리 라디칼 내 질소, 인, 탄소, 산소 또는 황 원자는 임의로 산화되어 다양한 산화 상태일 수 있다. 또한, 질소 원자는 임의로 4차(quaternize)일 수 있다; 및 상기 고리 라디칼은 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있다. 바람직한 헤테로사이클릴 기는 아제티디닐, 아크리디닐, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조퓨라닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼하이드로아제피닐, 페나지닐, 페노싸이아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피라졸릴, 피리딜, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴니옥살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 트리아졸릴, 인다닐, 이속아졸릴, 이속아졸리디닐, 싸이아졸릴, 싸이아졸리닐, 싸이아졸리디닐, 이소싸이아졸릴, 퀴너클리디닐(quinuclidinyl), 이소싸이아졸리디닐, 인돌일, 이소인돌일, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타하이드로인돌일, 옥타하이드로이소인돌일, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 싸이아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조싸이아졸릴, 벤조옥사졸릴, 싸이에닐, 몰폴리닐, 싸이오몰폴리닐, 싸이아몰폴리닐 설폭사이드, 퓨릴, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피라닐, 크로마닐 및 이소크로마닐을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0037] 용어 "헤테로아릴"는 단일 고리 (예를 들면 피리딘) 또는 다중 고리 (예를 들면 이소퀴놀린), 또는 다중 응축된 (융합된) 고리를 갖는 탄소수 2 내지 18의 헤테로방향족 카보사이클릭 기를 가리킨다. 바람직한 헤테로아릴은 싸이오펜, 피라졸, 싸이아졸, 피리딘 및 이와 유사한 것을 포함한다. 상기 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0038] 용어 "헤테로아릴알킬"은, 알킬기에 직접 결합된 헤테로아릴 기를 가리키며, 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 헤테로아릴알킬 기는 $-CH_2$-피리디닐, $-C_2H_4$-퓨릴 및 이와 유사한 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 용어 "사이클로알킬"은, 탄소수 약 3 내지 12의 비방향족 모노 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 가리키며, 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 폴리사이클릭 고리는 하나 이상의 탄소 원자를 공통으로 갖는 2 이상의 고리 시스템을 포함하는 탄화수소 시스템, 즉 스피로, 융합 또는 다리 형성된(bridged) 구조를 나타낸다. 바람직한 사이클로알킬 기는, 다리 형성된 사이클릭 기 또는 스피로바이사이클릭 기, 예를 들면 스피로[4.4] 논-2-일 및 이와 유사한 것인, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로옥타닐, 퍼하이드로나프틸, 아다만틸, 노라다만틸 및 노보닐 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0040] 용어 "알콕시"은, 분자의 나머지에 산소 연결을 통해 접합된 알킬 기를 가리키며, 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 알콕시 기는 $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0041] 용어 "알킬싸이오"는, 분자의 나머지에 황 연결을 통해 접합된 알킬 기를 가리키며, 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 알킬싸이오 기는 $-SCH_3$, $-SC_2H_5$ 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0042] 용어 "알킬아미노"는, 분자의 나머지에 질소 연결을 통해 접합된 상기에서 정의된 알킬 기를 가리키며, 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 알킬아미노 기는 $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0043] 용어 "알케닐"은, 탄소수 약 2 내지 10을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 지방족 탄화수소 기를 가리키며, 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 알케닐 기는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0044] 용어 "알키닐"은, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 탄소수 2 내지 12의 범위를 갖는 직선 또는 분지된 하이드로카빌(hydrocarbyl) 라디칼을 가리키며, 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 알키닐 기는 에티닐, 프로피닐, 부티닐 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0045] "할로" 또는 "할로겐"은, 단독으로 또는 다른 용어와 결합되어, 클로로 (Cl), 플루오로 (F), 브로모 (Br) 및 아

이오도 (I)와 같은 할로겐을 의미한다.

[0046] 또한, 화학식 (I)의 화합물은 이의 유도체, 유사체(analog), 토토머 형태, 입체이성체, 부분입체이성체, 기하이성체, 다형체, 용매화물, 중간체, 대사산물, 프로드러그 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 조성물일 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 설명된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심 및/또는 이중결합을 포함할 수 있고, 그러므로 이중-결합 이성체(즉, 기하이성체), 구조이성체(regioisomer), 광학이성체 또는 부분입체이성체와 같은 입체이성체로 존재할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 그려진 화학 구조는 입체이성체적으로 순수한 형태(예를 들면, 기하적으로 순수한, 광학이성체적으로 순수한 및 부분입체이성체적으로 순수한) 및 광학이성체적 및 입체이성체적 혼합물을 포함하는 도시된 또는 확인된 모든 가능한 광학이성체 및 입체이성체를 포함한다. 광학이성체적 및 입체이성체적 혼합물은 당해 기술 분야의 기술자에게 잘 알려진 분리 기술 또는 비대칭중심의(chiral) 합성 기술을 이용하여 이들의 구성성분 광학이성체 또는 입체이성체로 분리될 수 있다. 화합물은 또한 엔올 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 여러 토토머 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 그려진 화학 구조는 도시된 또는 확인된 화합물의 모든 가능한 토토머의 형태를 포함한다. 또한, 부분입체이성체, 광학이성체 및 기하 이성체와 같은 일부 이성체적 형태는 물리적 및/또는 화학적 방법에 의해서 및 당해 기술 분야의 기술자에 의해서 분리될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 용매화물은 수화물, 또는 알코올, 에테르, 및 이와 유사한 것과 같은 결정화의 다른 용매를 포함하는 수화물일 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매화물"은 용매를 포함하는 물질의 결정형태를 가리킨다.

[0049] 용어 "수화물"은 용매가 물인 용매화물을 가리킨다.

[0050] 문구 "약학적으로 허용가능한"은 포유류에 투여되었을 때, 생리적으로 허용할 수 있고, 통상적으로 위의 배탈(gastric upset) 또는 어지럼증을 포함하는 알레르기 또는 유사한 부반응을 일으키지 않는 화합물 또는 조성물을 가리킨다.

[0051] 본 발명의 일부를 이루는 약학적으로 허용가능한 염은 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn 및 Mn과 같은 무기 염기로부터 유도된 염; 유기 염기의 염, 예를 들면 N, N'-디아세틸에틸렌디아민, 글루카민, 트리에틸아민, 콜린, 디사이클로헥실아민, 벤질아민, 트리알킬아민, 싸이아민, 구아니딘, 디에탄올아민, α-페닐에틸아민, 피페리딘, 몰폴린, 피리딘, 하이드록시에틸피롤리딘, 하이드록시에틸피페리딘, 암모늄, 치환된 암모늄 염, 알루미늄 염 및 이와 유사한 것을 포함한다. 염은 또한 아미노산 염, 예를 들면 글라이신, 알라닌, 시스틴, 시스테인, 라이신, 아르기닌, 페닐알라닌, 구아니딘 등을 포함한다. 염은 적절한 경우 설페이트(sulphates), 나이트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 하이드로할라이드, 아세테이트, 타르트레이트, 말레이트, 시트레이트, 숙시네이트, 팔모에이트, 메탄설포네이트, 토실레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 하이드록시나프포에이트, 벤젠설포네이트, 아스코베이트, 글리세로포스페이트, 케토글루타레이트 및 이와 유사한 것인 산 부가 염을 포함할 수 있다..

[0052] 본 명세서에서 사용된, 용어 "치환된"는 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 양태에서, 상기 허용되는 치환기는 비사이클릭(acyclic) 및 사이클릭, 분지된 및 비분지된, 유기 화합물의 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 예를 들면, 예시적인 치환기들은 본 명세서 상기에서 설명된 것들을 포함한다. 상기 허용되는 치환기는 하나 이상일 수 있고 적절한(appropriate) 유기 화합물을 위해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 질소와 같은 상기 헤테로 원자는 헤테로원자의 원자가(valence)를 만족시키는 본 명세서에서 설명된 유기 화합물 수소 치환기 및/또는 어떠한 허용되는 치환기를 가질 수 있다.

[0053] 용어 "유효량"은 치료될 증상 및/또는 질환을 유의하게 및 긍정적으로 변화시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다(예를 들면, 긍정적인 임상적 반응을 제공한다). 약학 조성물 내의 사용을 위한 유효성분의 유효량은 치료될 특정 질환, 질환의 중증도, 치료의 기간, 동시에 수반된 치료의 성격, 사용될 특정 유효성분(들), 이용될 특정 약학적으로-허용가능한 부형제(들)/담체(들), 투여 경로, 및 주치의의 학식 및 지식 내의 요인과 같은 것에 따라 달라질 것이다.

[0054] 본 명세서에서 설명된 화합물 또한 어떠한 고체 또는 액체 물리적 형태로 준비될 수 있다, 예를 들면 화합물은 결정 형태, 무정형의 형태일 수 있고 임의의 입자 크기를 가질 수 있다. 또한, 화합물 입자는 미분화되거나(micronized) 또는 나노크기로 될(nanoize) 수 있거나, 또는 응집되거나 미립자 과립, 분말, 오일, 기름기가 있는(oily) 현탁액 또는 고체의 또는 액체의 물리적 형태의 임의의 다른 형태일 수 있다.

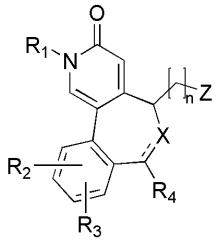
[0055] 본 명세서에서 설명된 화합물은 또한 동질이상(polymorphism)을 나타낼 수 있다. 본 발명은 추가로 본 발명의

화합물의 다른 다형체를 포함한다.

[0056] 용어 "다형체"는 동일한 분자의 결정 형태를 가리키고, 다른 다형체는 결정 격자 내의 분자의 배열 또는 배치의 결과로서, 다른 물리적 성질, 예를 들면 녹는점, 융해 열(heats of fusion), 용해도, 용해율(dissolution rates) 및/또는 진동 분광을 가질 수 있다.

[0057] 용어 "프로드러그"는 투여시 활성 약학적 물질이 되기 전에 대사적인 과정에 의해 화학적 변환을 겪는 화학식 (I)의 화합물의 전구체를 가리킨다. 일반적으로 이러한 프로드러그는 생체 내에서 본 발명의 화합물로 용이하게 전환가능한 본 발명의 화합물의 기능적인 유도체일 것이다.

[0058] 본 개시는 다음 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된다:



[0059]

[0060] 화학식 I

[0061] 상기 식에서 ---- ----은 단일 결합 또는 이중 결합이고; X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; n은 0-6이고; R_1은 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시; 아릴알콕시; 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO_2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고; R_4은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 할로알킬로부터 선택되고; Z은 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로부터 선택되고; R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 알킬로부터 선택된다.

[0062] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, 상기 식에서 ----은 단일 결합 또는 이중 결합이고; X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; n은 0-1이고;

[0063] R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO_2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-

C_{18} 헤테로아릴 및 C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알케닐(cyloalkenyl), C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아, 아마이드, 설폰아마이드 및 카바메이트로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고; Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로부터 선택되고; 여기에서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소(=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b-$, $NR^aC(S)R^b-$, $-SONR^aR^b-$, $-SO_2NR^aR^b-$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)OR^b-$, $-OC(O)NR^aR^b$, $OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b-$, $-R^aNR^bR^c$, $-R^aOR^b-$, $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 R^a, R^b 및 R^c은 서로 독립적으로 수소로부터 선택되거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기이다.

[0064] 또 다른 구현예에 따르면, 본 개시는 다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, 상기 식에서, ----은 단일 결합 또는 이중 결합이고; X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; n은 0-1이고; R_1은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필(ispo프로필), n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬 기, 예를 들면 트리플루오로메틸, 트리브로모메틸, 트리클로로메틸 및 이와 유사한 것; 알콕시, 할로알콕시, 예를 들면 $-OCH_2Cl$ 및 이와 유사한 것; 아릴알콕시, 예를 들면 벤질옥시, 페닐에톡시 및 이와 유사한 것; 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO_2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고; R_4은 수소 및 치환된 또는 비치환된, 페닐, 나프틸, 바이페닐 및 인다닐을 포함하는 아릴; 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 트리아지닐, 피롤릴, 인돌일, 피라졸일, 이미다졸일, 피라지닐, 피리미디닐, 테트라졸일, 퓨릴, 싸이에닐, 싸이아졸일, 이속아졸일(isoxazolyl), 옥사졸일 및 퀴놀리닐을 포함하는 헤테로아릴; 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸을 포함하는 사이클로알킬 기; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함하는 알킬 기; 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리클로로에틸, 모노플루오로메틸 또는 모노클로로메틸을 포함하는 할로알킬 기로부터 선택되고; Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$, 또는 $-NHSO_2R_5$로부터 선택되고, 여기서 R_5 및 R_6은 수소 또는 치환된 또는 비치환된, 페닐, 나프틸, 바이페닐 및 인다닐을 포함하는 아릴: 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 트리아지닐, 피롤일, 인돌일, 피라졸일, 이미다졸일, 피라지닐, 피리미디닐, 테트라졸일, 퓨릴, 싸이에닐, 싸이아졸일, 이속아졸일, 옥사졸일 및 퀴놀리닐을 포함하는 헤테로아릴; 사이클로프로필, 사이클로부틸,

사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸을 포함하는 사이클로알킬 기; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함하는 알킬 기로부터 선택되고; R_5 및 R_6은 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬 기, 예를 들면 트리플루오로메틸, 트리브로모메틸, 트리클로로메틸 및 이와 유사한 것; 알콕시, 할로알콕시, 예를 들면 $-OCH_2Cl$ 및 이와 유사한 것; 아릴알콕시, 예를 들면 벤질옥시, 페닐에톡시 및 이와 유사한 것; 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b-$, $NR^aC(S)R^b-$, $-SONR^aR^b-$, $-SO_2NR^aR^b-$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)OR^b-$, $-OC(O)NR^aR^b$, $OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b-$, $-R^aNR^bR^c$, $-R^aOR^b-$, $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 R^a, R^b 및 R^c은 서로 독립적으로 수소로부터 선택되거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기이다.

[0065] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, 상기 식에서, ----은 단일 결합이고; X는 -O-이고; n는 0-1; R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2는 수소이고; R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고; R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알케닐, C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노, 아마이드, 설폰아마이드 및 카바메이트로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 포함하고; Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것이다.

[0066] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, 상기 식에서, ----은 단일 결합 또는 이중 결합이고; X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; n은 0-1이고; R_1은 C_1-C_2 알킬로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, 및 C_1-C_8 할로알콕시로부터 선택되고; R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알키닐 C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 및 시아노로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 헤테로아릴은 O 또는 N로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고; Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, 또는 $-NHCOR_5$로부터 선택되고, 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, C_5-C_{18} 아릴, 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드, 하이드록시, 및 시아노로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것이다.

[0067] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, 상기 식에서, ……은 단일 결합 또는 이중 결합이고; X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; n은 0-1이고; R_1은 메틸 또는 이소프로필로부터 선택되고; R_2는 수소이고; R_3은, 할로겐, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 알콕시, 및 C_1-C_2 할로알콕시로부터 선택되고; 여기서 할로알킬 및 할로알콕시는 불소 및 염소로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고; R_4은 수소, C_1-C_2 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬, C_3-C_5 사이클로알킬알킬, C_5-C_6 아릴, C_5-C_6 헤테로아릴, 또는 C_1-C_2 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 및 시아노 아마이드, 설폰아마이드 및 카바메이트로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 상기 헤테로아릴은 하나의 헤테로원자 N을 포함하고; Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, 또는 $-NHCOR_5$로부터 선택되고, 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, C_6 아릴, 또는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; 여기서 C_6 아릴은 하이드록실로 치환된 것이다.

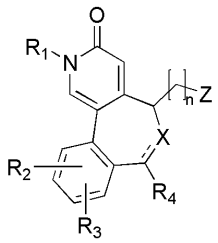
[0068] 또 다른 구현예에 따르면, 본 개시는 다음 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, ----은 단일 결합이고; X는 -O- 이고; n은 0-1이고; R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2는 수소이고; R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고; R_4는 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고; Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로 구성된 군으로부터 선택되고; R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것이다.

[0069] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 다음 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, 상기 식에서, ----은 이중 결합이고; X는-N-이고; n은 0-1이고; R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2는 수소이고; R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고; R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알케닐, C_3-C_8 사이클로알킬알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고; Z는 수

소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ 또는 $-NHSO_2R_5$로 구성된 군으로부터 선택되고; R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18}헤테로아릴, C_3-C_8사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C1-C8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것이다.

[0070] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 다음 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것으로, 상기 식에서, ----은 이중 결합이고; X는-N-이고; n은 0-1이고; R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2는 수소이고; R_3은 할로겐, C_1-C_8 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_5-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고; R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬 또는 C_1-C_8 할로알킬로부터 선택되고; 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;여기서 상기 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고; Z는 수소, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, 또는 $-NHCOR_5$로 구성된 군으로부터 선택되고 여기서; R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_6-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고 여기서; R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 것이다.

[0071] 또 다른 구현예에 따르면, 본 개시는 다음의 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 화합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관련된 것이다:

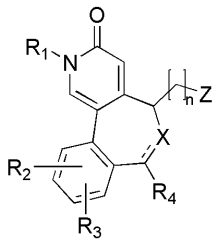


[0072]

[0073] 상기 식에서 X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; n은 0-1이고; R_1은 C_1-C_8 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬로부터 선택되고; R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도로부터 선택된 3개 이하의 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬, C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$,

$-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 또는 $-SO_2R_a$로부터 선택되고, 여기서 R_a, R_b 및 R_c은 서로 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_5-C_{18} 아릴, C_5-C_{18} 아릴알킬, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴 및 C_2-C_{18} 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, R_4은 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_6-C_{18} 아릴 또는 C_2-C_{18} 헤테로아릴로부터 선택되고,; 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 서로 독립적으로, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, 하이드록시, 케토, 니트로, 아지도, 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서 상기 헤테로아릴은 O, N 또는 S로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하고; Z는 $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, 또는 $-CONHR_7$로부터 선택되고; R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소, 하이드록실, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18}헤테로아릴, C_3-C_8사이클로알킬 또는 C_1-C_8 알킬로부터 선택되고; 여기서 R_5 및 R_6은 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 하이드라지노, 포르밀, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬알콕시, C_1-C_8 할로알콕시; C_5-C_{18} 아릴알콕시; C_3-C_8 사이클로알킬, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, C_5-C_{18} 아릴, C_2-C_{18} 헤테로사이클릴, C_2-C_{18} 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b-$, $NR^aC(S)R^b-$, $-SONR^aR^b-$, $-SO_2NR^aR^b-$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)OR^b-$, $-OC(O)NR^aR^b$, $OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b-$, $-R^aNR^bR^c$, $-R^aOR^b-$, $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고,여기서 R^a, R^b 및 R^c은 서로 독립적으로 수소로부터 선택되거나, 또는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기이고, R_7은 추가로 치환될 수 있는, $-OR_8$, 오쏘 치환된 아닐린, 아미노 아릴 및 아미노 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 R_8은 수소되거나, 또는 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 $-COR_9$로부터 선택된 임의로 치환된 기이고, 여기서 R_9은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0074] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 증식성 질환의 치료에 사용될 수 있는, 다음의 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 유사체, 토토머 형태, 입체이성체, 다형체, 용매화물, 중간체, 약학적으로 허용가능한 염, 약학 조성물, 대사산물 및 프로드러그에 관련된 것이다:



[0075]

[0076] (I a)

[0077] 상기 식에서,

[0078] R_1은 알킬 또는 사이클로알킬로부터 선택되고; X는 -O- 또는 -N-로부터 선택되고; R_4은 수소 또는 치환된 또는 비치환된아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 알킬을 나타내고; Z는 $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$ 또는 $-CONR_5R_6$, $-CONHR_7$을 나타내고; R_5 및 R_6은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 알킬을 나타내고; R_7은 추가로 치환될 수 있는, $-OR_8$, 오르쏘 치환된 아닐린, 아미노 아릴 및 아미노 헤테로아릴 을 나타내고, 여기서 R_8 은 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 $-COR_9$로부터 선택된 임의로 치환된 기를 나타내고, 여기서 R_9은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택된 임의로 치환된 기를 나타내고; n은 0-6의 정수를 나타내고; R_2 및 R_3은 수소로부터 독립적으로 선택된, 또는 할로겐, 예를 들면 불소, 염소, 브롬, 요오드; 하이드록시, 니트로, 시아노, 아지도, 니트로소, 옥소 (=O), 싸이옥소 (=S), $-SO_2-$, 아미노, 히드라지노, 포르밀, 알킬, 할로알킬 기, 예를 들면 트리플루오로메닐, 트리브로모메틸, 트리클로로메틸 및 이와 유사한 것; 알콕시,

할로알콕시, 예를 들면 $-OCH_2Cl$ 및 이와 유사한 것; 아릴알콕시, 예를 들면 벤질옥시, 페닐에톡시 및 이와 유사한 것; 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR^aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ 및 $-SO_2R_a$로부터 선택되나 이에 제한되지 않는 하나 이상인 치환체(substitution)를 나타내고, 여기서 상기 기의 각각의 R_a, R_b 및 R_c는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택된 임의로 치환된 기일 수 있다. 상기 치환기는 상기에서 정의된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 추가적으로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0079] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 R_1은 메틸 또는 이소-프로필이다.

[0080] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 R_2는 수소이다.

[0081] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 R_3는 C_1-C_8 알콕시, C_1-C_8 할로알킬, 할로겐 또는 C_1-C_8 할로알콕시로부터 선택된 것이다.

[0082] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 R_3는 메톡시, 트리플루오로메틸, 불소 또는 디플루오로메톡시로부터 선택된 것이다.

[0083] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 R_4는 C_1 알킬, C_3 사이클로알킬, C_6 사이클로알킬, C_3 사이클로알킬알킬, C_6 아릴, C_5 헤테로아릴, 또는 C_1 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 각각 독립적으로 불소, 염소, 메틸 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 여기서 헤테로아릴은 하나의 헤테로원자로 N을 포함한다.

[0084] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 X는 -N-이다.

[0085] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 X는 -O-이다.

[0086] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것으로, 여기서 n은 1이다.

[0087] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 하기 화합물들로 이루어진 군에서 선택된, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체에 관한 것이다:

[0088] 1)±에틸-2-(-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0089] 1A)에틸 2-((5S,7R)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0090] 1B) 에틸 2-((5S,7S)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0091] 1C)에틸 2-((5R,7S)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0092] 1D)에틸 2-((5R,7R)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0093] 2)±에틸-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0094] 3)±에틸-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0095] 4)±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0096] 5)±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0097] 6)±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0098] 7)±7-(4-클로로페닐)-5-(2-하이드록시에틸)-9-메톡시-2-메틸-5,7-다하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-3(2H)-온

[0099] 8)±2-(-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0100] 8A)±2-((5S,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0101] 8B)±2-((5S,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0102] 8C)2-((5S,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0103] 8D)2-((5S,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0104] 8E)2-((5R,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0105] 8F)2-((5R,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0106] 9)±2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0107] 9A)±2-((5S,7R)-7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0108] 9B)±2-((5S,7S)-7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0109] 10)±2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0110] 10A)±2-((5S,7R)-7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0111] 10B)±2-((5S,7S)-7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0112] 11)±2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0113] 11A)±2-((5S,7S)-9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0114] 11B)±2-((5S,7R)-9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0115] 12)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0116] 12A)±2-((5S,7R)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-7-페닐-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0117] 12B)±2-((5S,7S)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-7-페닐-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0118] 13)±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0119] 13A)±2-((5S,7R)-2-메틸-3-옥소-7-페닐-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0120] 13B)±2-((5S,7S)-2-메틸-3-옥소-7-페닐-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0121] 14)±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0122] 15)±에틸 2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0123] 16)±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0124] 17)±에틸-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0125] 18)±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0126] 19)±에틸-2-(9-메톡시-2,7-디메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0127] 20)±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0128] 21)±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-2-이소프로필-9-메톡시-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0129] 22)±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0130] 23)±에틸-2-(7-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0131] 24)±에틸-2-(7-(4-클로로-2-메틸페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0132] 25)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-

에틸아세트아마이드

[0133] 25A)(S)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드.

[0134] 25B)(R)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드.

[0135] 26)±2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0136] 26A)(S)-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0137] 26B)(R)-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0138] 27)±2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0139] 27A)(S)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0140] 27B)(R)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0141] 28)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트아마이드

[0142] 29)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-하이드록시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0143] 30)±2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0144] 30A)(S)-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0145] 30B)(R)-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0146] 31)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-(디플루오로메톡시)-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0147] 32)±2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0148] 32A)(S)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0149] 32B)(R)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0150] 33)±2-(7-(4-시아노페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0151] 34)±2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0152] 35)±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0153] 36)±2-(7-(4-클로로페닐)-2-이소프로필-9-메톡시-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)

-N-에틸아세트아마이드

[0154] 37)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0155] 38)±2-(7-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0156] 39)±2-(7-(4-클로로,2-메틸페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0157] 40)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

[0158] 40A)(S)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

[0159] 40B)(R)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

[0160] 41)±7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

[0161] 41A)(S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

[0162] 41B)(R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

[0163] 42)±7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

[0164] 43)±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트산

[0165] 44)±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트산

[0166] 45)±터트-부틸((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)메틸)카바메이트, 및

[0167] 46)±N-((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)메틸)아세트아마이드.

[0168] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체를 제조하는 공정에 관한 것이다.

[0169] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0170] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 단백질: 특히 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT 단백질을 함유하는 브로모 영역의 BET 패밀리의 변종의, 비정상적인 또는 비조절된 활성의 질병 및/또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 용도 및 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0171] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 사람과 같은 온혈 동물 내에서 항암 효과의 발생을 위한 약제의 제조에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 용도 및 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 복합체, 수화물, 용매화물, 토토머, 다형체, 라세믹 혼합물, 임의로 활성 형태 및 약학적으로 활성 유도체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0172] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 전신성 또는 조직 염증, 감염 또는 저산소증에 대한 염증 반응, 세포의 활성화 및 증식, 지질대사, 섬유증과 관련된 다양한 질병 또는 질환을 치료하는 방법 및 바이러스 감염에 대한 예방 및 치료에서의 방법에 관한 것이다.

[0173] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함하는, 환자의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0174] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을, 이를 필요로 하는 다른 임상적으로 관련된 포유류에세 세포독성제 또는 비-세포독성제의 존재 또는 부재 하에서, 증식성 질환 또는 암을 겪는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환 또는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0175] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함하는, 세포 증식 및/또는 혈관 형성의 분열 및 연속된 전이에 의해 유발된, 관련된 또는 동반된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0176] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함하는 환자의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 암은 혈액학상의 악성종양(hematologic malignancy) 또는 고형 종양 중 하나 일 수 있다. 혈액학상의 악성종양은 B-cell 림프종, T-cell 림프종 및 백혈병으로 구성된 군으로부터 선택된다. 고형 종양의 경우, 상기 종양은 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 두부암, 경부암, 신장암, 위암, 결장암, 췌장암 및 뇌암으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0177] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 치료학적으로 유효한 양의, 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경변성 질병 또는 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0178] 본 구현예의 하나의 양태에서, 본 발명은 신경변성 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용을 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 관련된 양태에서, 본 발명은 신경변성 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 사용을 가능하게 한다.

[0179] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 증식성 질병을 치료하는데 유용한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 증식성 질병은 예를 들면, 종양 질병 및/또는 전이를 포함한다.

[0180] 일 구현예에 따르면, 본 개시의 화합물은 다중 약물 내성(multidrug resistance) 때문에 다른 항암화학 요법으로의 치료가 난치성인 증식성 질병; 또는 다른 항암화학 요법으로의 치료가 난치성인 종양을 치료하는데 유용하다.

[0181] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 포유류에 다른 임상적으로 면역 조절제와, 상기 화합물 또는 상기 약학 조성물을 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0182] 일 구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 종양 성장을 늦추거나, 종양 성장을 멈추거나 종양의 퇴화를 가져올 수 있고, 종양 전이의 형성(미소전이를 포함하는) 및 전이의 성장(미소전이를 포함하는)을 예방할 수 있다. 또한 이들은 상피의 과증식(hyper proliferation)에 사용될 수 있다.

[0183] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 암에 대한 예방제 또는 치료제로 사용될 수 있다. 암의 예시는 유방암, 전립선암, 췌장암, 위암, 폐암, 결장암, 직장암, 식도암, 십이지장 암, 설암, 인두암, 뇌종양, 신경초종, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 간암, 신장암, 담관암, 자궁체암, 자궁경부암, 난소암, 요로암, 피부암, 혈관종, 악성 림프종, 악성 흑색종, 갑상선암, 골 종양, 혈관 섬유종, 망막아세포종, 음경 암, 소아 고형암, 림프종, 골수종, 및 백혈병(예를 들면, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 호중구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 또는 모양세포백혈병을 포함하는)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0184] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 다양한 만성 자가면역 및 염증성 질환, 예를 들면 류마티스 관절염, 퇴행성 골관절염, 급성 통풍, 건선, 루푸스, 다발성 경화증, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염), 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환(chronic obstructive airways disease), 폐렴, 심근염, 심낭염, 근염, 습진, 피부염, 탈모, 백반증, 수포성 피부 질환, 신장염, 혈관염, 죽상동맥경화증, 알츠하이머병, 우울증, 망막염, 포도막염, 공막염, 간염, 췌장염, 일차성 담즙성 간경화증, 경화성 담관염, 애디슨병, 뇌하수체염, 갑상선염, I형 당뇨병 및 이식된 장기의 급성 거부반응에 대한 예방제 또는 치료제로 사용될 수 있다.

[0185] 일 구현예에서, 본 발명은 브로모 영역 활성을 억제하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 환자에게, 유효량의, 화학식 I의 화합물 및 브로모 영역 활성을 억제하기에 충분한 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0186] 본 구현예의 일 양태에서, 본 발명은 브로모 영역을 억제하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 관련된 양태에서, 본 발명은 브로모 영역을 억제하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 사용을 가능하게 한다.

[0187] 일 구현예에서, 본 발명은 신경변성 질병 또는 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 치료를 필요로 하는 환자에게, 치료학적으로 유효량의, 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 본 구현예의 일 양태에서, 본 발명은 신경변성 질환(disorder) 또는 질환(condition)을 치료 및/또는 예방하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 관련된 양태에서, 본 발명은 신경변성 질환(disorder) 또는 질환(condition)의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 사용을 가능하게 한다.

[0188] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 화학식 (I)의 화합물과, DNA 메틸기전달효소, 열충격 단백질(예를 들면 HSP90) 키나아제 및 다른 매트릭스케탈로프로테이나제 (matrix metalloproteinases)과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 하나 이상의 각각의 제제들을 결합함으로써 병용치료로 투여될 수 있다.

[0189] "병용 치료"는 다른 생물학적 활성 성분(빈블라스틴, 아파티닙, 닐로티닙, 베무라피닙(vemarafinib), 어플리버셉트, 악시티닙, 다시티닙, 소라페닙, 보수티닙, 크리조티닙과 같은 그러나 이에 제한되지 않는, 다른 항암제(antineoplastic agent)) 및 비-약물 치료(수술 또는 방사선 치료와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는)와 함께 추가로 대상 화합물의 투여를 포함한다. 본 명세서에서 설명된 화합물은 다른 약학적으로 활성 화합물, 바람직하게는 본 발명의 화합물의 효과를 강화시킬 수 있는 화합물과 병용될 수 있다. 상기 화합물은 다른 약물 치료과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

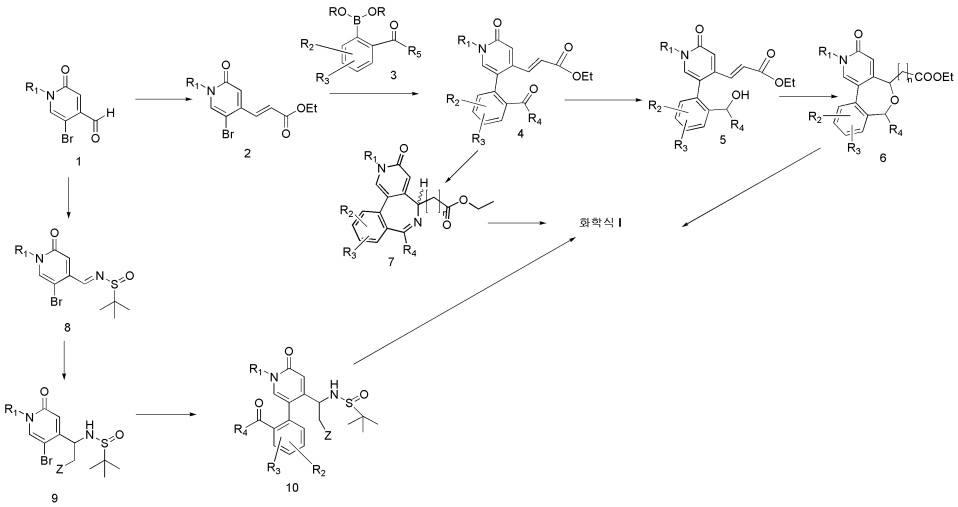
[0190] 또 다른 양태에서, 대상 화합물은 하나 이상의 생물학적 타겟을 억제하는 항암제(예를 들면, 소분자, 단일클론 항체, 안티센스 RNA 및 융합 단백질)와 결합될 수 있다. 이러한 조합은 어떠한 단독의 제제로부터 얻을 수 있는 효능보다 치료적 효능을 강화할 수 있고 내성 변형(resistant variant)의 발생을 예방하거나 지연시킬 수 있다.

[0191] 또 다른 양태에서, 대상 화합물은 면역종양학 약물, 비제한적으로 PDL-1 억제제, IDO, TDO, CTLA4 또는 면역 변화에 관여하는 임의의 다른 약물과 결합될 수 있다.

[0192] 한번 설명된 용어는 특허 전반에 걸쳐 동일한 의미로 적용된다.

[0193] **스킴**

[0194] 일 구현예에 따르면, 본 개시는 모든 기들이 앞서 정의된, 화학식 (I)의 화합물의 제조를 다음의 위한 스킴-1에 나타난 과정에 관한 것이다.

[0195] 

[0196] **스킴 1**

[0197] **다음을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 상기 제조 과정:**

[0198] 화합물 1을 말론산 또는 위팅 시약(witting reagent) 중 어느 하나를 이용하여 표준 조건 하에서 화합물 2로 변환시켰다. C-C 결합 형성 Pd 촉매 존재 하 및 표준 조건 하에서 화합물 2를 중간체 3과 처리하여 4를 수득하였다. 화합물 4를 소듐 보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 이와 유사한 것을 이용하여 표

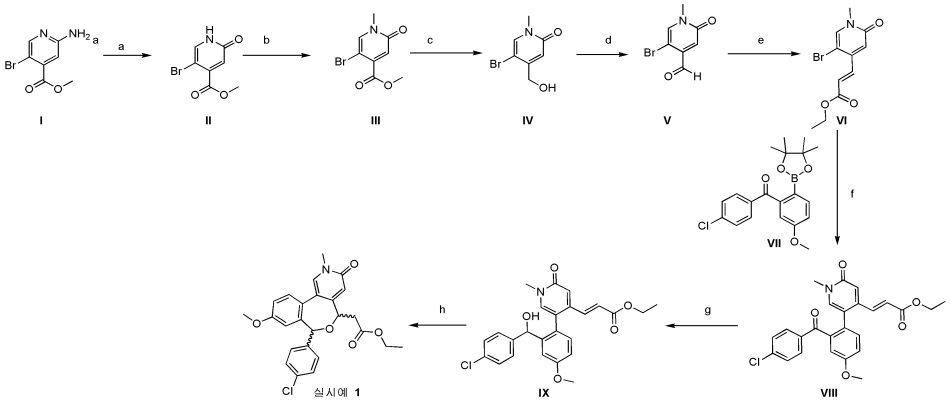
준 카보닐 환원 하에서 대응하는 알코올 5를 얻었다. 무기 또는 유기 염기와 같은 염기를 이용한 5의 분자내 고리화로 6을 얻었다. 6의 추가적인 익스플로레이션(exploration)은 화학식 1의 화합물을 제공한다. 메탄올, 에탄올 또는 이와 유사한 것과 같은 극성 양성자성 용매 내에서 화합물 4을 암모늄 포르메이트 또는 암모늄 아세테이트 또는 이와 유사한 것으로 처리하여 7을 얻었다. 7의 추가적인 익스플로레이션은 화학식 1의 화합물을 제공한다. 화합물 1을 대응하는 설폭시민으로 처리하여 화합물 8로 전환시킬 수 있다. 테트라하이드로퓨란 또는 디옥산 또는 디에틸에테르와 같은 적절한 용매의 존재 하에 화합물 8을 적절힌 치환된 그리나드 시약으로 처리할 때, 화합물 9를 얻었다. HCl, H_2SO_4 및 이와 유사한 것과 같은 산으로 화합물 9을 처리하여 화학식 1의 화합물을 얻었다. 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4 및 Z은 상기에서 설명된 것이다. 주어진 예시는 단지 설명적인 방법으로 제공될 뿐이고 그러므로 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0199] **실시예**

[0200] 다음의 실시예는 본 개시의 화합물의 합성, 활성 및 적용에 대해 자세한 사항을 제공한다. 다음의 것들은 단지 모범적인 것이고 본 발명은 이러한 실시예들에서 자세히 말하는 것들에 의해 제한되는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다.

[0201] **실시예 1:**

[0202] ±에틸 2-(-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0203] 

[0204] 단계 A: 메틸 5-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카복실레이트-II

[0205] 물 (500mL) 중의 진한 H_2SO_4 (50 mL, 0.668 mol)의 교반된 용액에 메틸 2-아미노-5-브로모이소니코티네이트 (I, 50 g, 0.226 mol)을 가했다. 생성된 투명한 브라운색 용액을 0℃로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 물 (150 mL) 중의 $NaNO_2$ (50 g, 0.668 mmol)를 0℃에서 적가 깔때기(addition funnel)을 이용하여 적가(dropwise)했다. N_2 기체의 발생과 함께 격렬한 비등(effervescence)이 관찰되었다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 실온에서 추가적인 30분 동안 상기 반응물을 교반하였다. 상기 고체를 여과하고, 물(3 x 150 mL)로 세척하고, n-헥산 (2 x 100 mL)으로 세척하여 노란색 고체를 수득하였다(48.0 g, 93% 수득율).

[0206] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,), δ (ppm) : 7.62 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.0 (br, 1H), 3.98 (s, 3H). MS (ESI): $C_7H_7BrN_2O_2$에서 계산된 질량, 232.01; 측정된 m/z, 234[M+2H]$^+$.

[0207] 단계 B: 메틸 5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카복실레이트-III

[0208] 아세토나이트릴 (500 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카복실레이트 (II, 25.0 g, 0.107 mol)의 교반된 용액에, 세슘 카보네이트(42g, 0.129 mol)를 5-10℃에서 가했다. 이 혼합물에 메틸 아이오다이드 (7.4 mL, 0.118 mol)를 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰고 4시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 갈색 고체인 생성물을 얻었다 (25 g, 95% yield).

[0209] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,): δ (ppm) : 8.18 (s, 1H), 6.70(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.42 (s, 3H). MS (ESI):

$C_8H_8BrNO_3$에서 계산된 질량, 246.01; 측정된 m/z, 248[M+2H]$^+$.

[0210] 단계 C: 5-브로모-4-(하이드록시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온-**IV**

[0211] 상기 5-브로모-4-(하이드록시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (**III**, 24.0 g, 0.096mol)에 실온에서 THF (250 mL), DME (250 mL) 및 $NaBH_4$ (10 g, 0.213 mol)를 가했다. 상기 반응 혼합물을 75-80℃로 가열했다. 적가 깔때기를 이용하여 상기 반응 혼합물에 MeOH (250mL)을 천천히 가했다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 70-75℃에서 교반했다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 농축물을 50 mL의 물로 분쇄하고(triturate) 여과하여 엷은 노란색의 고체를 수득하였다(15.0g, 71% yield).

[0212] ^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHz,): δ(ppm) : 7.98 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.56 (br, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.38 (s, 3H). MS (ESI): $C_7H_8BrNO_2$에서 계산된 질량, 218.05; 측정된 m/z, 220 [M+2H]$^+$.

[0213] 단계 D: 5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카발데하이드-**V**

[0214] 상기 5-브로모-4-(하이드록시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (**IV**, 20.0 g, 0.091 mol)에 아세토나이트릴 (2 L)을 가하고 실온에서 30분 동안 교반하여 살짝 혼탁한 혼합물을 얻었다. 이 혼합물에, 데스-마틴-퍼아이오디난 시약 (60 g, 0.137mol)을 실온에서 가했다. 생성된 탁한 우윳빛 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 포화된 소듐바이카보네이트 수용액(50mL)을 가했고 15분 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 베드로 여과했다. 상기 셀라이트 베드를 100mL의 아세토나이트릴로 세척했다. 상기 아세토나이트릴 유기 층을 1/3 분량으로 농축하여 혼탁한 혼합물을 다시 얻었다. 상기 혼탁한 혼합물을 셀라이트 베드로 다시 여과했고 100mL의 아세토나이트릴로 세척했다. 아세토나이트릴 유기 층을 농축하여 건조시켰다. 잔여물을 DCM (250 mL) 중의 5% MeOH에 용해시켰고 50mL의 물로 세척했다. 유기층을 농축시켜 반 고체인 5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카발데하이드 이름의 화합물을 얻었다(12.3 g, 62% 수득율).

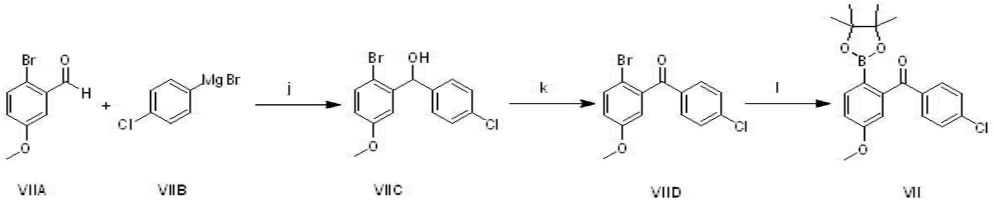
[0215] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,): δ(ppm) : 9.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.81(s, 1H), 3.45 (s, 3H).MS (ESI): $C_7H_6BrNO_2$에서 계산된 질량, 216.03; 측정된 m/z, 218[M+2H]$^+$.

[0216] 단계 E: (E)-에틸 3-(5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아크릴레이트-**VI**

[0217] 0℃에서 건조된 THF (100 mL) 중의 NaH (2.6 g, 0.064 mol)의 현탁액에 질소 분위기 하에서 트리에틸포스포노아세테이트 (12 mL, 0.06 mol)를 몇 분획으로 나누어(portion wise)로 가했다. 상기 반응물을 30분 동안 0℃에서 교반하여 깨끗한 용액을 얻었다. 상기 혼합물에, DMSO(50mL) 중의 5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-카발데하이드 (**V**, 10 g, 0.046mol)를 비활성 분위기 하에서 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 승온시켰다. 상기 반응 혼합물을 NH_4Cl 수용액 (20 mL)로 퀀칭하고(quench) EtOAc (100 mL x 2 번)로 추출했다. 결합된 유기 층을 얼음물 100mL로 세척했다. 상기 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 반 고체를 얻었다. 이 반 고체를 2 x 50mL의 n-펜탄으로 세척하고 황색 고체를 수득했다(9 g, 68% 수득율).

[0218] ^{1}H NMR (DMSO- d_6,400MHz,): δ(ppm) : 8.15 (s, 1H), 7.49-7.53(d, J=16Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68-6.72 (d, J=16Hz, 1H), 3.41(s, 3H), 4.18-4.23 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.23-1.26 (t, J=6.8Hz, 3H). MS (ESI): $C_{11}H_{12}BrNO_3$에서 계산된 질량 , 286.12; 측정된 m/z, 288[M+2H]$^+$.

[0219] **중간체 VII의 합성**

[0220] 

[0221] 단계 J: 2-브로모-α-(4-클로로페닐)-5-메톡시-벤젠메탄올-**VIIC**

[0222] 건조된 테트라하이드로퓨란 (350 mL) 중의 2-브로모-5-메톡시벤즈알데하이드 (**VIIA**, 25 g, 116 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 N_2 분위기 하에서 디에틸 에테르 (140 mL, 140 mmol) 중의 4-클로로페닐마그네슘 브로아미드 1.0 M 용액을 적가했다. 그리고 나서 반응 혼합물을 2시간 넘게 교반상태로 두었다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭했고 에틸 아세테이트로 희석했다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드로 여과했다. 유기 층을 분리했고 브라인(brine)으로 세척하고 소듐설페이트로 건조하고 감압 하에서 농축했다. 상기 조 생성물(crude)을 n-펜탄으로 세척하여 오프화이트의 고체를 수득했다(38 g, 95% yield).

[0223] MS (ESI): $C_{14}H_{12}BrClO_2$에서 계산된 질량, 327.60; 측정된 m/z, 326$[M-H]^-$.

[0224] 단계 I: (2-브로모-5-메톡시페닐)(4-클로로페닐)-메탄온-**VIID**

[0225] 건조 디클로로메탄 (350 mL) 중의 2-브로모-α-(4-클로로페닐)-5-메톡시-벤젠메탄올 (**VIIC**, 20 g, 0.06 mol)의 교반된 용액에, 피리듐 클로로크로메이트(17 g, 0.078 mol)를 N_2 분위기 하에서 가했다. 상기 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 혼합물을 실리카 (100 - 200 메쉬) 베드로 여과했다. 그리고 나서 디클로로메탄 층을 포화된 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고, 브라인으로 세척하고 소듐 설페이트로 건조했다. 유기층을 농축시키고 용리제로 2-5% EtOAc/헥산를 이용한 실리카 겔 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 백색 고체를 수득하였다(13 g, 65% 수득율).

[0226] MS (ESI): $C_{14}H_{10}BrClO_2$에서 계산된 질량, 325.59; 측정된 m/z, 326$[M+H]^+$.

[0227] 단계 K: (4-클로로페닐)[5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)페닐]메탄온-**VII**

[0228] 디옥산 (350 mL) 중의 (2-브로모-5-메톡시페닐)(4-클로로페닐)-메탄온 (**VIID**, 14.8 g, 0.045 mol)의 교반된 용액에, 포타슘 아세테이트 (26.7 g, 0.27 mol) 및 비스(피나콜라토)디보레인 (18 g, 0.0726 mol)을 가했다. 상기 혼합물을 30분 동안 질소 기체로 퍼징했다(purge). 그리고 나서 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.2 g, 0.0027 mol)을 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 2.5시간 동안 95℃에서 역류시켰다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드로 여과했다. 그리고 나서 디옥산을 완전히 증발시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 브라인으로 세척하고 소듐 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 상기 조 생성물을 1% - 3% EA/헥산으로 용리된, 바이오테이지(Biotage) 정화기(purifier)에 의해서 정제하여 백색 고체를 수득했다(10 g, 59% 수득율).

[0229] MS (ESI): $C_{20}H_{22}BClO_4$에서 계산된 질량, 372.65; 측정된 m/z, 373$[M+H]^+$

[0230] 단계 F: (E)-에틸 3-(5-(2-(4-클로로벤조일)-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아크릴레이트-**VIII**

[0231] 디메톡시 에탄/물 (60:15 mL) 중의 (E)-에틸 3-(5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아크릴레이트 (**VI**, 2.0 g, 6.99 mmol)의 교반된 용액에, (4-클로로페닐)(5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2 일)페닐)메탄온 (**VII**, 3.38 g, 9.08 mmol), 소듐 카보네이트 (2.2 mL, 20.97 mmol)를 실온에서 가했고, 15분 동안 질소 기체로 퍼징했고, 이어서 $Pd(PPh_3)_4$(0.8 g, 0.699 mmol)을 질소 분위기 하에서 첨가했다. 상기 혼합물을 90℃에서 28시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 내에 용해시켰다. 상기 유기 층을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 상기 조 생성물을 컴비플래쉬(combiflash) (실리카겔, 5-80% EtOAc/헥산)에 의해서 정제하여 노란색 고체를 얻었다 (1.25 g, 40% 수득율).

[0232] ^1H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) : 9.13 (s,1H), 8.07 (s, 1H), 7.63-7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52-7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.47 (m,1H), 4.31 (m,1H),4.05 (m, 3H), 3.78(m, 1H), 3.02 (m,1H), 2.74 (m,1H), 2.31 (m,1H), 1.77-1.68 (m,1H), 1.35 (t, J = 4 Hz, 2 H), 1.13 (s, 2H), 0.99 (t, J = 8 Hz, 2 H). MS (ESI): $C_{25}H_{22}ClNO_5$에서 계산된 질량, 451.9; 측정된 m/z, 452.1$[M+H]^+$.

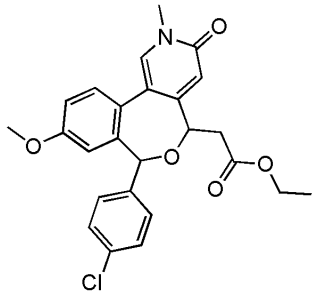
[0233] 단계 G: (E)-에틸 3-(5-(2-((4-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아크릴레이트-**IX**

[0234] 메탄올 (30 mL) 중의 (E)-에틸 3-(5-(2-(4-클로로벤조일)-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-

4-일)아크릴레이트 (1.25 g, 2.76 mmol)의 교반된 용액에, 소듐 보로하이드라이드 (0.153 g, 4.14 mmol)을 실온에서 질소 분위기 하에 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, 반응을 TLC로 모니터했다; 혼합물을 포화된 암모늄 클로아티드로 퀀칭하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 에틸 에세테이트 및 물로 분리했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 노란색 고체를 얻었다 (1.25 g 조 생성물).

[0235] MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClNO_5$에서 계산된 질량, 453.91; 측정된 m/z, 454.1$[M+H]^+$.

[0236] 단계 H: ±에틸 2-((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트-**실시예 1**

[0237] 

[0238] 에탄올 (10 mL) 중의 (E)-에틸 3-(5-(2-((4-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아크릴레이트 (0.15 g, 0.33 mmol)의 교반된 용액에, 포타슘 카보네이트 (0.068 g, 0.495 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가했다. 상기 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 상기 혼합물을 물로 퀀칭하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 물로 분리했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 이동상으로 0.01% 암모니아/물 및 아세토나이트릴을 갖는, Inertsil ODS (250 mm x 4.6 mm x 5μ) 칼럼을 이용한 HPLC로 조 생성물을 정제하여 백색 고체의 2개의 부분입체이성체를 수득했다(0.05 g, 33.3% 수득율).

[0239] MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClNO_5$에서 계산된 질량, 453.91; 측정된 m/z, 454.2$[M+H]^+$.

[0240] **부분입체이성체 1의 분리를 위한 비대칭중심의(chiral) HPLC 준비 과정**

[0241] 칼럼: CHIRALPAK IA (250 mm x 4.6 mm x 5μm)

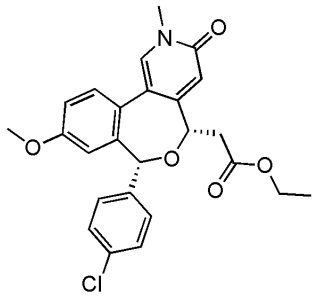
[0242] 파장: 254 nm UV

[0243] 주입 부피: 25.0 μl/min. 20 deg C

[0244] 용리제: 80:20:0.1 MTBE: MeOH: DEA

[0245] **실시예 1A:**

[0246] 에틸-2-((5S,7R)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

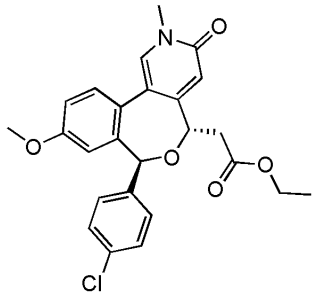
[0247] 

[0248] ^1H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.8 (s,1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03-7.00 (dd, J = 14.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (bs,1H), 6.35 (s,1H), 5.95

(s,1H), 4.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H). 3.75 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 2.80-2.78 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClNO_5$에서 계산된 질량, 453.13; 측정된 m/z, 454.2[M+H]$^+$.

[0249] **실시예 1B:**

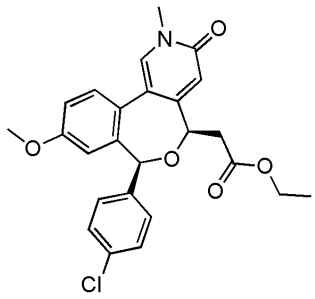
[0250] 에틸-2-((5S,7S)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0251] 

[0252] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.98 (s,1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.04 (dd, J = 2.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (s,1H), 5.96-5.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.48 (s,1H), 4.51 (m, 1H),4.09-4.07 (m, 2H). 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClNO_5$에서 계산된 질량, 453.13; 측정된 m/z, 454.2[M+H]$^+$.

[0253] **실시예 1C:**

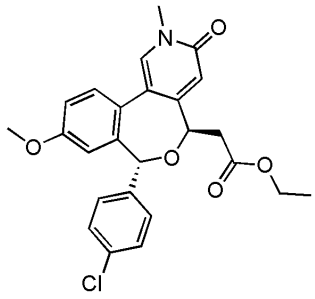
[0254] 에틸-2-((5R,7S)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0255] 

[0256] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.8 (s,1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03-7.00 (dd, J = 14.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (bs,1H), 6.35 (s,1H), 5.95 (s,1H), 4.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H). 3.75 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 2.80-2.78 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClNO_5$에서 계산된 질량, 453.13; 측정된 m/z, 454.2[M+H]$^+$.

[0257] **실시예 1D:**

[0258] 에틸-2-((5R,7R)-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

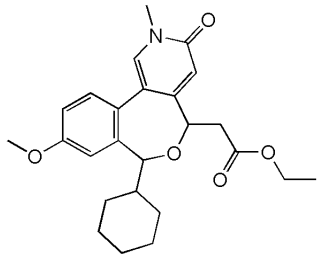
[0259] 

[0260] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.98 (s,1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.04 (dd, J = 2.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (s,1H), 5.96-5.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.48 (s,1H), 4.51 (m, 1H),4.09-4.07 (m, 2H). 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClNO_5$에서 계산된 질량, 453.13; 측정된 m/z, 454.2[M+H]$^{+}$.

[0261] 다음의 화합물은 실시예 1에서 예시된 상기 과정을 이용하여 합성되었다.

[0262] **실시예 2:**

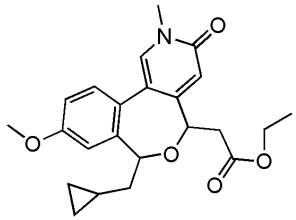
[0263] ±에틸-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0264] 

[0265] MS (ESI): $C_{25}H_{31}NO_5$에서 계산된 질량, 425.1; 측정된 m/z, 426.2[M+H]$^{+}$.

[0266] **실시예 3:**

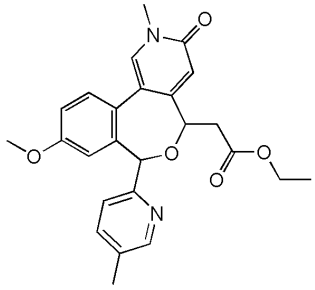
[0267] ±에틸-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0268] 

[0269] MS (ESI): $C_{23}H_{27}NO_5$에서 계산된 질량, 397.2; 측정된 m/z, 398.2 [M+H]$^{+}$.

[0270] **실시예 4:**

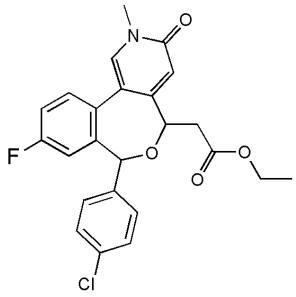
[0271] ±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0272] 

[0273] MS (ESI): $C_{25}H_{26}N_2O_5$에서 계산된 질량, 434.2; 측정된 m/z, 435.2[M+H]$^+$.

[0274] **실시예 5**:

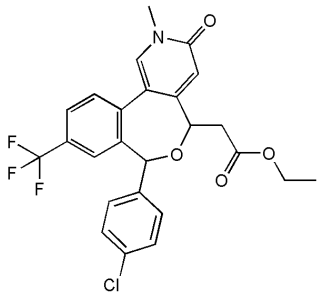
[0275] ±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0276] 

[0277] (ESI): $C_{24}H_{21}ClFNO_4$에서 계산된 질량, 441.2; 측정된 m/z, 442.2 [M+H]$^+$.

[0278] **실시예 6**:

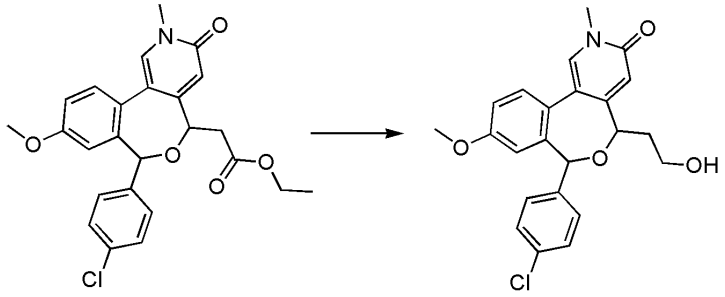
[0279] ±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트

[0280] 

[0281] (ESI): $C_{25}H_{21}ClF_3NO_4$에서 계산된 질량, 491.3; 측정된 m/z, 492.3 [M+H]$^+$.

[0282] **실시예 7**:

[0283] ±7(4-클로로페닐)-5- (2- 하이드록시에틸) 9-메톡시,2-메틸, 5,7디하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-3(2H)-온



1 7

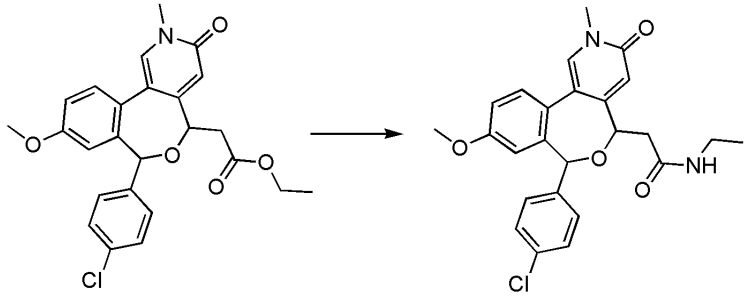
[0284]

[0285] 0℃에서, 건조 THF (1 mL) 중의 에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트 (실시예 1) (0.025g, 0.055 mmol)의 교반된 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.0023, 0.06 mmol, THF 중 2M)을 적가했고 1시간 동안 같은 온도에서 교반했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 포화된 알루미늄 클로라이드 용액으로 퀀칭했다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고 소듐 설페이트로 건조하고 농축시켰다. 조생성물을 1% - 5% DCM/메탄올로 용리된, 바이오테이지 정화기로 정제하여, 오프-화이트 고체인 7-(4-클로로페닐)-5-(2-하이드록시에틸)-9-메톡시-2-메틸-5,7-디하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-3(2H)-온을 수득하였다(8 mg, 35% 수득율).

[0286] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,): δ(ppm) 7.78 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H). 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H). MS (ESI): $C_{23}H_{22}ClNO_4$에서 계산된 질량, 411.1; 측정된 m/z, 412.1 $[M+H]^+$.-

[0287] **실시예 8:**

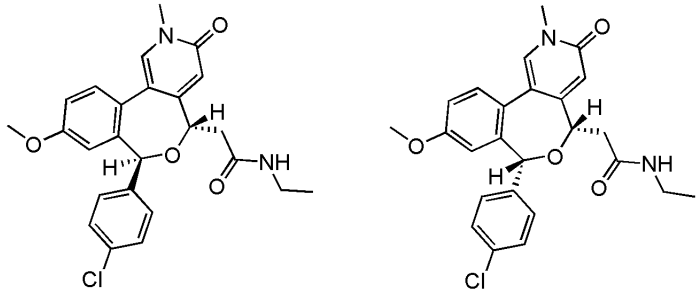
[0288] ±2-(7-(4-클로로페닐)9메톡시2메틸3옥소2,3,5,7테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드



1 8

[0289]

[0290] THF (2 mL) 중의 에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)아세테이트 (실시예 **1**) (0.5g, 1.1 mmol)의 교반된 용액에, 트리메틸 알루미늄 (4.4 mL, 8.8 mmol) 및 2 M 에틸 아민 용액 (4.4 mL, 8.8 mmol)을 0℃에서 질소 분위기 하에서 가했다. 상기 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드로 퀀칭했다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 물로 분리했다. 유기 층을 냉수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 감압 하에서 농축시켰다. UV 감지 254 nm가 사용되고 이동상이 0.01% 암모니아 /물 및 CAN인 InertsilODS (250 mm x 4.6 mm x 5μ) 칼럼을 이용한 HPLC로 조 생성물을 정제하였다. 160 mg의 부분입체이성체 8A의 혼합물 및 140 mg의 부분입체이성체 8B의 혼합물을 수득했다.

[0291] 

[0292] **±8A ±8B**

[0293] **부분입체이성체 8A 및 8B의 분리를 위한 비대칭중심의 HPLC 준비 과정:**

[0294] 칼럼: CHIRALPAK IA (250 mm x 4.6 mm x 5㎛)

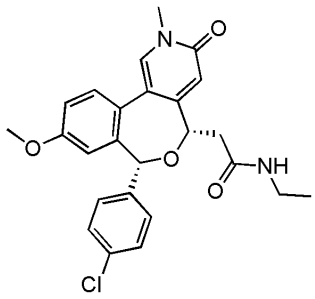
[0295] 파장: 254 nm UV

[0296] 주입 부피: 25.0 ㎕/min. 20 deg C

[0297] 용리제: 80:20:0.1 MTBE: MeOH: DEA

[0298] **실시예 8C:**

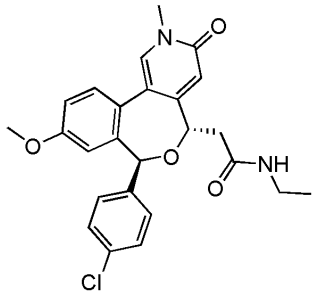
[0299] 2-((5S,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0300] 

[0301] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 7.95 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.06- 3.03 (m, 2H), 2.64- 2.62 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{25}ClN_2O_4$에서 계산된 질량, 452.2; 측정된 m/z, 453.2[M+H]$^+$.

[0302] **실시예 8D:**

[0303] 2-((5S,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

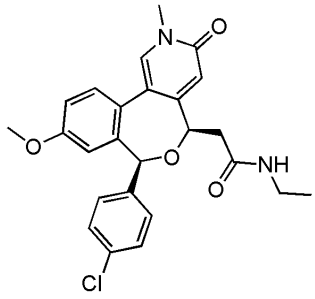
[0304] 

[0305] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 8.02 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H),

3.62 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.70 - 2.68-2.66 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{25}ClN_2O_4$에서 계산된 질량, 452.2; 측정된 m/z, 453.2[M+H]$^+$.

[0306] **실시예 8E:**

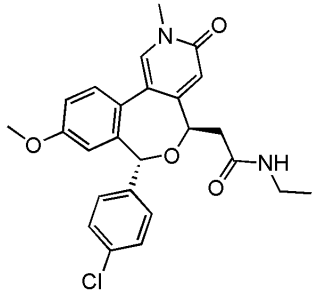
[0307] 2-((5R,7S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0308] 

[0309] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 7.95 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.06- 3.03 (m, 2H), 2.64- 2.62 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{25}ClN_2O_4$에서 계산된 질량, 452.2; 측정된 m/z, 453.2[M+H]$^+$.

[0310] **실시예 8F:**

[0311] 2-((5R,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

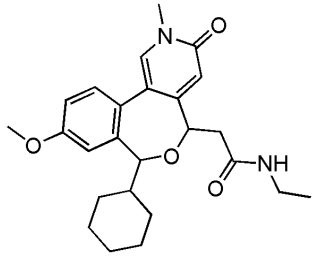
[0312] 

[0313] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 8.02 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.70 - 2.68-2.66 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{25}ClN_2O_4$에서 계산된 질량, 452.2; 측정된 m/z, 453.2[M+H]$^+$.

[0314] 다음의 화합물을 실시예 8에서 예시된 것과 같은 상기의 과정을 이용해 합성되었다.

[0315] **실시예 9:**

[0316] ±2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

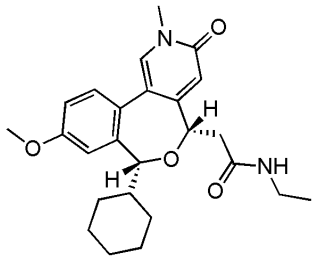


[0317]

[0318] 이 화합물은 화합물 **8**을 합성하는 것에서 설명된 것과 같이 합성되고 정제되고 부분입체이성체들은 HPLC에 의해 **8A** 및 **8B**을 분리하는 것과 유사한 조건을 이용하여 **9A** 및 **9B**를 얻었다.

[0319] **실시예 9A**:

[0320] ±2-((5S,7R)-7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

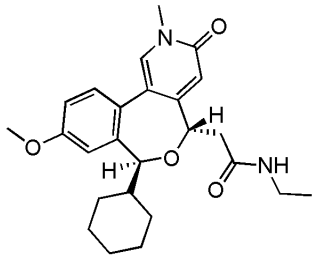


[0321]

[0322] ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) 7.91 (br.s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.02-7.01 (m, 1H) 6.94-6.92 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 4H), 1.37 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.33-0.98 (m, 6H), 0.89-0.85 (m, 2H). (ESI): $C_{25}H_{32}N_2O_4$ 에서 계산된 질량, 424.3; 측정된 m/z, 425.0 $[M+H]^+$.

[0323] **실시예 9B:**

[0324] ±2-((5S,7S)-7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

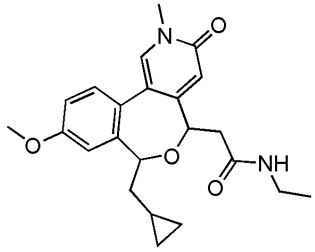


[0325]

[0326] (ESI): $C_{25}H_{32}N_2O_4$ 에서 계산된 질량, 424.3; 측정된 m/z, 425.0 $[M+H]^+$.

[0327] **실시예 10**:

[0328] ±2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

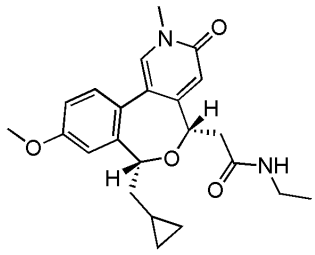


[0329]

[0330] 화합물 **10**은 화합물 **8**을 합성하는 것에서 설명된 것과 같이 합성되고 정제되고 부분입체이성체들은 HPLC에 의해 **8A** 및 **8B**을 분리하는 것과 유사한 조건을 이용하여 **10A** 및 **10B**를 얻었다.

[0331] **실시예 10A**:

[0332] ±2-((5S,7R)-7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

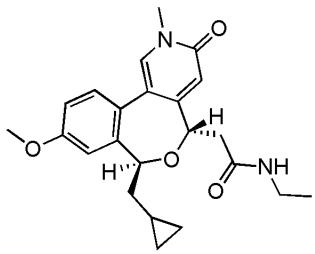


[0333]

[0334] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.10 - 2.95 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.55 - 0.45 (m, 1H), 0.3 - 0.15 (m, 2H), (-)0.12 - (-)0.13 (m, 2H). MS (ESI): $C_{23}H_{28}N_2O_4$ 에서 계산된 질량, 396.2; 측정된 m/z, 397.2$[M+H]^+$

[0335] **실시예 10B**:

[0336] ±2-((5S,7S)-7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

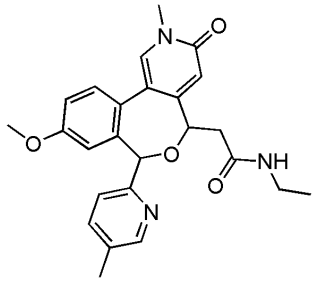


[0337]

[0338] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.93 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.26 (t, J = Hz, 1H), 4.20 (t, J = Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.60 (m, 1H), 0.33 - 0.31 (m, 2H), 0.05 -0.015 (m, 2H). MS (ESI): $C_{23}H_{28}N_2O_4$에서 계산된 질량, 396.2; 측정된 m/z, 397.2$[M+H]^+$

[0339] **실시예 11**:

[0340] ±2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

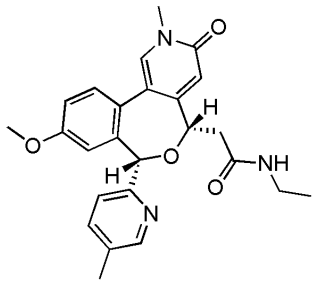


[0341]

[0342] 화합물 11은 화합물 8을 합성하는 것에서 설명된 것과 같이 합성되고 정제되고 부분입체이성체들은 HPLC에 의해 8A 및 8B을 분리하는 것과 유사한 조건을 이용하여 11A 및 11B를 얻었다.

[0343] **실시예 11A**:

[0344] ±2-((5S,7S)-9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

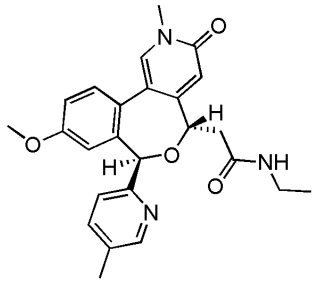


[0345]

[0346] ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm) 8.36 (s, 1H), 8.04 (t, J = 8Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J=8Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.70-2.69 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.99 (t, J= 8Hz, 3H). (ESI): $C_{25}H_{27}N_3O_4$ 에서 계산된 질량, 433.1; 측정된 m/z, 434.2.0 $[M+H]^+$.

[0347] **실시예 11B**:

[0348] ±2-((5S,7R)-9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드



[0349]

[0350] (ESI): $C_{25}H_{27}N_3O_4$ 에서 계산된 질량, 433.1; 측정된 m/z, 434.2.0 $[M+H]^+$.

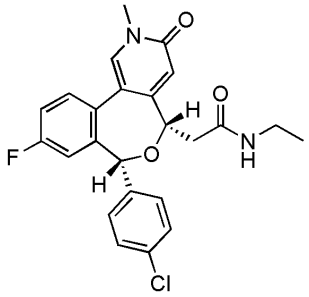
[0351] **실시예 12**:

[0352] ±2-(9-플루오로-2-메틸-3-옥소-7-페닐-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0353] 화합물 12은 화합물 8을 합성하는 것에서 설명된 것과 같이 합성되고 정제되고 부분입체이성체들은 HPLC에 의해 8A 및 8B을 분리하는 것과 유사한 조건을 이용하여 12A 및 12B를 얻었다.

[0354] **실시예 12A**:

[0355] ±-2-((5S,7R)-7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

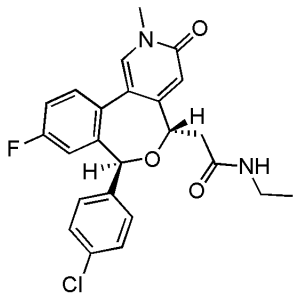


[0356]

[0357] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 8.03 (br.s.,2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.45 (s,1H), 6.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.48 (s,1H), 4.49 - 4.46 (m,1H), 3.52 (s, 3H),3.05-3.01 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 2H),0.98 (t, *J*= 8.0Hz, 3H); MS(ESI): $C_{24}H_{22}ClFN_2O_3$ 에서 계산된 질량, 440.1; 측정된 m/z, 441.2 $[M+H]^+$.

[0358] **실시예 12B**:

[0359] ±2-((5S,7S)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-7-페닐-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

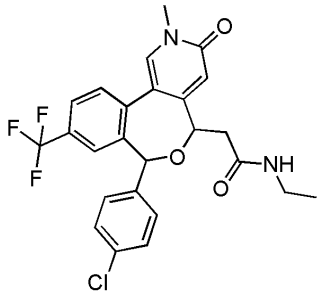


[0360]

[0361] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.93 (s,1H), 7.83 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.16 - 7.14 (m , 1H), 7.05 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.31 (s,1H), 5.99 (s,1H), 4.87 - 4.85 (m,1H), 3.41 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 3H), 0.90(t, J=8.0Hz, 3H); MS(ESI): $C_{24}H_{22}ClFN_2O_3$ 에서 계산된 질량, 440.1; 측정된 m/z, 441.2 $[M+H]^+$.

[0362] **실시예 13**:

[0363] 2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

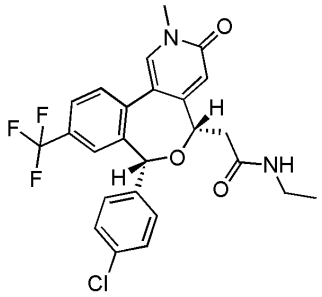


[0364]

[0365] 화합물 **13**은 화합물 **8**을 합성하는 것에서 설명된 것과 같이 합성되고 정제되고 부분입체이성체들은 HPLC에 의해 **8A** 및 **8B**을 분리하는 것과 유사한 조건을 이용하여 **13A** 및 **13B**를 얻었다.

[0366] **실시예 13A:**

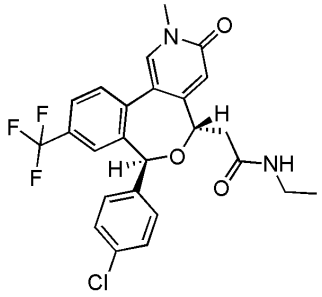
[0367] ±2-((5S,7R)-7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0368] 

[0369] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 8.15 (s,1H), 8.01 (t, J= 8Hz, 1H), 7.85 (br.s., 1H), 7.75 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s,1H), 6.48 (s,1H), 5.57 (s,1H), 4.49(t,J= 8.0Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.07 - 3.03(m, 2H), 2.69 (d, J = 4.0Hz, 2H), 0.98 (t, J = 8.0Hz, 3H).MS(ESI): $C_{25}H_{22}ClF_3N_2O_3$ 에서 계산된 질량, 490.1; 측정된 m/z, 491.1 $[M+H]^+$.

[0370] **실시예 13B:**

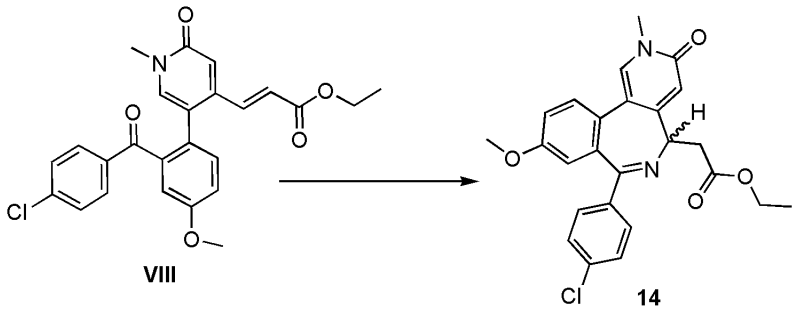
[0371] ±2-((5S,7S)-7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,7-테트라하이드로벤조[5,6]옥세피노[4,3-c]피리딘-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0372] 

[0373] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.95 (br.s., 2H), 7.79 (d, J=8Hz, 1H), 7.67 (d, J=8Hz, 2H), 7.24 (d, J=8Hz, 2H), 7.03 (d, J=8Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.15(s, 1H), 4.86(t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.42(s, 3H), 3.05-3.01(m, 3H), 2.64-2.62(m, 2H), 0.96 (t, J=8Hz, 3H). MS(ESI): $C_{25}H_{22}ClF_3N_2O_3$ 에서 계산된 질량, 490.1; 측정된 m/z, 491.1 $[M+H]^+$.

[0374] **실시예 14:**

[0375] ±-에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0376] 

[0377] 에탄올 (2 mL) 중의 (E)-에틸 3-(5-(2-(4-클로로벤조일)-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-

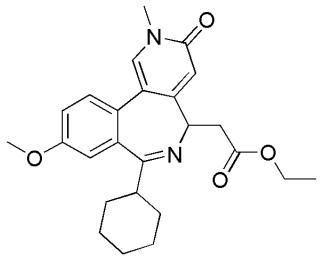
일)아크릴레이트 (단계 F, 실시예 1, 화합물 VIII)의 교반된 용액에, 암모늄 포르메이트 (0.280 mg, 4.4 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 가했다. 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 95℃에서 교반했다. 4시간 후에 반응의 가열을 LCMS에 의해 모니터했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 및 물로 분리했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 두꺼운 덩어리를 얻었다. 조 생성물을 (0-10%) MeOH: DCM로 용리하는 콤비-플래쉬(combi-flash)로 정제하였다. 순수한 부분을 농축시켜 백색 고체를 얻었다(15mg, 15%).

[0378] ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm) 8.02 (s, 1H), 7.65 (d, J=8, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.25 -3.14 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS(ESI): $C_{25}H_{23}ClN_2O_4$ 에서 계산된 질량, 450.2; 측정된 m/z, 451.2 $[M+H]^+$.

[0379] 다음의 화합물은 실시예 14에서 예시된 것과 같은 상기의 과정을 이용하여 합성되었다.

[0380] **실시예 15**:

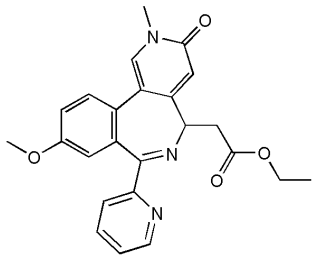
[0381] ±에틸-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0382] 

[0383] MS(ESI): $C_{25}H_{30}N_2O_4$ 에서 계산된 질량, 422.0; 측정된 m/z, 423.2 $[M+H]^+$.

[0384] **실시예 16**:

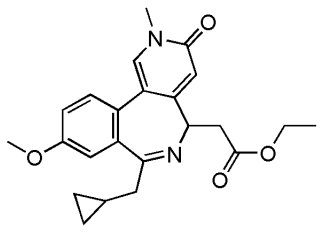
[0385] ±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0386] 

[0387] MS (ESI): $C_{24}H_{23}N_3O_4$에서 계산된 질량, 417.2; 측정된 m/z, 418.2.1$[M+H]^+$.

[0388] **실시예 17**:

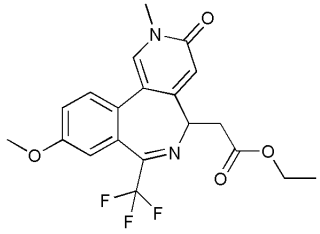
[0389] ±에틸-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0390] 

[0391] MS (ESI): $C_{20}H_{19}F_3N_2O_4$에서 계산된 질량, 394.1; 측정된 m/z, 395.1[M+H]$^+$

[0392] **실시예 18**:

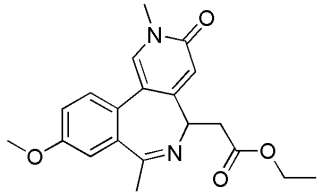
[0393] ±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0394] 

[0395] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{20}H_{19}F_3N_2O_4$에서 계산된 질량, 408.1; 측정된 m/z, 409.1[M+H]$^+$

[0396] **실시예 19**:

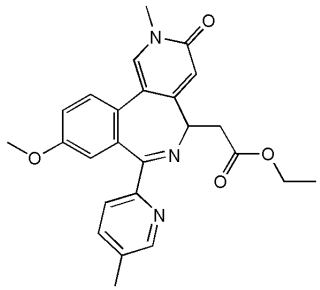
[0397] ±에틸-2-(9-메톡시-2,7-디메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0398] 

[0399] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 7.90 (s, 1H), 7.51(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.03-3.99 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{20}H_{22}N_2O_4$에서 계산된 질량, 354.20; 측정된 m/z, 355.1 [M+H]$^+$.

[0400] **실시예 20**:

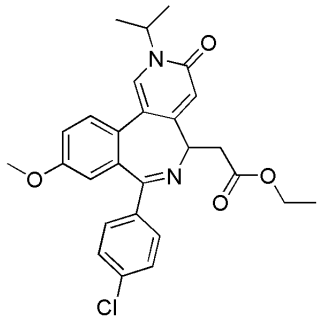
[0401] ±에틸-2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0402] 

[0403] ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.98-7.76 (d, J=8Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, J=8Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, J=8Hz, 1H), 7.21-7.18(dd, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.26-4.25 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.27-3.22 (dd, 1H), 3.15-3.13 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17-1.13 (t, J=5.2Hz, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_3O_4$에서 계산된 질량, 431.2; 측정된 m/z, 432.2[M+H]$^+$.

[0404] **실시예 21**:

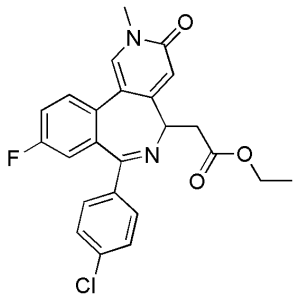
[0405] ±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-2-이소프로필-9-메톡시-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0406] 

[0407] MS (ESI): $C_{27}H_{27}ClN_2O_4$에서 계산된 질량, 478.1; 측정된 m/z, 479.1$[M+H]^+$.

[0408] **실시예 22**:

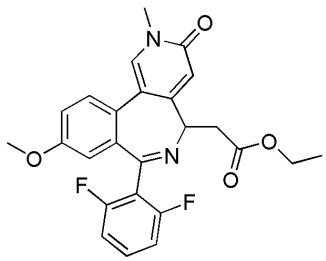
[0409] ±에틸-2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0410] 

[0411] MS(ESI): $C_{24}H_{20}ClFN_2O_3$ 에서 계산된 질량, 438.1; 측정된 m/z, 439.1 $[M+H]^+$.

[0412] **실시예 23**:

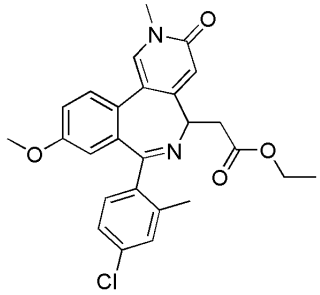
[0413] ±에틸-2-(7-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0414] 

[0415] MS(ESI): $C_{25}H_{22}F_2N_2O_4$ 에서 계산된 질량, 452.1; 측정된 m/z, 453.2 $[M+H]^+$.

[0416] **실시예 24**:

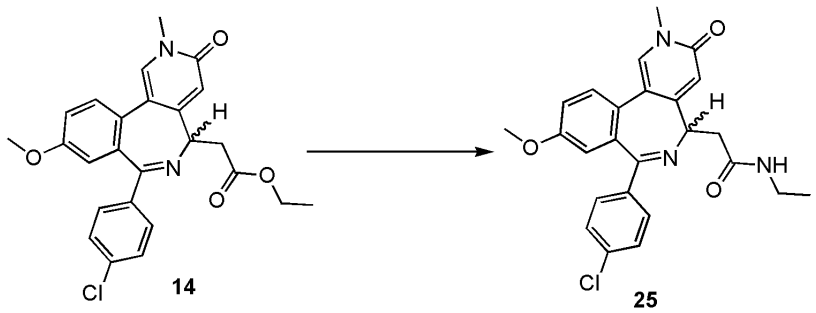
[0417] ±에틸-2-(7-(4-클로로-2-메틸페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트

[0418] 

[0419] MS(ESI): $C_{26}H_{25}ClN_2O_4$ 에서 계산된 질량, 464.2; 측정된 m/z, 465.2 $[M+H]^+$.

[0420] **실시예 25**

[0421] ±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5디하이드로2H벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드.

[0422] 

[0423] 상기 화합물은 실시예 8의 과정에 따라 합성되었다.

[0424] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,): δ(ppm) 8.13 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 4H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H). 6.35 (s, 1H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.91 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$에서 계산된 질량, 449.1; 측정된 m/z, 450.4$[M+H]^+$

[0425] **비대칭성 분리 조건, 25A 및 25B**

[0426] 분석 조선:

[0427] 칼럼: chiralpak IA (250mm X 4.6mm X 5im)

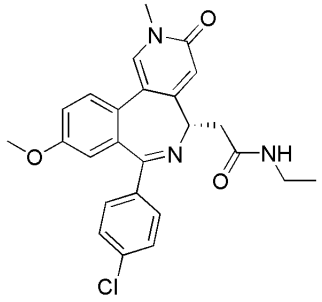
[0428] 이동상: MtBe:IPA w ith 0.1%TFA (70:30)

[0429] 유동 속도: 1.0mL/min; 주입 부피: 20.00 ul

[0430] PDA 감지기, 파장: 261.0 nm

[0431] **실시예 25A**:

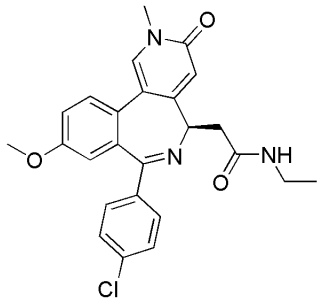
[0432] (S)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드.

[0433] 

[0434] MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$ 에서 계산된 질량, 449.1; 측정된 m/z, 450.2[M+H]$^+$.

[0435] **실시예 25B**:

[0436] (R)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드.

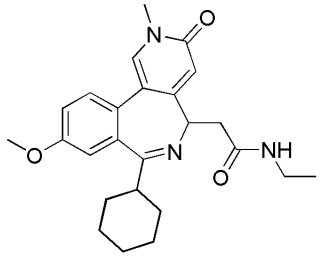
[0437] 

[0438] MS (ESI): $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$에서 계산된 질량, 449.1; 측정된 m/z, 450.2[M+H]$^+$.

[0439] 다음의 화합물은 **25**를 합성하는 과정을 이용하여 합성되었다.

[0440] **실시예 26**:

[0441] ±2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

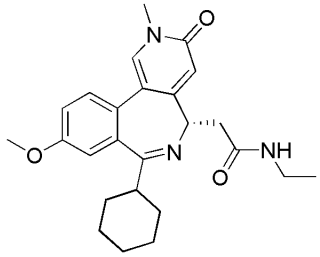
[0442] 

[0443] ^{1}H NMR (DMSO-d6), δ(ppm) : 8.02 (br.s., 1H) 7.90 (s, 1H) 7.48-7.46 (d J=8.4Hz, 1H) 7.16-7.15 (m, 1H) 7.12-7.10 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.89-2.70 (m, 3H), 1.82-1.00 (m, 9H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.67-0.59 (m, 1H). MS(ESI): $C_{25}H_{31}N_3O_3$ 에서 계산된 질량, 421.2; 측정된 m/z, 422.5[M+H]$^+$

[0444] 화합물 **26**은 **25A** 및 **25B** 분리에 사용된 과정에 따라서 키랄성 화합물로 분리되었다(**26A** 및 **26B**).

[0445] **실시예 26A**:

[0446] (S)-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

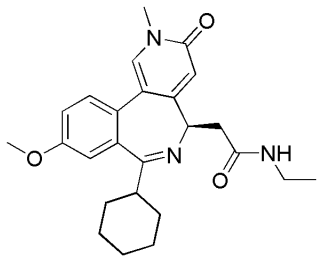


[0447]

[0448] MS(ESI): $C_{25}H_{31}N_3O_3$ 에서 계산된 질량, 421.2; 측정된 m/z, 422.5[M+H]$^+$.

[0449] **실시예 26B**:

[0450] (R)-2-(7-사이클로헥실-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

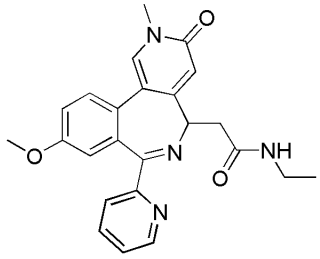


[0451]

[0452] MS(ESI): $C_{25}H_{31}N_3O_3$ 에서 계산된 질량, 421.2; 측정된 m/z, 422.5[M+H]$^+$.

[0453] **실시예 27**:

[0454] ±2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드



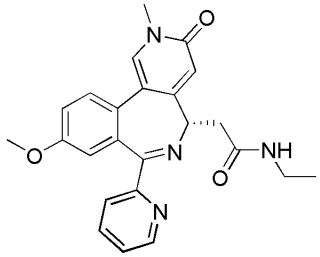
[0455]

[0456] ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ(ppm) 8.45 (d, J=4Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.57 (d, J=12Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.31 (t, J= 6.4Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.94-2.93 (m, 2H), 1.01 (t, J= 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{24}N_4O_3$에서 계산된 질량, 416.1; 측정된 m/z, 417.3.1[M+H]$^+$.

[0457] 화합물 **27**은 **25A** 및 **25B** 분리에 사용된 과정에 따라서 키랄성 화합물로 분리되었다(**27A** 및 **27B**).

[0458] **실시예 27A**:

[0459] (S)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

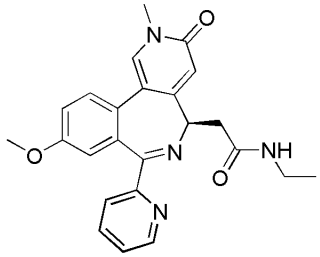


[0460]

[0461] MS (ESI): $C_{24}H_{24}N_4O_3$에서 계산된 질량, 416.1; 측정된 m/z, 417.3.1[M+H]$^+$.

[0462] **실시예 27B**:

[0463] (R)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(피리딘-2-일)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

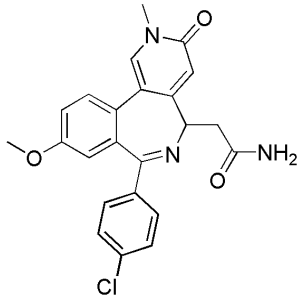


[0464]

[0465] MS (ESI): $C_{24}H_{24}N_4O_3$에서 계산된 질량, 416.1; 측정된 m/z, 417.3.1[M+H]$^+$.

[0466] **실시예 28**:

[0467] ±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트아마이드

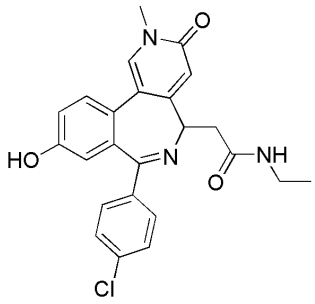


[0468]

[0469] ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ(ppm) 12.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.17 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.13-3.08 (m, 3H). MS (ESI): $C_{23}H_{20}ClN_3O_3$에서 계산된 질량, 421.8; 측정된 m/z, 423.1 [M+H]$^+$.

[0470] **실시예 29**:

[0471] ±2-(7-(4-클로로페닐)-9-하이드록시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

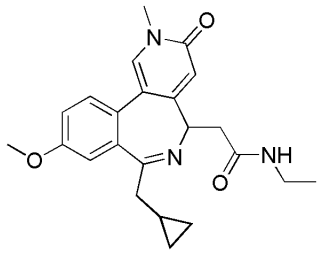


[0472]

[0473] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 9.79 (s, 1H), 8.12 (br.s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.5 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 1.00(t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{22}ClN_3O_3$에서 계산된 질량, 435.90; 측정된 m/z, 436.1[M+H].

[0474] **실시예 30**:

[0475] ±2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드



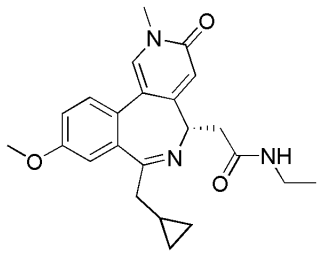
[0476]

[0477] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz,): δ(ppm) 8.03 (br. s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J1* = 2.4 Hz, *J2* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.10 - 2.95 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.65 - 0.55 (m, 1H), 0.24 - 0.15 (m, 2H), (-) 0.05 - (-) 0.12 (m, 2H). MS (ESI): $C_{23}H_{27}N_3O_3$에서 계산된 질량, 393.2; 측정된 m/z, 394.2 $[M+H]^+$.

[0478] 화합물 **30**은 **25A** 및 **25B** 분리에 사용된 과정에 따라서 키랄성 화합물로 분리되었다(**30A** 및 **30B**).

[0479] **실시예 30A**:

[0480] (S)-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

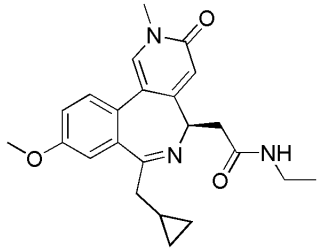


[0481]

[0482] MS (ESI): $C_{23}H_{27}N_3O_3$에서 계산된 질량, 393.2; 측정된 m/z, 394.2 $[M+H]^+$.

[0483] **실시예 30B**:

[0484] (R)-2-(7-(사이클로프로필메틸)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

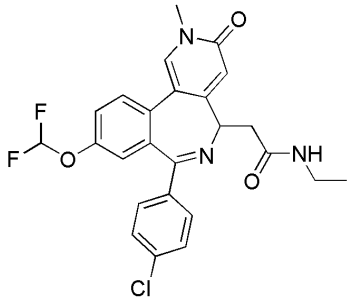


[0485]

[0486] MS (ESI): $C_{23}H_{27}N_3O_3$에서 계산된 질량, 393.2; 측정된 m/z, 394.2 $[M+H]^+$.

[0487] **실시예 31**:

[0488] ±2-(7-(4-클로로페닐)-9-(디플루오로메톡시)-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

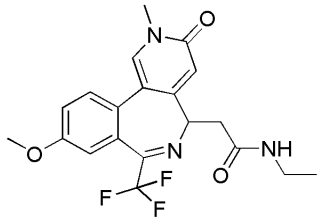


[0489]

[0490] MS (ESI): $C_{25}H_{22}ClF_2N_3O_3$에서 계산된 질량, 485.1; 측정된 m/z, 486.1$[M+H]^+$

[0491] **실시예 32**:

[0492] ±2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드



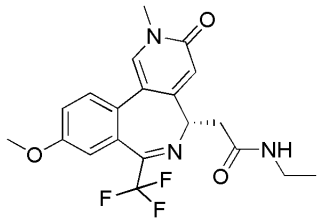
[0493]

[0494] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) : 8.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08-2.90 (m, 4H), 0.97 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI): $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$에서 계산된 질량, 407.1; 측정된 m/z, 408.3$[M+H]^+$

[0495] 화합물 **32**은 **25A** 및 **25B** 분리에 사용된 과정에 따라서 키랄성 화합물로 분리되었다(**32A** 및 **32B**).

[0496] **실시예 32A**:

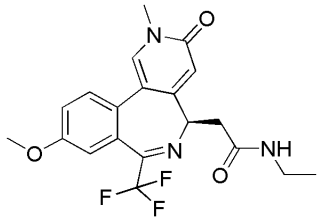
[0497] (S)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0498] 

[0499] MS (ESI): $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$에서 계산된 질량, 407.1; 측정된 m/z, 408.3[M+H]$^+$.

[0500] **실시예 32B**:

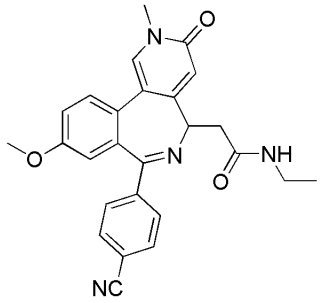
[0501] (R)-2-(9-메톡시-2-메틸-3-옥소-7-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0502] 

[0503] MS (ESI): $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$에서 계산된 질량, 407.1; 측정된 m/z, 408.3[M+H]$^+$.

[0504] **실시예 33**:

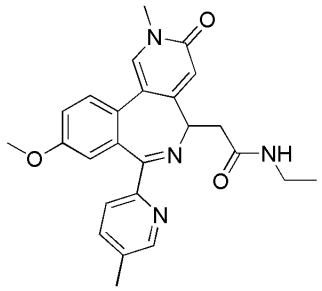
[0505] ±2-(7-(4-시아노페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0506] 

[0507] ^{1}H NMR (DMSO-d6), δ(ppm) : 8.15 (t, J = 7.4Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 6.71 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.28 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.03-3.08 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 1.01 (t, J = 8.0Hz, 3H); MS(ESI): $C_{26}H_{24}N_4O_3$ 에서 계산된 질량, 440.1; 측정된 m/z, 441.2[M+H]$^+$

[0508] **실시예 34**:

[0509] ±2-(9-메톡시-2-메틸-7-(5-메틸피리딘-2-일)-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

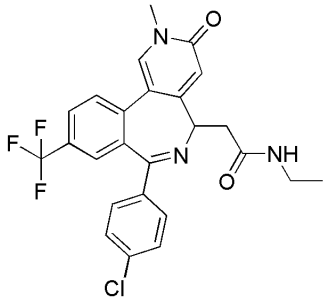


[0510]

[0511] ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm) : 8.29 (s, 1H), 8.13 (br.s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J=8Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=8Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28 (t, J= 6.4Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.03 (t, J=8Hz, 3H). MS(ESI): $C_{25}H_{26}N_4O_3$ 에서 계산된 질량, 430.1; 측정된 m/z, 431.2[M+H]$^+$

[0512] **실시예 35**:

[0513] ±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

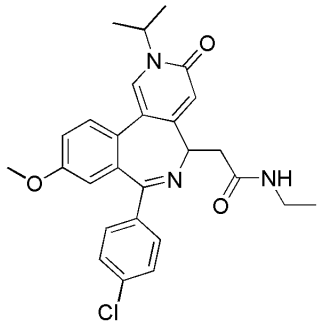


[0514]

[0515] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 8.20 (s,1H), 8.13 (br.s., 1H), 8.01 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.39 (s,1H), 4.23 (t,J= 8.0Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 1.00 (t , J=8.0 Hz, 3H). MS(ESI): $C_{25}H_{21}ClF_3N_3O_2$ 에서 계산된 질량, 487.1; 측정된 m/z, 488.3[M+H]$^+$LCMS: 488.3 [M+H].

[0516] **실시예 36**:

[0517] ±2-(7-(4-클로로페닐)-2-이소프로필-9-메톡시-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드



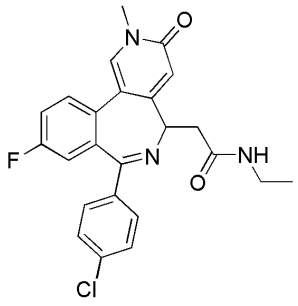
[0518]

[0519] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): 8.13 (br. s., 1H) , 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m , 4H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.75(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.6Hz, 3H); MS(ESI): $C_{27}H_{28}ClN_3O_3$ 에서 계산된 질량, 477.1; 측정된 m/z,

478.1[M+H]$^+$

[0520] **실시예 37**:

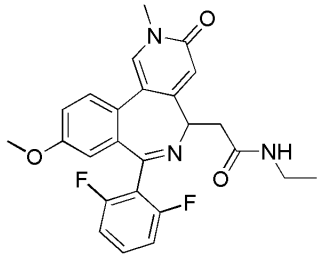
[0521] ±2-(7-(4-클로로페닐)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0522] 

[0523] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400Hz,): δ(ppm) 8.13 (t, J=8Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.11-7.086 (dd, J=4Hz, J=4Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.22(t, *J*= 8.0Hz, 1H), 3.45(s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 1.00 (t , *J*=8.0 Hz 3H), MS(ESI): $C_{24}H_{21}ClFN_3O_2$에서 계산된 질량, 437.1; 측정된 m/z, 438.1[M+H}$^+$.

[0524] **실시예 38**:

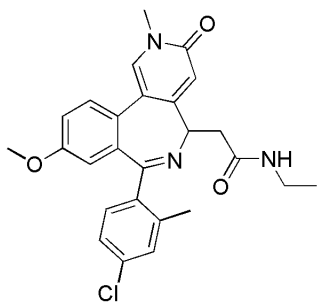
[0525] ±2-(7-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0526] 

[0527] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 8.06-8.05 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 -7.45 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 6.59 (s,1H), 6.36 (s, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 2.89 (d, J = Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{23}F_2N_3O_3$에서 계산된 질량, 451.2; 측정된 m/z, 452.2[M+H]$^+$.

[0528] **실시예 39**:

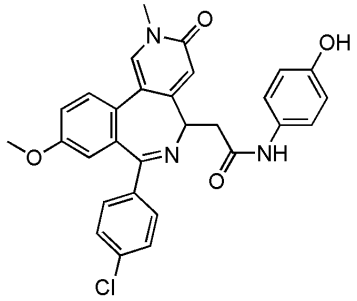
[0529] ±2-(7-(4-클로로,2-메틸페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-에틸아세트아마이드

[0530] 

[0531] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,), δ(ppm) : 8.09 (br. s., 1H) , 8.03(s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.10 - 2.78 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS(ESI): $C_{26}H_{26}ClN_3O_3$ 에서 계산된 질량, 463.1; 측정된 m/z, 464.1[M+H]$^+$.

[0532] **실시예 40**:

[0533] ±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

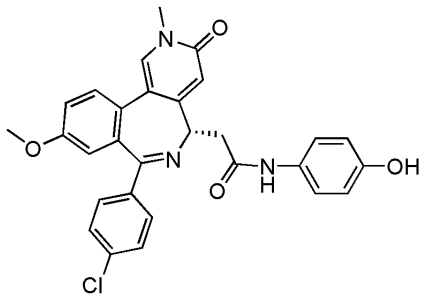
[0534] 

[0535] ^{1}H NMR (DMSO-d_6) :- δ(ppm) 9.96 (s, 1H), 9.11 (br.s., 1H), 8.02(s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.31(t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H); MS (ESI): $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$에서 계산된 질량, 513.1; 측정된 m/z, 514.4 [M+H]$^-$.

[0536] 화합물 **40**은 **25A** 및 **25B** 분리에 사용된 과정에 따라 키랄성 화합물로 분리되었다(**40A** 및 **40B**).

[0537] **실시예 40A**:

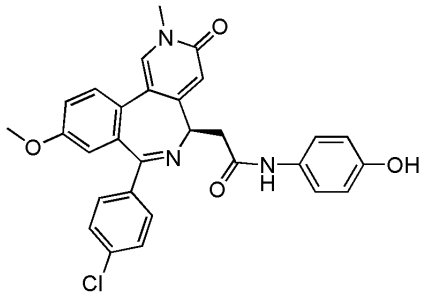
[0538] (S)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

[0539] 

[0540] MS (ESI): $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$에서 계산된 질량, 513.1; 측정된 m/z, 514.4 [M+H]$^+$.

[0541] **실시예 40B**:

[0542] (R)-2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)-N-(4-하이드록시페닐)아세트아마이드

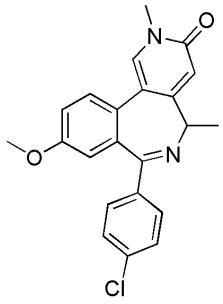


[0543]

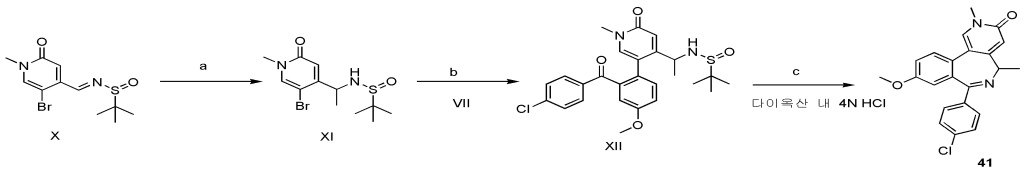
[0544] MS (ESI): $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$에서 계산된 질량, 513.1; 측정된 m/z, 514.4 $[M+H]^+$.

[0545] **실시예 41**:

[0546] ±7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온



[0547]



[0548]

[0549] 단계 a: N-(1-(5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드

[0550] 건조 THF 중의 (E)-N-((5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)메틸렌)- 2-메틸프로판-2-설핀아마이드 (**X**, 0.3g, 0.94 mmol)의 교반된 용액을 -78℃로 냉각하였고, 이어서 메틸마그네슘 브로마이드 (0.13 mL, 1.12 mmol)를 적가했고 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했고, 그리고 나서 다시 1시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드 용액으로 퀀칭했고 에틸아세테이트(25 mL x 2)로 추출했다. 유기층을 건조하고, 진공 하에서 농축하고, 용리제로 메탄올/DCM을 이용한 칼럼 크로마트그래피로 정제하여 노란색 고체인 N-(1-(5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드 (0.27g, 86%)를 얻었다.

[0551] MS (ESI): $C_{12}H_{19}BrN_2O_2S$에서 계산된 질량, 334.0; 측정된 m/z, 335.0 $[M+H]^+$.

[0552] 단계 b: N-(1-(5-(2-(4-클로로벤조일)-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드

[0553] 톨루엔 (20 mL) 중의 N-(1-(5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드 (**XI**, 0.33g, 0.98 mmol) 및 (4-클로로페닐)(5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)페닐)메탄온 (**VII**, 0.441g, 1.18 mmol)의 교반된 용액 이 혼합물에, 소듐 바이카보네이트(249 mg, 2.96 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.114g, 0.098 mmol)를 가했고 질소를 10분 동안 실온에서 비활성 조건에서 퍼징했다. 상기 반응 혼합물을 110℃로 가열했고 16시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 물을 가했고 에틸 에세테이트로 추출했고 유기 층을 소퓸 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 조생성물을 6%의 MeOH/DCM에서 용리된 칼럼 크로마토그래피 생성물로 정제하여 생성물을 얻었다(280 mg, 57 % 수득율).

[0554] MS (ESI): $C_{26}H_{29}ClN_2O_4S$에서 계산된 질량, 500.2; 측정된 m/z, 501.1 [M+H]+.

[0555] 단계 C: 7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

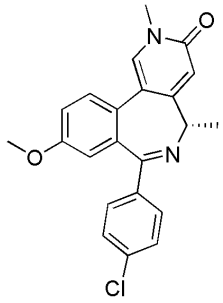
[0556] 다이옥산 중의 4N HCl 중의 N-(1-(5-(2-(4-클로로벤조일)-4-메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드 (**XII**, 0.280g, 0.56 mmol)의 교반된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후에, 용매를 증발시켰고 이어서 조 생성물 잔여물을 소듐 바이카보네이트로 염기화시켰고 유기층을 DCM으로 추출하고 그리고 나서 소듐 설페이트로 건조시키고 농축시켰으며, 조 생성물을 용리제로 5% 메탄올/DCM을 이용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 엷은 노란색 고체인 화합물 **41**을 얻었다(140 mg, 66 % 수득율).

[0557] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.98 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.94 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.4Hz, 3H). MS (ESI): $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$에서 계산된 질량, 378.1; 측정된 m/z, 379.1[M+H]$^+$.

[0558] 화합물 **41**은 **25A** 및 **25B** 분리에 사용된 과정에 따라 키랄성 화합물로 분리되었다(**41A** 및 **41B**).

[0559] **실시예 41A**:

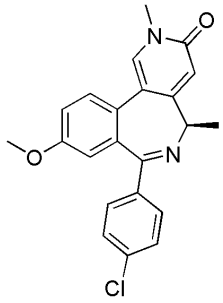
[0560] (S)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

[0561] 

[0562] MS (ESI): $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$에서 계산된 질량, 378.1; 측정된 m/z, 379.1[M+H]$^+$.

[0563] **실시예 41B**:

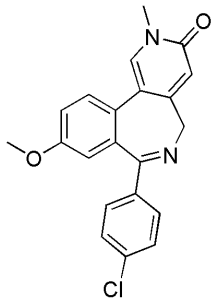
[0564] (R)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2,5-디메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

[0565] 

[0566] MS (ESI): $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$에서 계산된 질량, 378.1; 측정된 m/z, 379.1[M+H]$^+$.

[0567] **실시예 42**:

[0568] ±7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온

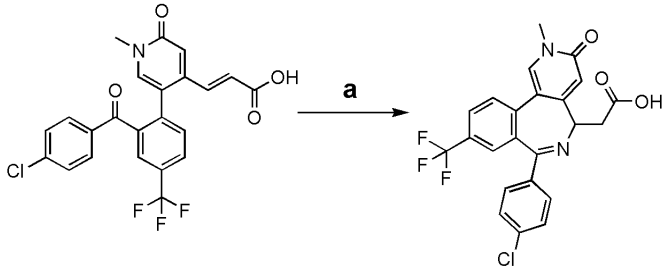
[0569] 

[0570] 상기 화합물은 **실시예 41** 내의 과정을 이용하여 합성되었다.

[0571] ^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHz,): δ(ppm) 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (s, 3H). MS (ESI): $C_{21}H_{17}ClN_2O_2$에서 계산된 질량, 364.1; 측정된 m/z, 365.1 [M+H]+.

[0572] **실시예 43**: '

[0573] ±2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H 벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트산

[0574] 

43

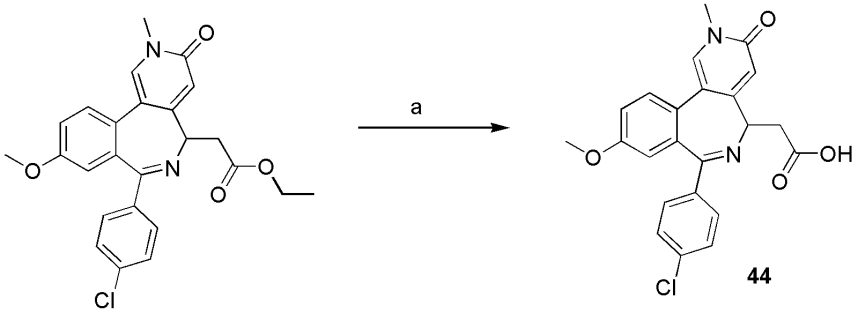
[0575] **단계 A: 2-(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트산**

[0576] 암모늄 포르메이트 (0.41 g, 0.650 mmol)를 에탄올(5 mL) 중 용해된 3-(5-(2-(4-클로로벤조일)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아크릴산 (0.150 g, 0.325 mmol)의 교반된 용액에 가했고, 90℃에서 밀봉된 튜브에서 수행되었다. 15시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각했고 농축시켜 덩어리로 얻고, 이를 에틸 아세테이트 및 물에 두었다. 유기층을 분리하였고 소듐 설페이트로 건조시키고 농축시켜 잔여물을 얻었다. 조 생성물을 0-80% 아세테이트/헥산으로 용리하는 콤프 플래쉬(comb flash)로 정제했다. 순수한 부분을 농축시켜 오프-화이트 고체인 -(7-(4-클로로페닐)-2-메틸-3-옥소-9-(트리플루오로메틸)-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트산을 얻었다(0.08g, 57% 수득율).

[0577] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 12.32 (s , 1H) , 8.01 (s , 1H) , 8.02-8.00 (m, 1H) , 7.96-7.94 (d, *J*=8Hz, 1H) , 7.54(s , 1H) , 7.50-7.48 (d, *J* = 8Hz, 2H) , 7.39-7.37(d , *J*=8Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.176 (t, *J*= 8Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 2H); MS(ESI): $C_{23}H_{16}ClF_3N_2O_3$ 에서 계산된 질량, 460.1; 측정된 m/z, 461.1$[M+H]^+$.

[0578] **실시예 44**:

[0579] ±2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트산



44

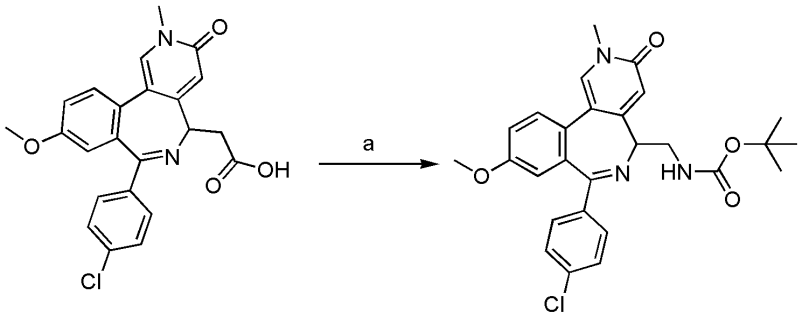
[0580]

[0581] THF (30ml) 중의 에틸 2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세테이트 (2.1g, 4.65 mmol)의 교반된 용액에 1N NaOH (9.3 ml, 9.31 mmol)을 가했고 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1N HCl 용액(9.3 ml)으로 중화시키고 5% MeOH/DCM (50 ml x 2)로 추출했다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고 진공 하에서 농축시켜 오프-화이트 고체인 화합물 44(1.95g, 98.9%)를 얻었다.

[0582] MS(ESI): $C_{23}H_{19}ClN_2O_4$ 에서 계산된 질량, 422.1; 측정된 m/z, 423.1[M+H]$^+$.

[0583] **실시예 45**:

[0584] ±터트-부틸 ((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)메틸)카바메이트



44 45

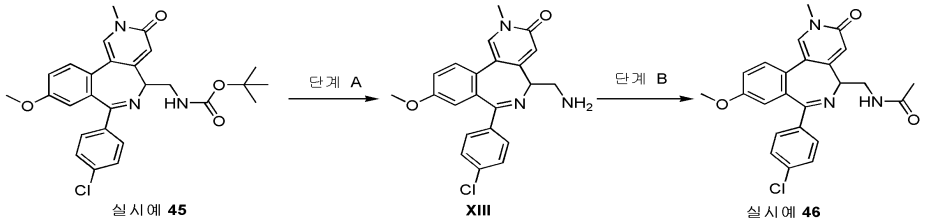
[0585]

[0586] t-BuOH (20 mL) 중의 2-(7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)아세트산 (실시예 **44**, 0.4 g, 0.945 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 TEA(0.198 mL, 1.41 mmol), 디페닐포스포릴 아자이드 (0.225 mL, 1.04 mmol)를 첨가했다. 상기 혼합물을 24시간 동안 105℃에서 교반했다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 브라인으로 세척하고 소듐 설페이트로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 용리제로 5-100% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 콤피플래쉬 정화기로 정제하여 오프 화이트 고체인 생성물을 얻었다 (0.15 g, 32 % 수득).

[0587] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 7.99 (s,1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H),7.24-7.22 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.42 (s,1H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.73 (s, 3H),3.70 - 3.63 (m,1H), 3.44 (s, 3H), 1.32 (s,9H). MS (ESI): $C_{27}H_{28}ClN_3O_4$ 에서 계산된 질량, 493.2; 측정된 m/z, 494.1[M+H]$^+$.

[0588] **실시예 46**:

[0589] ±N-((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)메틸)아세트아마이드

[0590] 

[0591] 단계 A: 5-(아미노메틸)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온 하이드로클로라이드

[0592] 디옥산 (1 mL) 중의 3급-부틸 ((7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-3-옥소-3,5-디하이드로-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-5-일)메틸)카바메이트 (실시예 **45**, 0.15 g, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 질소 분위기 하에서 dioxin.HCl (5 mL)를 가하였다. 상기 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 디에틸 에테르로 두 번 세척하고 진공 하에서 건조시켰다(0.1g 조 생성물).

[0593] MS (ESI): $C_{22}H_{21}Cl_2N_3O_2$에서 계산된 질량, 393.1; 측정된 m/z, 394.1$[M+H]^+$.

[0594] 단계 B:

[0595] DCM (5 mL) 중의 5-(아미노메틸)-7-(4-클로로페닐)-9-메톡시-2-메틸-2H-벤조[c]피리도[3,4-e]아제핀-3(5H)-온 하이드로클로라이드 (**XIII**, 0.1g 조 생성물, 0.25 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 질소 분위기 하에서 트리에틸 아민 (0.052 mL, 0.375 mmol). 상기 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그리고 나서 아세틸 클로라이드를 0℃에서 가했다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 물로 퀀칭했고 DCM으로 추출했고 소듐 설페이트로 건조했고 진공 하에서 건조시켰다(0.006g).

[0596] ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHz,): δ(ppm) 8.06 (br.s.,1H), 7.99 (s,1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.4 (s,1H), 3.9-3.85 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 - 3.69 (m,1H),3.48 (s, 3H), 1.7 (s,3H).MS (ESI): $C_{24}H_{22}ClN_3O_3$에서 계산된 질량, 435.13; 측정된 m/z, 436.2$[M+H]^+$.

[0597] **생물학적 방법**

[0598] **BRD4 AlphaLISA (퍼킨 엘머)**

[0599] 화합물을 스텝-다운(step-down) 희석 방법 (DMSO의 최종 농도가 1%인)에 의해 희석하였고 요망된 농도에서 384 웰 옵티 플레이트의 웰에 가했다. 5 nM BDR4-BD1 효소 (인-하우스에서 생성된) 및 12 nM의 비오틴화된 (biotinylated) 기질을 웰에 가했고, 덮고 실온(RT)에서 1시간 동안 인큐베이트하였다. 1시간의 마지막에 250 ng 의 GSH 어셉터 비드를 웰에 가하고 RT에서 1시간 동안 인큐베이트하였다; 그리고 나서 500 ng의 스트렙타비딘 도너 비드를 가했고 다시 RT에서 1시간 동안 인큐베이트하였다. 플레이트를 680 nm 여기 및 570 nm 방출에서 페라스타(Pherastar) 리더에서 판독했다. 상기에서 자세히 설명된 것과 같이, 화합물을 BRD4 효소 억제 활성들을 시험했고 IC_{50}을 결정했다. 선택된 화합물들의 활성을 표 1에 나열했다.

[0600] **항암 활성: 알라마르 블루 어세이 (Alamar Blue Assay)**

[0601] 암 세포 증식에 대한 화합물의 영향을, 3-일 증식 어세이에서 AML 세포주 MV4-11 (ATCC)을 이용하여 결정하였다. 37℃, 5% CO_2에서 10% FBS가 보충된 RPMI 내에서 MV4-11 세포를 유지하였다. 화합물 시험을 위해, MV4-11 세포를, 100㎕ 배지 내 15,000 세포/웰의 밀도에서 96-웰 블랙 바텀 플레이트(black bottom plate)에 위치시키고 37℃에서 밤새도록 인큐베이트하였다. 100㎕M 내지 0.005㎕M의 3-배 단계(3-fold serial) 희석을 통해, 화합물 희석 일련을 DMSO 내에서 준비하였다. 그리고 나서 일련의 DMSO 희석물들을 매질로 희석하고, 최종 화합물 농축물들을 10㎕M 내지 0.0005㎕M 범위의 웰에 가하였다.

[0602] 화합물의 첨가 후, 세포를 72시간 동안 인큐베이트하였고, 프로토콜이 제시된 제조사에 따라, 생세포의 수를 알라마르 블루 어세이(인비프로젠)을 이용하여 결정했다. 알라마르 블루 어세이로부터 얻은 형광 판독을 DMSO 처리된 세포로 정규화하고, S자 곡선 피팅을 갖는 GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 분석하여, EC_{50}을

얻었다. 선택된 화합물들의 활성을 표 1에 나열했다.

[0603] **표 1: BRD4-BD1 IC_{50} 및 항-암 활성과 화합물의 선택된 리스트**

표 1

[0604]

화합물	BRD4_BD1 IC50_μM	MV4-11 EC50_μM
1	0.024	ND
2	0.01	0.001
8F	0.012	0.024
11	0.061	0.175
14	0.003	0.002
18	0.122	ND
19	0.176	ND
23	0.001	0.005
25	0.0016	0.003
26	0.002	0.008
27	0.0044	0.112
28	0.036	0.326
30	0.01	0.118
32	0.049	0.108
35	0.077	0.04
37	0.004	0.028
38	<0.0005	0.013
39	0.004	0.008

[0605] **MV4-11 세포의 바이오마커 C-Myc 및 p21의 결정**

[0606] MV4-11 세포를 $0.2x10^6$ 세포/ml의 밀도로 24-웰 플레이트에 공급하고 37℃에서 밤새도록 인큐베이트하였다. 인큐베이트된 농도 및 그 시점에서 세포를 화합물로 처리했다. 인큐베이트된 시점에서 세포를 수확하고 단백질 추출을 RIPA 버퍼를 이용하여 수행했다. 종양 샘플에서, RIPA 버퍼 내 작은 조각의 종양을 균질화함으로써 단백질을 추출했다. 25-50μg 단백질을 SDS-PAGE 내에 용해시키고, 웨스턴 블로팅에 주입했다. cMYC 및 p21에 대한 항체를 Cell Signaling에서 구입했다. β-Actin에 대한 항체를 Sigma에서 구입했다.

[0607] **시험관 내 이종 이식 모델**

[0608] MV4-11 이종 이식 종양의 성장을 억제하는 화합물의 효과를 평가했다. 간단히 하면, 매트리젤(matrigel)로 1:1 희석된; MV4-11 세포의 $5x10^6$ 세포를 암컷 누드 마우스의 상부 옆구리(upper flank)의 피하로 주입했다(Charles Rivers Labs). 동물 당 전체 주입 부피는 200μL이다. 종양 부피 측정과 함께 쥐를 대략 15-20일간 관찰했다. 평균적인 종양 부피가 대략 $100mm^3$일 때, 치료를 후-랜덤화하여 개시했다. 0.02% Tween-80, 0.5% 메틸셀룰로오스로 화합물을 제형화하고 위관영양법(oral gavage)으로 투여했다.

[0609] 크기 매치의 시점에서 시작해서 일주일에 3번 한 쌍의 캘리퍼스로 종양을 측정했고, 식 V=(LxWxH)x0.52 (V:부피, mm^3; L:길이, mm; W:너비, mm; H:높이, mm)에 따라 종양 부피를 계산했다. 각 그룹의 평균 종양 부피가 $>1000mm^3$의 종말점에 이를 때까지의 실험 기간에, 종양 부피 및 신체 무게를 측정했다.

[0610] 50%를 넘는 종양 성장 억제를 보여주는 화학식 I의 화합물은 활성이 있다고 고려했다.

[0611] 주제가 이들의 특정 구현예를 참조로 하여 상당히 자세히 설명되어 있다고 하더라도, 다른 구현예가 가능하다. 이와 같이, 본 발명의 본질 및 범위는 본 명세서에서 포함된 구현예의 설명에 제한되지 않아야 한다.