(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0006080
(43) 공개일자 2012년01월17일

(51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/473* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7030419(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2005년03월02일
심사청구일자 2011년12월19일
(62) 원출원 특허 10-2006-7019892
원출원일자(국제출원일자) 2005년03월02일
심사청구일자 2010년02월18일
(85) 번역문제출일자 2011년12월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/050931
(87) 국제공개번호 WO 2005/085225
국제공개일자 2005년09월15일
(30) 우선권주장
04004973.6 2004년03월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
04106359.5 2004년12월07일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
니코메드 게엠베하
독일 (데-78467) 콘스탄쓰 빅-굴덴-스트랏세 2
(72) 발명자
카우츠 울리히
독일 78476 알렌스바흐 프로페.-슈미더-슈트라쎄 12
슈미츠 베아테
독일 78476 알렌스바흐 알렌스바허 슈트라쎄 5
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 강승옥

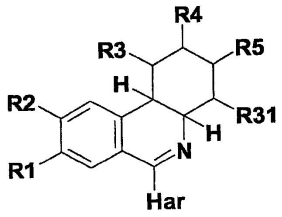
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 신규 히드록시-6-헤테로아릴페난트리딘 및 ＰＤＥ4 억제제로서의 이의 용도

(57) 요 약

하기 화학식 Ⅰ의 화합물은 신규 유효한 PDE4 억제제이다:

화학식 Ⅰ



상기 식에서,

R1은 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시이고,

R2는 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시이거나, 또는

상기 R1과 R2는 함께 1-2C-알킬렌디옥시기이고,

R3은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

R31은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

R4는 -O-R41이고,

여기서, 상기 R41은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

R5는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는,

본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

R4는 수소 또는 1-4C-알킬이고,

R5는 -O-R51이고,

여기서, 상기 R51은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이다.

(72) 발명자

플록케르찌 디에터

독일 78476 알렌스바흐 악케르벡 26

핫젤만 아르민

독일 78467 콘스탄츠 알터 발 3

지트 크리스토프

독일 78464 콘스탄츠 마이나우슈트라쎄 209 데

바르직 요하네스

독일 78467 콘스탄츠 블러이헨벡 11

막스 데겐하르트

독일 78345 무스 오베레 루트 15

클레이 한스-페터

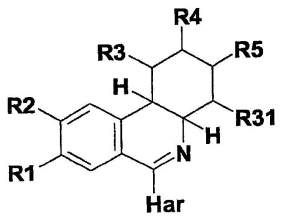
독일 78476 알렌스바흐 임 바인베르그 3베

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 또는 상기 화합물의 염 또는 거울상 이성질체의 염:

화학식 Ⅰ



상기 식에서,

R1은 메톡시이고,

R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

R3은 수소이고,

R31은 수소이고,

R4는 -O-R41이고, 여기서, R41은 수소이고,

R5는 수소이고,

Har은 R6 및 R7로 치환된 피리디닐이고, 여기서 R6은 옥소이고, R7은 메틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R1은 메톡시이고,

R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

R3은 수소이고,

R31은 수소이고,

R4는 -O-R41이고, 여기서, R41은 수소이고,

R5는 수소이고,

Har은 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일인 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 또는 상기 화합물의 염 또는 거울상 이성질체의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R1은 메톡시이고,

R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

R3은 수소이고,

R31은 수소이고,

R4는 -O-R41이고, 여기서, R41은 수소이고,

R5는 수소이고,

Har은 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일인 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 또는 상기 화합물의 염 또는 거울상 이성질체의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

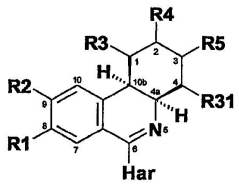
청구항 5

제1항에 있어서, 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온인 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 4a 및 10b 위치에 대하여 하기 화학식 Ⅰ*에 나타낸 배열을 가지는 것인 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 염:

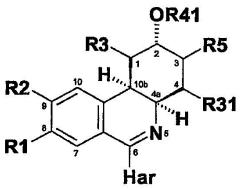
화학식 Ⅰ*



청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 2, 4a 및 10b 위치에 대하여 하기 화학식 Ⅰa*****에 나타낸 배열을 가지는 것인 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 염:

화학식 Ⅰa*****



청구항 8

1 이상의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 또는 상기 화합물의 염 또는 거울상 이성질체의 염을 포함하는, 당뇨병의 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제4항에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 당뇨병의 치료용 약학 조성물.

청구항 10

제5항에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함하는, 당뇨병의 치료용 약학 조성물.

청구항 11

1 이상의 제6항에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 당뇨병의 치료용 약학 조성물.

청구항 12

1 이상의 제7항에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 염을 포함하는, 당뇨병의 치료용 약학 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약학 산업에서 약학 조성물을 제조하는 데 사용되는 신규한 히드록시-6-헤테로아릴페난트리딘 유도체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 국제 특허 출원 WO 99/57118 및 WO 02/05616에는 PDE4 억제제로서의 6-페닐페난트리딘이 기재되어 있다.

[0003] 국제 특허 출원 WO 99/05112에는 치환 6-알킬페난트리딘이 기관지 치료제로서 기재되어 있다.

[0004] 유럽 특허 출원 EP 0490823에는 디히드로이소퀴놀린 유도체가 천식 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다.

[0005] 국제 특허 출원 WO 00/42019에는 6-아릴페난트리딘이 PDE4 억제제로서 개시되어 있다.

[0006] 국제 특허 출원 WO 02/06270에는 6-헤테로아릴페난트리딘이 PDE4 억제제로서 개시되어 있다.

[0007] 국제 특허 출원 WO 97/35854에는 6번 위치에서 치환된 페난트리딘이 PDE4 억제제로서 개시되어 있다.

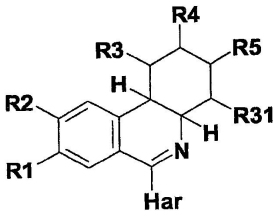
[0008] 국제 특허 출원 WO 2004/019944 및 WO 2004/019945에는 히드록시 치환 6-페닐페난트리딘이 PDE4 억제제로서 개시되어 있다.

발명의 내용

[0009] 하기에서 더 상세히 설명될 신규한 2- 또는 3-히드록시-6-헤테로아릴페난트리딘은 예기치 못한 정교한 구조 변경으로 인해 기존에 알려져 있는 화합물과는 상이하며, 놀랍게도 특히 유익한 특성을 가진다는 것이 현재 발견되어 있다.

[0010] 따라서 본 발명은 제1 양태(양태 A)에서 하기 화학식 I 의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염에 관한 것이다:

[0011] [화학식 I]

[0012] 

[0013] 상기 식에서,

[0014] R1은 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시이고,

[0015] R2는 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시이거나, 또는

[0016] 상기 R1과 R2는 함께 1-2C-알킬렌디옥시기이고,

[0017] R3은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0018] R31은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0019] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0020] R4는 -O-R41이고,

[0021] 여기서, 상기 R41은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0022] R5는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0023] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0024] R4는 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0025] R5는 -O-R51이고,

[0026] 여기서, 상기 R51은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0027] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0028] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소, -A-N(R61)R62, 피리딜, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0029] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0030] 상기 R61은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0031] 상기 R62는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0032] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0033] 여기서, 상기 Het1은 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 포화 또는 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0034] 여기서, 상기 R611은 1-4C-알킬이고,

[0035] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 히드록실, 옥소, 아미노, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이며,

[0036] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이다.

[0037] 본 발명은 또한 상기 양태 A의 실시양태인 제2 양태(양태 B)에서,

[0038] R1은 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시이고,

[0039] R2는 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시이거나, 또는

[0040] 상기 R1과 R2는 함께 1-2C-알킬렌디옥시기이고,

[0041] R3은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0042] R31은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0043] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0044] R4는 -O-R41이고,

[0045] 여기서, 상기 R41은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0046] R5는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0047] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0048] R4는 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0049] R5는 O-R51이고,

[0050] 여기서, 상기 R51은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0051] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 불포화 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0052] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, -A-N(R61)R62, 피리딜, 또는 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0053] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0054] 상기 R61은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0055] 상기 R62는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0056] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0057] 여기서, 상기 Het1은 R611로 임의로 치환되고, 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 포화 또는 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0058] 여기서, 상기 R611은 1-4C-알킬이고,

[0059] R7은 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1 4C-알킬티오, 히드록실, 아미노, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0060] R8은 할로겐인

[0061] 화학식 I 의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염에 관한 것이다.

[0062] 본 발명은 또한 양태 A의 실시양태인 제3 양태(양태 C)에서

[0063] R1은 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시이고,

[0064] R2는 히드록실, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시거나, 또는

[0065] 상기 R1과 R2는 함께 1-2C-알킬렌디옥시기이고,

[0066] R3은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0067] R31은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0068] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0069] R4는 -O-R41이고,

[0070] 여기서, 상기 R41은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0071] R5는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는,

[0072] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0073] R4는 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0074] R5는 -O-R51이고,

[0075] 여기서, 상기 R51은 수소, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-1-4C-알킬, 히드록시-2-4C-알킬, 1-7C-알킬카르보닐, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0076] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이며,

[0077] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소, -A-N(R61)R62, 피리딜, 또는 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0078] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0079] 상기 R61은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0080] 상기 R62는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0081] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0082] 여기서, 상기 Het1은 R611로 임의로 치환되고, 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 포화 또는 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0083] 여기서, 상기 R611은 1-4C-알킬이고,

[0084] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 히드록실, 옥소, 아미노, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0085] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시인

[0086] 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 1-4C-알킬은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 프로필, 이소프로필, 바람직하게는 에틸 및 메틸 라디칼이 있다.

[0088] 1-7C-알킬은 1개 내지 7개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 헵틸, 이소헵틸 (5-메틸헥실), 헥실, 이소헥실 (4-메틸펜틸), 네오헥실 (3,3-디메틸부틸), 펜틸, 이소펜틸 (3-메틸부틸), 네오펜틸 (2,2-디메틸프로필), 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 프로필, 이소프로필, 에틸 또는 메틸 라디칼이 있다.

[0089] 1-4C-알킬렌은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 알킬렌 라디칼이다. 언급할 수 있는 예로는 메틸렌(-CH_2-), 에틸렌(-CH_2-CH_2-), 트리메틸렌(-CH_2-CH_2-CH_2-) 및 테트라메틸렌(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-) 라디칼이 있다.

[0090] 1-4C-알콕시는 산소 원자 외에 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 포함하는 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 부톡시, 이소부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 바람직하게는 에톡시 및 메톡시 라디칼이 있다.

[0091] 2-4C-알콕시는 산소 원자 외에 2개 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 포함하는 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 부톡시, 이소부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 바람직하게는 에톡시 라디칼이 있다.

[0092] 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시는 상술한 1-4C-알콕시 라디칼 중 하나에 의해 치환된, 상술한 2-4C-알콕시 라디칼 중 하나를 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 2-메톡시에톡시, 2-에톡시에톡시 및 2-이소프로폭시에톡시 라디칼이 있다.

[0093] 3-7C-시클로알콕시는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시 및 시클로헵틸옥시를

나타내고, 이 중에서도 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시 및 시클로펜틸옥시이 바람직하다.

[0094] 3-7C-시클로알킬메톡시는 시클로프로필메톡시, 시클로부틸메톡시, 시클로펜틸메톡시, 시클로헥실메톡시 및 시클로헵틸메톡시를 나타내고, 이 중에서도 시클로프로필메톡시, 시클로부틸메톡시 및 시클로펜틸메톡시가 바람직하다.

[0095] 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알콕시로는, 예를 들어 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 퍼플루오로에톡시, 1,2,2-트리플루오로에톡시, 특히 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 트리플루오로메톡시, 바람직하게는 디플루오로메톡시 라디칼을 들 수 있다. 여기서 "주로(predominantly)"란, 1-4C-알콕시 라디칼의 수소 원자 중 절반 이상이 불소 원자로 치환되는 것을 의미한다.

[0096] 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-4C-알킬로는, 예를 들어 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 퍼플루오로에틸, 1,2,2-트리플루오로에틸, 특히 1,1,2,2-테트라플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 특히 디플루오로메틸 라디칼을 들 수 있다. 여기서 "주로"란, 1-4C-알킬 라디칼의 수소 원자 중 절반 이상이 불소 원자로 치환되는 것을 의미한다.

[0097] 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬로는, 예를 들어 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 퍼플루오로에틸, 1,2,2-트리플루오로에틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 특히 2,2-디플루오로에틸 라디칼을 들 수 있다.

[0098] 1-2C-알킬렌디옥시는, 예를 들어 메틸렌디옥시[-O-CH_2-O-] 및 에틸렌디옥시[-O-CH_2-CH_2-O-] 라디칼을 나타낸다.

[0099] 1-4C-알콕시-1-4C-알킬은 상술한 1-4C-알콕시 라디칼 중 하나에 의해 치환된, 상술한 1-4C-알킬 라디칼 중의 하나를 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 메톡시메틸, 메톡시에틸 및 이소프로폭시에틸 라디칼, 특히 2-메톡시에틸 및 2-이소프로폭시에틸 라디칼이 있다.

[0100] 1-7C-알킬카르보닐은 카르보닐기 외에 상술한 1-7C-알킬 라디칼 중의 하나를 포함하는 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 아세틸, 프로피오닐, 부타노일 및 헥사노일 라디칼이 있다.

[0101] 히드록시-2-4C-알킬은 히드록실기에 의해 치환된 2-4C-알킬 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 2-히드록시에틸 및 3-히드록시프로필 라디칼이 있다.

[0102] 질소 원자 외에, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노 라디칼은 상술한 1-4C-알킬 라디칼 중 1개 또는 2개를 포함한다. 디-1-4C-알킬 아미노가 바람직하며, 특히 여기서는 디메틸아미노, 디에틸아미노 또는 디이소프로필아미노이다.

[0103] 본 발명의 의미 내에 속하는 할로겐에는 브롬, 염소 또는 불소가 있다.

[0104] 1-4C-알콕시카르보닐은 카르보닐기 외에 상술한 1-4C-알콕시 라디칼 중 하나를 포함하는 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 및 이소프로폭시카르보닐 라디칼이 있다.

[0105] 1-4C-알킬티오는 황 원자 외에 상술한 1-4C-알킬 라디칼 중 하나를 포함하는 라디칼을 나타낸다. 언급할 수 있는 예로는 부틸티오, 프로필티오, 바람직하게는 에틸티오 및 메틸티오 라디칼이 있다.

[0106] 피리딜에는 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜이 포함된다.

[0107] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 카르보닐기 또는 케토기에 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 형성된, 탄소 이중 결합된 산소 원자를 뜻한다(C=O). (헤테로)방향족 고리의 치환기인 옥소기로 인해 이의 결합 위치에서 =C(-H)-가 -C(=O)-로 치환된다. (헤테로)방향족 고리 상에서의 옥소 치환기의 도입으로 (헤테로)방향성이 소실된다는 것은 명백할 것이다.

[0108] A가 "결합"의 의미를 가지는 경우, 잔기(moiety) -N(R61)R62는 Har 라디칼에 직접 결합한다.

[0109] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 안정된 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 불포화 (헤테로방향족) 또는 부분 포화 헤테로아릴 라디칼을 나타낸다.

[0110] 더 구체적으로, 상기 Har은 탄소 고리 원자를 통해 트리시클릭 페난트리딘 잔기에 결합하여, 모든 위치의 이성질체를 포함한다.

[0111] 본 발명에 따른 세부적 실시양태(세부 실시양태 1a)에서, Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소

및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원 벤조융합된 비시클릭 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0112] 특히, 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬, 또는 할로겐, 적절하게는 불소이고,

[0113] R7은 할로겐, 적절하게는 불소이다.

[0114] 본 발명에 따른 세부 실시양태 1a의 하위세부 실시양태(sub-detail)에서, Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 다른 고리에서 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자, 및 헤테로원자가 없는 벤젠 고리를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0115] 특히, 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬, 또는 할로겐, 적절하게는 불소이고,

[0116] 상기 R7은 할로겐, 적절하게는 불소이다.

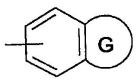
[0117] Har은 상기 세부 실시양태 1a에 따라 비제한적으로 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티오페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조디옥사닐(즉, 디히드로벤조[1,4]디옥시닐), 디히드로벤조피라닐 또는 디히드로벤조[1,4]옥사지닐뿐 아니라, 이의 R6- 및/또는 R7-치환 유도체를 포함할 수 있다.

[0118] 예시적으로, 세부 실시양태 1a에 따른 예로서 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 벤조[1,4]디옥사닐(즉, 디히드로벤조[1,4]디옥시닐), 벤조[1,3]디옥솔릴 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴을 들 수 있다.

[0119] 세부 실시양태 1a에 따른 더 구체적으로 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 벤조[1,4]디옥산-6-일(즉, 디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일), 벤조[1,3]디옥솔-5-일 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일을 들 수 있다.

[0120] 본 발명에 따른 또다른 세부적 실시양태(세부 실시양태 1b)에서, Har은 Cyc1이고, 상기 Cyc1은 하기 화학식 Z의 부분 방향족기이다:

[0121] [화학식 Z]

[0122] 

[0123] 상기 식에서,

[0124] G는 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이고, 여기서, 상기 Cyc1 고리 시스템은 벤젠 고리의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모(parent) 분자기에 결합되어 있고,

[0125] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬, 또는 할로겐(예, 불소)이고,

[0126] R7은 할로겐(예, 불소)이다.

[0127] 세부 실시양태 1b에 따른 Cyc1의 예로는, 비제한적으로 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조티오페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 디히드로벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 크로메닐 또는 디히드로벤조[1,4]옥사지닐 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴 또는 4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사지닐을 들 수 있다.

[0128] 본 발명에 따른 또다른 세부적 실시양태(세부 실시양태 1c)에서는, Har이 Cyc1이고, 여기서, 상기 Cyc1은 이의 벤젠 고리 상에서 할로겐, 특히 염소로 임의로 치환되고, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 또는 3,4-디히드로벤조[1,4]옥사지닐, 또는, 특히 1-메틸-인돌리닐, 2-메틸-이소인돌리닐, 1-메틸-테트라히드로퀴놀리닐, 2-메틸-테트라히드로이소퀴놀리닐 또는 4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조티오페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 디히드로벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 크로메닐 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴이며, 여기서, 상기 Cyc1 고리 시스템은 벤젠 고리(예, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일, 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-

일 또는 5-클로로-4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사진-7-일)의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합한다.

[0129] 본 발명에 따른 추가 세부적 실시양태(세부 실시양태 2a)에서, Har은 R6으로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 불포화 (헤테로방향족) 헤테로아릴 라디칼이고, 특히, 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 또는 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬이다.

[0130] 본 발명에 따른 세부 실시양태 2a의 하위세부 실시양태에서, Har은 R6으로 임의로 치환되고, 다른 고리에서 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자, 및 헤테로원자가 없는 벤젠 고리를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 불포화 (헤테로방향족) 헤테로아릴 라디칼이고, 특히, 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 또는 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬이다.

[0131] Har은 상기 세부 실시양태 2a에 따라서 비제한적으로 하기의 세부 실시양태 3a 또는 3b에서 언급될 Har 라디칼의 안정된 벤조-융합된 유도체, 예컨대 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 또는 신놀리닐; 또는 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐뿐 아니라 이의 R6-치환 유도체를 포함할 수 있다.

[0132] 예시적으로, 상기 세부 실시양태 2a에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼의 예로는 비제한적으로 퀴놀리닐, 벤조푸라자닐 또는 벤조티아졸릴을 들 수 있다.

[0133] 상기 세부 실시양태 2a에 따른 더 구체적인 예로서 적절한 Har 라디칼은, 예컨대 비제한적으로 퀴놀린-6-일, 벤조푸라자닐-5-일 또는 벤조티아졸-6-일을 들 수 있다.

[0134] 본 발명에 따른 또다른 추가의 세부적 실시양태(세부 실시양태 2b)에서, Har은 Cyc2이고, 상기 Cyc2는 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 완전 방향족 고리 시스템이고, 여기서, 상기 Cyc2 고리 시스템은 벤젠 고리, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리(예, 피리딘)인 제1 구성요소(구성요소 m), 및 상기 제1 구성요소 m에 융합된, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리인 제2 구성요소(구성요소 n)로 이루어진다.

[0135] 특별 실시양태에서, 상기 Cyc2 고리 시스템은 구성요소 m의 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합한다.

[0136] 또다른 실시양태에서, 상기 Cyc2 고리 시스템은 구성요소 n의 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합할 수 있다.

[0137] Har은 상기 세부 실시양태 2b에 따라 비제한적으로 하기 세부 실시양태 3a 또는 3b에서 언급될 Har 라디칼의 안정된 벤조- 또는 피리도-융합된 유도체, 예컨대 벤조-융합된 라디칼 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 신놀리닐, 이소인돌릴, 이소푸라닐 또는 이소벤조티오페닐, 또는 피리도-융합된 라디칼 피라졸로피리디닐(예, 피라졸[3,4-b]피리디닐), 피롤로피리디닐 또는 이미다조피리디닐뿐 아니라; 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐; 및 이의 R6- 및/또는 R7- 및/또는 R8-치환 유도체를 포함할 수 있으며, 여기서, 상기 R6, R7 및 R8은 본 발명의 설명에서 나타난 바와 같은 의미를 가진다.

[0138] 더 상세한 예로서, Har은 상기 세부 실시양태 2b에 따라 비제한적으로 퀴놀리닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴 또는 피라졸로피리디닐(예, 피라졸로[3,4-b]피리디닐)뿐 아니라; 이의 R6- 및/또는 R7- 및/또는 R8-치환 유도체(예, 1-(1-4C-알킬)-1H-벤조트리아졸릴 또는 1-(1-4C-알킬)-4-메톡시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐)를 포함할 수 있다.

[0139] 또한 더 상세한 예로서, Har은 상기 세부 실시양태 2b에 따라 비제한적으로 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 1H-메틸-벤즈이미다졸릴 또는 1-메틸-인다졸릴을 포함할 수 있으며, 여기서, 이들 라디칼은 벤젠 고리를 통해 모 분자기에 결합할 수 있다.

[0140] 또한 더 상세한 예로서, Har은 상기 세부 실시양태 2b에 따라 비제한적으로 벤즈옥사디아졸릴(예,

벤조푸라자닐), 벤조트리아졸릴, 1H-메틸-벤조트리아졸릴 또는 벤조티아디아졸릴(예, 벤조[1,2,3]티아디아졸릴)을 포함할 수 있으며, 여기서, 이들 라디칼은 벤젠 고리를 통해 모 분자기에 결합할 수 있다.

[0141] 또한 더 상세한 예로서, Har은 상기 세부 실시양태 2b에 따라 비제한적으로 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐을 들 수 있으며, 여기서, 이들 라디칼은 벤젠 고리를 통해 모 분자기에 결합할 수 있다.

[0142] 예시적으로, 상기 세부 실시양태 2b에 따라 예로서 적절한 Har 라디칼은 비제한적으로 퀴놀리닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아졸릴, 1-(1-4C-알킬)-1H-벤조트리아졸릴 또는 1-(1-4C-알킬)-4-메톡시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐뿐 아니라, 벤조[1,2,3]티아디아졸릴 및 퀴녹살리닐을 포함할 수 있다.

[0143] 상기 세부 실시양태 2b에 따른 더 상세한 예로서 적절한 Har 라디칼은 비제한적으로 퀴놀린-6-일, 벤조푸라잔-5-일, 벤조티아졸-6-일, 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일 또는 4-메톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일뿐 아니라, 벤조[1,2,3]티아디아졸-5-일 및 퀴녹살린-5-일을 포함할 수 있다.

[0144] 본 발명에 따른 추가의 세부적 실시양태(세부 실시양태 3a)에서, Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 불포화 (헤테로방향족) 헤테로아릴 라디칼이고,

[0145] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, -A-N(R61)R62, 피리딜, 또는 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0146] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0147] 상기 R61은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0148] 상기 R62는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0149] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합하고 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0150] 여기서, 상기 Het1은 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합하고 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 포화 또는 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0151] 여기서, 상기 R611은 1-4C-알킬이고,

[0152] R7은 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 아미노 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0153] R8은 할로겐이다.

[0154] 본 발명에 따른 또다른 추가 세부적 실시양태(세부 실시양태 3b)에서, Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 불포화 (완전 방향족) 헤테로아릴 라디칼이고, 여기서, 상기 R6, R7 및 R8은 본 발명의 설명에서 나타낸 바와 같은 의미를 가진다.

[0155] 더 구체적으로, 본 발명에 따른 세부 실시양태 3a 또는 3b 중 어느 한 실시양태에서, Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 1개 내지 3개, 특히 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 모노시클릭 불포화 (헤테로방향족) 헤테로아릴 라디칼이다. 또한, 세부 실시양태 3a 또는 3b의 또다른 실시양태에서, Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 모노시클릭 불포화 (헤테로방향족) 헤테로아릴 라디칼이다.

[0156] Har은 세부 실시양태 3a 또는 3b에 따라 비제한적으로 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴(구체적으로는, 1,2,4-트리아졸릴 또는 1,2,3-트리아졸릴), 티아디아졸릴(구체적으로는, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴 또는 1,2,4-티아디아졸릴), 옥사디아졸릴(구체적으로는, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴 또는 1,2,4-옥사디아졸릴) 또는 테트라졸릴; 또는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐뿐 아니라; 이의 R6- 및/또는 R7- 및/또는 R8-치환 유도체를 포함할 수 있다.

[0157] 더 상세한 예로서, 세부 실시양태 3a 또는 3b에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴뿐 아니라 이의 R6- 및/또는 R7-치환 유도체; 또는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐뿐 아니라, 이의 R6- 및/또는 R7- 및/또는 R8-치환 유도체를 포함할 수 있다.

[0158] 보다 더 상세한 예로서, 세부 실시양태 3a에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 피리디닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐뿐 아니라, 이의 R6- 및/또는 R7-치환 유도체를 포함할 수 있으며,

[0159] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 피리딜 또는 모르폴린-4-일이고,

[0160] 상기 R7은 1-4C-알콕시이다.

[0161] 보다 더 상세한 실시양태로서, 세부 실시양태 3a에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 이속사졸릴; N-(1-4C-알킬)-이미다졸릴; 피리딜로 임의로 치환된 티아졸릴; 또는 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고,

[0162] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 피라졸-1-일, 이미다졸-1-일, 트리아졸-1-일 또는 모르폴린-4-일이고,

[0163] 상기 R7은 1-4C-알콕시 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0164] 예컨대 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 1-메틸-이미다졸-2-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,6-비스-디메틸아미노-피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일 또는 6-([1,2,4]트리아졸-1-일)-피리딘-3-일이다.

[0165] 예시적으로, 세부 실시양태 3a에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 이속사졸릴; N-(1-4C-알킬)-이미다졸릴; 피리딜로 임의로 치환된 티아졸릴; 또는 R6 및/또는 R7로 임의로 치환된 피리디닐을 포함할 수 있으며,

[0166] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시 또는 모르폴린-4-일이고,

[0167] 상기 R7은 1-4C-알콕시이다.

[0168] 세부 실시양태 3a에 따른 더 구체적인 예로서 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 이속사졸-5-일, 1-메틸-이미다졸-2-일, 1-메틸-이미다졸-5-일, 2-(피리딘-3-일)-티아졸-4-일, 또는 특히 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 또는 특히 더 2,6-디메톡시-피리딘-3-일을 들 수 있다.

[0169] 보다 더 상세한 예로서, 세부 실시양태 3b에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 피리디닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐뿐 아니라, 이의 R6- 및/또는 R7- 및/또는 R8-치환 유도체를 포함할 수 있으며,

[0170] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 피리딜, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0171] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0172] 상기 R8은 할로겐 또는 1-4C-알콕시이다.

[0173] 더 상세한 실시양태로서, 세부 실시양태 3b에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 이속사졸릴; N-(1-4C-알킬)-이미다졸릴; 피리딜로 임의로 치환된 티아졸릴; 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐을 들 수 있으며, 이들 각각은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되며,

[0174] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 피라졸-1-일, 이미다졸-1-일, 피페리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이고,

[0175] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0176] 상기 R8은 1-4C-알콕시 또는 할로겐; 또는 피리디닐이며, 이는 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되며,

[0177] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 피라졸-1-일, 이미다졸-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 1-4C-알콕시카르

보닐 또는 카르복실이고,

[0178] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0179] 상기 R8은 1-4C-알콕시 또는 할로겐이다.

[0180] 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6으로 임의로 치환되는 피리디닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수 있으며,

[0181] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 피리딜이다.

[0182] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수 있으며,

[0183] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0184] 상기 R7은 1-4C-알콕시이며,

[0185] 상기 R8은 1-4C-알콕시이다.

[0186] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되는 피리디닐을 들 수 있으며,

[0187] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0188] 상기 R7은 1-4C-알콕시이다.

[0189] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및/또는 R7 및 R8로 치환되는 피리디닐을 들 수 있으며,

[0190] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0191] 상기 R7은 1-4C-알콕시이며,

[0192] 상기 R8은 1-4C-알콕시 또는 염소이다.

[0193] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 치환되는 피리미디닐을 들 수 있으며,

[0194] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0195] 상기 R7은 1-4C-알콕시이며,

[0196] 상기 R8은 1-4C-알콕시이다.

[0197] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6으로 치환되는 피리디닐을 들 수 있으며,

[0198] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시카르보닐 또는 카르복실이다.

[0199] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6으로 치환되는 피리디닐을 들 수 있으며,

[0200] 여기서, 상기 R6은 모르폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이다.

[0201] 세부 실시양태 3b에 따른 더 구체적으로 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 이속사졸-5-일, 1-메틸-이미다졸-2-일, 1-메틸-이미다졸-5-일, 2-(피리딘-3-일)-티아졸-4-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-(메톡시카르보닐)-피리딘-3-일, 5-(메톡시카르보닐)-피리딘-2-일, 2,6-디메톡시피리미딘-4-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일 또는 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일을 들 수 있다.

[0202] 보다 더 상세한 예로서, 세부 실시양태 3b에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 피리디닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐뿐 아니라, 이의 R6- 및/또는 R7- 및/또는 R8-치환 유도체를 포함할 수 있으며,

[0203] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소, 피리딜 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0204] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0205] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0206] 상기 R62는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0207] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0208] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 또는 4N-메틸-피페라진-1-일이거나, 또는

[0209] Het1은 피롤-1-일, 피라졸-1-일, 트리아졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0210] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 옥소 또는 디-1 4C-알킬아미노이며,

[0211] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이다.

[0212] 또한 더 상세한 실시양태로서, 세부 실시양태 3b에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 이속사졸릴, N-(1-4C-알킬)-이미다졸릴, 및 피리딜로 임의로 치환된 티아졸릴을 포함할 수도 있다.

[0213] 또한 더 상세한 실시양태로서, 세부 실시양태 3b에 따른 Har 라디칼은 비제한적으로 각각 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐을 포함할 수도 있으며,

[0214] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소, 피리딜 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0215] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-2C-알킬렌이고,

[0216] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0217] 상기 R62는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0218] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0219] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이거나, 또는

[0220] Het1은 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0221] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 옥소 또는 디-1-4C-알킬아미노이며,

[0222] R8은 할로겐 또는 1-4C-알콕시이다.

[0223] 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수도 있으며,

[0224] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0225] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-2C-알킬렌이고,

[0226] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0227] 상기 R62는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0228] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0229] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이거나, 또는

[0230] Het1은 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이다.

[0231] 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6 및 R7로 치환되는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수 있으며,

[0232] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0233] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0234] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0235] 상기 R62는 1-4C-알킬이고,

[0236] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오 또는 디-1-4C-알킬아미노이거나, 또는

[0237] 상기 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6 및 R8로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수 있으며,

[0238] 여기서, 상기 R6은 -A-N(R61)R62이고,

[0239] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0240] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0241] 상기 R62는 1-4C-알킬이며,

[0242] R8은 할로겐이다.

[0243] 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6 및 R7 및 R8로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수도 있으며,

[0244] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0245] 상기 R7은 1-4C-알콕시 또는 디-1-4C-알킬아미노이며,

[0246] 상기 R8은 할로겐 또는 1-4C-알콕시이다.

[0247] 세부 실시양태 3b에 따른 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 비치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수도 있다.

[0248] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6으로 치환되는 피리디닐을 들 수 있으며,

[0249] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 특히 1-2C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 특히 1-2C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0250] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0251] 상기 R61은 1-4C-알킬, 특히 1-2C-알킬이고,

[0252] 상기 R62는 1-4C-알킬, 특히 1-2C-알킬이다.

[0253] 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6으로 치환된 피리디닐을 들 수 있으며,

[0254] 여기서, 상기 R6은 -A-N(R61)R62이고,

[0255] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-2C-알킬렌, 특히 에틸렌이고,

[0256] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0257] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이다.

[0258] 또한 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6으로 치환된

피리디닐을 들 수 있으며,

[0259] 여기서, 상기 R6은 -A-N(R61)R62이고,

[0260] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0261] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0262] 여기서, 상기 Het1은 피롤-1-일, 트리아졸-1-일, 또는 특히 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이다.

[0263] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6으로 치환된 피리미디닐을 들 수 있으며,

[0264] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0265] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0266] 상기 R61은 1-4C-알킬이며,

[0267] 상기 R62는 1-4C-알킬이다.

[0268] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6 및 R7로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수 있으며,

[0269] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0270] 상기 R7은 1-4C-알콕시이거나, 또는

[0271] 상기 R6은 옥소이고,

[0272] 상기 R7은 1-4C-알킬이거나, 또는

[0273] 상기 R6은 1-4C-알킬티오이고,

[0274] 상기 R7은 1-4C-알킬이거나, 또는

[0275] 상기 R6은 할로겐이고,

[0276] 상기 R7은 1-4C-알킬티오이거나, 또는

[0277] 상기 R6은 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0278] 상기 R7은 1-4C-알콕시이거나, 또는

[0279] 상기 R6은 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0280] 상기 R7은 디-1-4C-알킬아미노이거나; 또는

[0281] 상기 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 R6 및 R8로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐을 들 수 있으며,

[0282] 여기서, 상기 R6은 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0283] 상기 R8은 할로겐이다.

[0284] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및 R7로 치환된 피리디닐을 들 수 있으며,

[0285] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시이고,

[0286] 상기 R7은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시이다.

[0287] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및 R7로 치환된 피리디닐을 들 수 있으며,

[0288] 여기서, 상기 R6은 옥소이고,

[0289] 상기 R7은 1-4C-알킬, 특히 1-2C-알킬이며,

[0290] 예컨대 N-(1-4C-알킬)-피리도닐(예, N-(1-2C-알킬)-피리드-2-오닐)이다.

[0291] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및 R7로 치환된 피리미디닐을 들 수 있으며,

[0292] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시이고,

[0293] 상기 R7은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시이거나, 또는

[0294] 상기 R6은 옥소이고,

[0295] 상기 R7은 1-4C-알킬, 특히 1-2C-알킬이거나, 또는

[0296] 상기 R6은 1-4C-알킬티오, 특히 1-2C-알킬티오이고,

[0297] 상기 R7은 1-4C-알킬, 특히 1-2C-알킬이거나, 또는

[0298] 상기 R6은 할로겐, 특히 염소이고,

[0299] 상기 R7은 1-4C-알킬티오, 특히 1-2C-알킬티오이거나, 또는

[0300] 상기 R6은 디-1-4C-알킬아미노, 특히 디-1-2C-알킬아미노이고,

[0301] 상기 R7은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시이거나, 또는

[0302] 상기 R6은 디-1-4C-알킬아미노, 특히 디-1-2C-알킬아미노이고,

[0303] 상기 R7은 디-1-4C-알킬아미노, 특히 디-1-2C-알킬아미노이거나; 또는

[0304] 상기 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및 R8로 치환된 피리미디닐이며,

[0305] 여기서, 상기 R6은 디-1-4C-알킬아미노, 특히 디-1-2C-알킬아미노이고,

[0306] 상기 R8은 할로겐, 특히 염소이다.

[0307] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 R6 및 R7로 치환된 피리다지닐을 들 수 있고,

[0308] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시이고,

[0309] 상기 R7은 1-4C-알콕시, 특히 1-2C-알콕시이다.

[0310] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 각각 비치환된 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 또는 피라진-2-일을 들 수 있다

[0311] 또한, 세부 실시양태 3b에 따른 더 상세한 예시적인 적절한 Har 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 비치환된 피리미딘-5-일을 들 수 있다.

[0312] Het1은 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 안정한 모노시클릭 3원 내지 7원 완전 포화 또는 불포화 (헤테로방향족) 헤테로시클릭 고리 라디칼을 나타낸다.

[0313] 본 발명에 따른 제1 면(면 1)에서, Het1은 고리 질소 원자 상에서 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 안정한 모노시클릭 3원 내지 7원 완전 포화 헤테로시클릭 고리 라디칼을 나타낸다.

[0314] 본 발명에 따른 제2 면(면 2)에서, Het1은 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 1개 내지 3개의 추가 질소 원자를 포함하는 안정한 모노시클릭 5원 불포화 (헤테로방향족) 고리 라디칼을 나타낸다.

[0315] 면 1에 따라, Het1은 비제한적으로 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피페라지닐 또는 호모피페라지닐을 포함할 수 있다.

[0316] 면 2에 따라, Het1은 비제한적으로 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 포함할 수도

있다.

[0317] 본 발명에 따른 Het1에 대한 추가 예로서, 비제한적으로 상기 면 1에 따른 상술한 예시적인 Het1 라디칼의 R611-치환 유도체, 예컨대 4-N-(R611)-피페라지닐 또는 4-N-(R611)-호모피페라지닐을 들 수 있다.

[0318] 예시적으로, 면 1에 따른 예로서 적절한 Het1 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 모르폴린-4-일 또는 피페리딘-1-일을 들 수 있다.

[0319] 예시적으로, 면 2에 따른 예로서 적절한 Het1 라디칼로는, 예컨대 비제한적으로 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일을 들 수 있다.

[0320] 일반적으로, 달리 언급하지 않는다면, 본원에서 언급되는 헤테로시클릭기는 이의 가능한 모든 이성질체 형태를 뜻한다.

[0321] 본원에서 언급되는 헤테로시클릭기는, 달리 언급하지 않는다면, 특히 이의 모든 위치 이성질체를 뜻하는 것이다. 따라서, 예를 들어, 피리딜 또는 피리디닐이라고 함은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일을 포함하는 것이다.

[0322] 본원에서 언급되는 헤테로시클릭기는, 달리 언급하지 않는다면, 순수 형태로 예컨대 이의 케토/에놀 호변체와 같은 모든 가능한 호변체뿐 아니라 이의 임의의 혼합물을 뜻한다. 따라서, 예를 들어, 피리딘 고리의 2번 위치 또는 4번 위치에서 히드록실기 또는 옥소기로 치환된 피리딘 화합물은 상이한 호변체 형으로, 즉 에놀 및 케토 형으로 존재할 수 있으며, 이는 본 발명에 의해 순수 형태뿐 아니라 이의 임의의 혼합물 모두가 포함된다.

[0323] 본원에서 명시한 바와 같이 임의로 치환된 구성요소는 달리 언급하지 않는다면 모든 가능한 위치에서 치환될 수 있다.

[0324] 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 본원에서 언급되는 헤테로시클릭기는 달리 언급하지 않는다면 임의의 가능한 위치, 예컨대 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자에서 소정의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0325] 달리 언급하지 않는다면, 제4급(quaternizable) 이미노형 고리 질소 원자(-N=)를 포함하는 고리는 상기한 치환기에 의해 상기 이미노형 고리 질소 원자 상에서 4급화되지 않는 것이 바람직할 수 있는데; 이는 케토/에놀 호변체화에 의해 상기 4급화를 피할 수 있는 본 발명에 따른 화합물에는 적용될 수 없다.

[0326] 달리 언급하지 않는다면, 본원에서 언급된 불충분한 원자가를 가진 헤테로시클릭 고리의 임의의 헤테로원자는 원자가를 충족시키기 위해 수소 원자(들)를 가질 것이라 추측된다.

[0327] 임의의 변수가 임의 구성요소에서 1 이상 발생하는 경우, 각각의 정의는 독립적이다.

[0328] 당업자라면 질소 원자를 포함하는 화합물이 N-산화물을 형성할 수 있음은 이해할 것이다. 특히, 이민 질소, 특히 헤테로시클릭 또는 헤테로방향족 이민 질소, 또는 피리딘형 질소(=N-) 원자는 $=N^{+}(O^{-})$-기를 포함하는 N-산화물을 형성하기 위해 N-산화될 수 있다. 따라서, 페닐페난트리딘 백본의 5번 위치에서 이민 질소 원자를, 및 경우에 따라(치환기의 의미에 따라) N-산화물 상태($=N^{+}(O^{-})$-)로 존재하기에 적절한 1 이상의 추가 질소 원자를 포함하는 본 발명에 따른 화합물은 (안정한 N-산화물을 형성하기에 적절한 질소 원자의 수에 따라) 모노 N-산화물, 비스-N-산화물 또는 멀티-N-산화물, 또는 이의 혼합물을 형성할 수 있다.

[0329] 따라서 본 발명에서 사용되는 N-산화물(들)은 모든 가능한, 특히 모든 안정한 N-산화물 형태, 예컨대 모노 N-산화물, 비스-N-산화물 또는 멀티-N-산화물, 또는 임의 혼합비의 이의 혼합물을 포함한다.

[0330] 치환에 따른 화학식 I의 화합물에 대한 가능한 염은 모든 산 부가 염 또는 염기를 가진 모든 염이다. 특히 약학에서 통상 사용되는 무기 및 유기 산 및 염기의 약리학적 허용 염을 제조할 수 있다. 이들은, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 시트르산, D-글루콘산, 벤조산, 2-(4-히드록시벤조일)벤조산, 부티르산, 설포살리실산, 말레산, 라우르산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 옥살산, 타르타르산, 엠본산, 스테아르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산 또는 3-히드록시-2-나프토산과 같이, 특히 산을 가진 수용성 산 부가염 및 수불용성 산 부가염인 것이 적절한데, 이는 일가산인지 또는 다가산인지에 따라, 그리고 어느 염이 바람직한지에 따라, 정량적 등몰비로 또는 상이한 정량적 몰비로 염 제조 시 산을 사용할 수 있다.

[0331] 상기 단락에 있어서, 화학식 I의 화합물의 모든 가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 추가 산으로는, 아디프산, L-아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 4-아세트아미도-벤조산, (+)-캄포르산, (+)-캄포르-10-설폰산,

카프릴산(옥탄산), 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-히드록시-에탄설폰산, 포름산, 갈락타르산, 젠티스산, D-글루코헵톤산, D-글루쿠론산, 글루탐산, 2-옥소-글루타르산, 힙푸르산, 락트산, 말론산, 만델산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 니코틴산, 팔미트산, 팜산(pamoic acid)(엠본산) 및 피로글로탐산을 들 수 있다.

[0332] 한편, 염기를 가진 염도 적절하다. 언급할 수 있는 염기를 가진 염의 예로는, 알칼리 금속(리튬, 나트륨, 칼륨), 또는 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 티탄, 암모늄, 메글루민 또는 구아니디늄 염이 있으며, 여기에서 염기 또한 정량적 등몰비로 또는 상이한 정량적 몰비로 염 제조 시에 사용된다.

[0333] 예를 들어, 산업적 규모로 본 발명에 따른 화합물의 제조 시 공정 생성물로서 처리할 때 처음 수득할 수 있는 약리학적 비허용 염을 당업자에게 공지되어 있는 방법에 따라 약리학적 허용 염으로 전환시킨다.

[0334] 본 발명에 따른 화합물 및 이의 염은, 예컨대 이들이 결정질 형태로 분리되는 경우 다양한 양의 용매를 포함할 수 있다는 것은 당업자에게 알려져 있다. 따라서 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 용매화물, 및 특히 모든 수화물을 포함하고, 또한 화학식 I의 화합물의 염의 모든 용매화물, 및 특히 모든 수화물을 포함한다.

[0335] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물에 대해 생각할 수 있는 모든 순수 형태의 호변체형뿐 아니라 이의 임의의 혼합물을 포함한다. 이와 관련하여, 에놀화할 수 있는 케토기는 개별 화학적 환경에 따라 이의 호변체 에놀형으로 존재할 수 있으며, 이 반대의 경우도 가능하다는 것을 당업자라면 알고 있을 것이다. 케토 및 에놀 작용기는 평형 상태로 서로 바뀔 수 있다는 것은 당업자라면 알고 있을 것이다. 본 발명은 순수 형태로 본 발명에 따른 화합물의 안정한 케토 이성질체 및 안정한 에놀 이성질체 모두를 포함할 뿐 아니라 임의 혼합비의 이의 혼합물도 포함한다.

[0336] 하위-양태(sub-aspect)로 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A1):

[0337] R1은 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0338] R2는 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0339] R3은 수소이고,

[0340] R31은 수소이고;

[0341] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0342] R4는 -O-R41이고,

[0343] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0344] R5는 수소이거나, 또는

[0345] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0346] R4는 수소이고,

[0347] R5는 -O-R51이고,

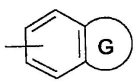
[0348] 여기서, 상기 R51은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이며;

[0349] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0350] Har은 Cyc1이고,

[0351] 여기서, 상기 Cyc1은 하기 화학식 Z의 기이고:

[0352] [화학식 Z]

[0353] 

[0354] 상기 식에서,

[0355] G는 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이고, 여기서, 상기 Cyc1고리 시스템은 벤젠 고리의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합되어 있고,

[0356] 여기서, 상기 R6은 1-2C-알킬 또는 할로겐(예, 불소)이고,

[0357] 상기 R7은 할로겐(예, 불소)이거나; 또는

[0358] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0359] Har은 Cyc2이고,

[0360] 여기서, 상기 Cyc2는 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 완전 방향족 고리 시스템이고, 상기 Cyc2 고리 시스템은 벤젠 고리, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리인 제1 구성요소(구성요소 m), 및 상기 제1 구성요소 m에 융합된, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리인 제2 구성요소(구성요소 n)로 이루어지고,

[0361] 여기서, 상기 Cyc2 고리 시스템은 구성요소 m의 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합되어 있고,

[0362] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0363] 상기 R7은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0364] 상기 R8은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이거나; 또는,

[0365] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0366] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이거나, 또는

[0367] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0368] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-에톡시, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, -A-N(R61)R62 또는 피리딜이고,

[0369] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-2C-알킬렌이고,

[0370] 상기 R61은 수소 또는 1-2C-알킬이고,

[0371] 상기 R62는 수소 또는 1-2C-알킬이거나, 또는

[0372] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0373] 한 면에서,

[0374] Het1은 고리 질소 원자 상에서 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0375] 여기서, 상기 R611은 1-2C-알킬이거나, 또는

[0376] 또다른 면에서,

[0377] Het1은 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 1개 내지 3개의 추가 질소 원자를 포함하는 5원 불포화 모노시클릭 헤테로아릴 라디칼이고,

[0378] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시-에톡시 또는 1-4C-알콕시이고,

[0379] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이다.

[0380] 하위-양태로 특히 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A2):

[0381] R1은 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0382] R2는 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0383] R3은 수소이고,

[0384] R31은 수소이고;

[0385] R4는 -O-R41이고,

[0386] 여기서, 상기 R41은 1-4C-알킬카르보닐 또는 수소이고,

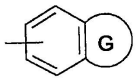
[0387] R5는 수소이고;

[0388] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0389] Har은 Cyc1이고,

[0390] 여기서, 상기 Cyc1은 하기 화학식 Z의 기이고:

[0391] [화학식 Z]

[0392] 

[0393] 상기 식에서,

[0394] G는 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이고, 여기서, 상기 Cyc1 고리 시스템은 벤젠 고리의 임의의 치환 가능한 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합되어 있고,

[0395] 여기서, 상기 R6은 할로겐(예, 불소)이고,

[0396] 상기 R7은 할로겐(예, 불소)이거나; 또는

[0397] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0398] Har은 Cyc2이고,

[0399] 여기서, 상기 Cyc2는 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 완전 방향족 고리 시스템이고, 상기 Cyc2 고리 시스템은 벤젠 또는 피리딘 고리인 제1 구성요소(구성요소 m), 및 상기 제1 구성요소 m에 융합된, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리인 제2 구성요소(구성요소 n)로 이루어지고,

[0400] 여기서, 상기 Cyc2 고리 시스템은 구성요소 m의 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합되어 있고,

[0401] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0402] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0403] 상기 R8은 1-4C-알킬이거나; 또는,

[0404] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0405] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼(예, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라지닐)이고,

[0406] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0407] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0408] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0409] 한 면에서,

[0410] Het1은 고리 질소 원자 상에서 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼(예, 피페리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일)이고,

[0411] 여기서, 상기 R611은 1-2C-알킬이거나, 또는,

[0412] 또다른 면에서,

[0413] Het1은 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 1개 내지 3개의 추가 질소 원자를 포함하는 5원 불포화 모노시클릭 헤테로아릴 라디칼(예, 이미다졸-1-일 또는 피라졸-1-일)이고,

[0414] R7은 1-4C-알콕시이고,

[0415] R8은 할로겐 또는 1-4C-알콕시이거나; 또는

[0416] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼(예, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴 또는 티아졸릴)이고,

[0417] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 피리딜이고,

[0418] R7은 1-4C-알킬이다.

[0419] 특히, 하위-양태로 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A3):

[0420] R1은 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0421] R2는 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0422] R3은 수소이고,

[0423] R31은 수소이고;

[0424] R4는 -O-R41이고,

[0425] 여기서, 상기 R41은 1-4C-알킬카르보닐(예, 아세틸)이거나, 또는 특히 수소이고,

[0426] R5는 수소이고;

[0427] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0428] Har은 Cyc1이고,

[0429] 여기서, 상기 Cyc1은 디히드로벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,3]디옥솔릴 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴이거나; 또는,

[0430] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0431] Har은 Cyc2이고,

[0432] 여기서, 상기 Cyc2는 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 퀴놀리닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아졸릴, 1-(1-4C-알킬)-1H-벤조트리아졸릴 또는 1-(1-4C-알킬)-1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐이고,

[0433] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0434] 상기 R7은 1-4C-알콕시이거나; 또는,

[0435] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0436] Har은 R6으로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이속사졸릴, 1-(1-4C-알킬)-1H-이미다졸릴 또는 티아졸릴이고,

[0437] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 피리딜이거나, 또는

[0438] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 치환되고, 피리미디닐이고,

[0439] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0440] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0441] 상기 R8은 1-4C-알콕시이거나, 또는

[0442] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 치환되고, 피리디닐이고,

[0443] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시 또는 1-4C-알콕시카르보닐이고,

[0444] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0445] 상기 R8은 1-4C-알콕시 또는 할로겐이거나, 또는

[0446] Har은 R6으로 치환되고, 피리디닐이고,

[0447] 여기서, 상기 R6은 모르폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이다.

[0448] 하위-양태로 특히 더 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A4):

[0449] R1은 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0450] R2는 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0451] R3은 수소이고,

[0452] R31은 수소이고;

[0453] R4는 -O-R41이고,

[0454] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0455] R5는 수소이고;

[0456] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0457] Har은 Cyc1이고,

[0458] 여기서, 상기 Cyc1은 디히드로벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,3]디옥솔릴 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴, 예컨대 디히드로벤조[1,4]디옥신-6-일, 벤조[1,3]디옥솔-5-일 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일이거나; 또는,

[0459] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0460] Har은 Cyc2이고,

[0461] 여기서, 상기 Cyc2는 퀴놀리닐, 벤조푸라자닐 또는 벤조티아졸릴, 예컨대 퀴놀린-6-일, 벤조푸라잔-5-일 또는 벤조티아졸-6-일이거나, 또는

[0462] 상기 Cyc2는 1-(1-4C-알킬)-1H-벤조트리아졸릴 또는 1-(1-4C-알킬)-4-메톡시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐, 예컨대 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일 또는 4-메톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일이거나; 또는,

[0463] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0464] Har은 피리디닐, 피리미디닐, 이속사졸릴, 1-(1-4C-알킬)-1H-이미다졸릴, 메틸-피라지닐 또는 피리딜-티아졸릴, 예컨대 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 이속사졸-5-일, 1-메틸-

이미다졸-2-일, 1-메틸-이미다졸-5-일 또는 2-(피리딘-3-일)-티아졸-4-일이거나, 또는

[0465] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 치환되고, 피리미디닐이며,

[0466] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0467] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0468] 상기 R8은 1-4C-알콕시이며,

[0469] 예컨대 2,6-디메톡시피리미딘-4-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일 또는 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일이거나, 또는

[0470] Har은 R6으로 치환되고, 피리디닐이고,

[0471] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시카르보닐이며,

[0472] 예컨대 6-(메톡시카르보닐)-피리딘-3-일 또는 5-(메톡시카르보닐)-피리딘-2-일이거나, 또는

[0473] Har은 R6으로 치환되고, 피리디닐이고,

[0474] 여기서, 상기 R6은 모르폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이며,

[0475] 예컨대 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일 또는 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일이거나, 또는

[0476] Har은 R6 및/또는 R7로 치환되고, 피리디닐이고,

[0477] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0478] 상기 R7은 1-4C-알콕시이며,

[0479] 예컨대 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일 또는 2-메톡시-피리딘-3-일이거나, 또는

[0480] Har은 R6 및 R7 및 R8로 치환되고, 피리디닐이고,

[0481] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시이고,

[0482] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0483] R8은 염소이며,

[0484] 예컨대 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일이다.

[0485] 또한, 하위-양태로 더 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A1'):

[0486] R1은 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0487] R2는 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0488] R3은 수소이고,

[0489] R31은 수소이고;

[0490] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0491] R4는 -O-R41이고,

[0492] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0493] R5는 수소이거나, 또는,

[0494] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0495] R4는 수소이고,

[0496] R5는 -O-R51,

[0497] 여기서, 상기 R51은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고;

[0498] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0499] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 헤테로원자가 없는 벤젠 고리, 및 산소, 질소 및 황 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자가 있는 다른 고리를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이고, 여기서, 상기 Har 고리 시스템은 벤젠 고리의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합되어 있고,

[0500] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 할로겐이고,

[0501] 상기 R7은 할로겐이거나; 또는

[0502] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0503] Har은 Cyc2이고,

[0504] 여기서, 상기 Cyc2는 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 완전 방향족 고리 시스템이고, 상기 Cyc2 고리 시스템은 벤젠 또는 피리딘 고리인 제1 구성요소(구성요소 m), 및 상기 제1 구성요소 m에 융합된, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리인 제2 구성요소(구성요소 n)로 이루어지고, 여기서, 상기 Cyc2 고리 시스템은 구성요소 m의 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합되어 있고,

[0505] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0506] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0507] 상기 R8은 1-4C-알킬이거나; 또는,

[0508] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0509] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이거나, 또는

[0510] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0511] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소, -A-N(R61)R62 또는 피리딜이고,

[0512] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0513] 상기 R61은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0514] 상기 R62는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0515] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0516] 한 면에서,

[0517] Het1은 고리 질소 원자 상에서 R611으로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0518] 여기서, 상기 R611은 1-4C-알킬이거나, 또는,

[0519] 또다른 면에서,

[0520] Het1은 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 1개 내지 3개의 추가 질소 원자를 포함하는 5원 불포화 모노시클릭 헤테로아릴 라디칼이고,

[0521] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 히드록실, 옥소, 아미노, 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0522] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이다.

[0523] 또한 하위-양태로 특히 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A2'):

[0524] R1은 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0525] R2는 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0526] R3은 수소이고,

[0527] R31은 수소이고;

[0528] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0529] R4는 -O-R41이고,

[0530] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0531] R5는 수소이거나, 또는,

[0532] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0533] R4는 수소이고,

[0534] R5는 -O-R51,

[0535] 여기서, 상기 R51은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고;

[0536] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0537] Har은 Cyc1이고,

[0538] 여기서, 상기 Cyc1은 이의 벤젠 고리 상에서 할로겐으로 임의로 치환되고, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 3,4-디히드로벤조[1,4]옥사지닐, 1-메틸-인돌리닐, 2-메틸-이소인돌리닐, 1-메틸-테트라히드로퀴놀리닐, 2-메틸-테트라히드로이소퀴놀리닐, 4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조티오페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 크로메닐 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴이고, 여기서, 상기 Cyc1 고리 시스템은 벤젠 고리의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합하거나; 또는

[0539] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0540] Har은 Cyc2이고,

[0541] 여기서, 상기 Cyc2는 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 각각 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 완전 방향족 고리 시스템이고, 상기 Cyc2 고리 시스템은 벤젠 또는 피리딘 고리인 제1 구성요소(구성요소 m), 및 상기 제1 구성요소 m에 융합된, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리인 제2 구성요소(구성요소 n)로 이루어지며, 여기서, 상기 Cyc2 고리 시스템은 구성요소 m의 임의의 치환가능한 고리 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합되어 있고,

[0542] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0543] 상기 R7은 1-4C-알콕시이고,

[0544] 상기 R8은 1-4C-알킬이거나; 또는,

[0545] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0546] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이고,

[0547] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실,

히드록실, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0548] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0549] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0550] 상기 R62는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0551] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0552] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 또는 4N-메틸-피페라진-1-일이거나, 또는

[0553] Het1은 피롤-1-일, 피라졸-1-일, 트리아졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0554] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 옥소 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0555] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이거나; 또는

[0556] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0557] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0558] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 피리딜이고,

[0559] R7은 1-4C-알킬이다.

[0560] 또한 하위-양태로 특히 더 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A3'):

[0561] R1 및 R2 중 하나는 메톡시 또는 에톡시이고, 다른 하나는 메톡시, 에톡시, 2,2-디플루오로에톡시 또는 디플루오로메톡시이고,

[0562] R3은 수소이고,

[0563] R31은 수소이고;

[0564] R4는 -O-R41이고,

[0565] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0566] R5는 수소이고,

[0567] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0568] Har은 Cyc1이고,

[0569] 여기서, 상기 Cyc1은 이의 벤젠 고리 상에서 염소로 임의로 치환되고, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 또는 3,4-디히드로벤조[1,4]옥사지닐, 1-메틸-인돌리닐, 2-메틸-이소인돌리닐, 1-메틸-테트라히드로퀴놀리닐, 2-메틸-테트라히드로이소퀴놀리닐 또는 4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사지닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조티오페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 크로마닐, 크로메닐 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴이고, 여기서, 상기 Cyc1 고리 시스템은 벤젠 고리의 임의의 치환가능한 탄소 원자를 통해 모 분자기에 결합하거나; 또는

[0570] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0571] Har은 Cyc2이고,

[0572] 여기서, 상기 Cyc2는 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 피라졸로피리디닐 또는 1-메틸-피라졸로피리디닐이며, 여기서, 이들 라디칼은 피리딘 고리를 통해 모 분자기에 결합할 수 있거나, 또는

[0573] 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 1-메틸-벤즈이미다졸릴, 1-메틸-인다졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 1H-메틸-벤조트리아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 또는 신노리닐이고, 여기서, 이들 라디칼은 벤젠 고리를 통해 모 분자기에 결합할 수 있으며,

[0574] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0575] 상기 R7은 1-4C-알콕시이거나; 또는

[0576] 본 발명의 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0577] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이고,

[0578] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0579] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0580] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0581] 상기 R62는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0582] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0583] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 또는 4N-메틸-피페라진-1-일이거나, 또는

[0584] Het1은 피롤-1-일, 피라졸-1-일, 트리아졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0585] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 옥소 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0586] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이거나; 또는

[0587] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0588] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0589] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 피리딜이고,

[0590] 상기 R7은 1-4C-알킬이다.

[0591] 또한 하위-양태로 특히 더 언급할 만한 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A4'):

[0592] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[0593] R2는 메톡시, 에톡시, 2,2-디플루오로에톡시 또는 디플루오로메톡시이고,

[0594] R3은 수소이고,

[0595] R31은 수소이고;

[0596] R4는 -O-R41이고,

[0597] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 아세틸이고,

[0598] R5는 수소이고,

[0599] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0600] Har은 Cyc1이고,

[0601] 여기서, 상기 Cyc1은 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일, 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일 또는 5-클로로-4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사진-7-일이거나; 또는,

[0602] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0603] Har은 Cyc2이고,

[0604] 여기서, 상기 Cyc2는 퀴놀린-6-일, 벤조푸라잔-5-일, 벤조티아졸-6-일, 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일 또는 4-메

톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 벤조[1,2,3]티아디아졸-5-일 또는 퀴녹살린-5-일이거나; 또는,

[0605] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0606] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이고,

[0607] 여기서, 상기 R6은 염소, 메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 메톡시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0608] 여기서, 상기 A는 결합 또는 에틸렌이고,

[0609] 상기 R61은 메틸이고,

[0610] 상기 R62는 메틸이거나, 또는

[0611] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0612] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이거나, 또는

[0613] Het1은 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0614] R7은 메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸티오 또는 디메틸아미노이고,

[0615] R8은 염소 또는 메톡시이거나; 또는

[0616] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0617] Har은 이속사졸릴, 1-메틸이미다졸릴 또는 피리딜-티아졸릴이다.

[0618] 특히 하위-양태로 언급할 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A5):

[0619] R1은 메톡시이고,

[0620] R2는 메톡시, 에톡시, 2,2-디플루오로에톡시 또는 디플루오로메톡시이고,

[0621] R3은 수소이고,

[0622] R31은 수소이고;

[0623] R4는 -O-R41이고,

[0624] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 아세틸이고,

[0625] R5는 수소이고,

[0626] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0627] Har은 Cyc1이고,

[0628] 여기서, 상기 Cyc1은 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일, 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일 또는 5-클로로-4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사진-7-일이거나; 또는,

[0629] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0630] Har은 Cyc2이고,

[0631] 여기서, 상기 Cyc2는 퀴놀린-6-일, 벤조푸라잔-5-일, 벤조티아졸-6-일, 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일 또는 4-메톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 벤조[1,2,3]티아디아졸-5-일 또는 퀴녹살린-5-일이거나; 또는,

[0632] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0633] Har은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-메톡시카르보닐-피리딘-3-일, 3-메톡시카르보닐-피리딘-

2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메틸설파닐-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-3-일, 6-카르복시-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 6-[2-(피롤리딘-1-일)-에틸]-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일, 4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일, 4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 5-클로로-2,6-비스디메틸아미노-피리미딘-4-일 또는 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일이거나; 또는,

[0634] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0635] Har은 이속사졸-5-일, 1-메틸이미다졸-2-일, 1-메틸이미다졸-5-일 또는 2-(피리딘-3-일)-티아졸-4-일이다.

[0636] 특히 더 하위-양태로 언급할 양태 A에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 A6):

[0637] R1은 메톡시이고,

[0638] R2는 에톡시, 2,2-디플루오로에톡시 또는 디플루오로메톡시이고,

[0639] R3은 수소이고,

[0640] R31은 수소이고;

[0641] R4는 -O-R41이고,

[0642] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0643] R5는 수소이고,

[0644] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0645] Har은 Cyc1이고,

[0646] 여기서, 상기 Cyc1은 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일, 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일 또는 5-클로로-4-메틸-3,4-디히드로벤조[1,4]옥사진-7-일이거나; 또는,

[0647] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0648] Har은 Cyc2이고,

[0649] 여기서, 상기 Cyc2는 퀴놀린-6-일, 벤조푸라잔-5-일, 벤조티아졸-6-일, 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일 또는 4-메톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 벤조[1,2,3]티아디아졸-5-일 또는 퀴녹살린-5-일이거나; 또는,

[0650] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0651] Har은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-메톡시카르보닐-피리딘-3-일, 3-메톡시카르보닐-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메틸설파닐-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-3-일, 6-카르복시-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 6-[2-(피롤리딘-1-일)-에틸]-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일, 4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일, 4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 5-클로로-2,6-비스디메틸아미노-피리미딘-4-일 또는 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일이거나; 또는,

[0652] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0653] Har은 이속사졸-5-일, 1-메틸이미다졸-2-일, 1-메틸이미다졸-5-일 또는 2-(피리딘-3-일)-티아졸-4-일이다.

[0654] 하위-양태로 더 언급할 만한 양태 B에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 B1):

[0655] R1은 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0656] R2는 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0657] R3은 수소이고,

[0658] R31은 수소이고,

[0659] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0660] R4는 -O-R41이고,

[0661] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0662] R5는 수소이거나, 또는

[0663] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0664] R4는 수소이고,

[0665] R5는 -O-R51이고,

[0666] 여기서, 상기 R51은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0667] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고,

[0668] 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원 벤조융합된 비시클릭 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이거나, 또는

[0669] 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이거나, 또는

[0670] 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0671] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, -A-N(R61)R62, 피리딜, 또는 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-4C-알킬이고,

[0672] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0673] 상기 R61은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0674] 상기 R62는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0675] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0676] 한 면에서,

[0677] 상기 Het1은 고리 질소 원자 상에서 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0678] 여기서, 상기 R611은 1-4C-알킬이거나, 또는

[0679] 또다른 면에서,

[0680] 상기 Het1은 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 1개 내지 3개의 추가 질소 원자를 포함하는 5원 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0681] R7은 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 아미노 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0682] R8은 할로겐이다.

[0683] 하위-양태로 특히 언급할 만한 양태 B에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 B2):

[0684] R1은 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0685] R2는 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0686] R3은 수소이고,

[0687] R31은 수소이고,

[0688] R4는 -O-R41이고,

[0689] 여기서, 상기 R41은 1-4C-알킬카르보닐, 또는 특히 본 발명에 따른 개별 실시양태에서 수소이고,

[0690] R5는 수소이고,

[0691] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0692] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원 벤조융합된 비시클릭 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0693] 여기서, 상기 R6은 1-2C-알킬 또는 할로겐이고,

[0694] 상기 R7은 할로겐이거나; 또는,

[0695] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0696] Har은 R6으로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0697] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬이거나; 또는,

[0698] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0699] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0700] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-에톡시, 1-2C-알킬티오, 시아노, 1-2C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, -A-N(R61)R62, 피리딜, 또는 완전히 또는 부분 불소-치환된 1-2C-알킬이고,

[0701] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-2C-알킬렌이고,

[0702] 상기 R61은 수소 또는 1-2C-알킬이고,

[0703] 상기 R62는 수소 또는 1-2C-알킬이거나, 또는

[0704] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0705] 한 면에서,

[0706] Het1은 고리 질소 원자 상에서 R611로 임의로 치환되고, 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0707] 여기서, 상기 R611은 1-2C-알킬이거나, 또는

[0708] 다른 면에서,

[0709] Het1은 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 1개 또는 2개의 추가 질소 원자를 포함하는 5원 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0710] R7은 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-에톡시, 1-2C-알킬티오, 히드록실, 아미노, 또는 모노- 또는 디-1-2C-알킬아미노이고,

[0711] R8은 할로겐이다.

[0712] 하위 양태로 특허 더 언급할 만한 양태 B에 따른 화학식 I 의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 B3):

[0713] R1은 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0714] R2는 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0715] R3은 수소이고,

[0716] R31은 수소이고,

[0717] R4는 -O-R41이고,

[0718] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0719] R5는 수소이고,

[0720] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0721] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원 벤조융합된 비시클릭 부분 포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0722] 여기서, 상기 R6은 1-2C-알킬 또는 할로겐이고,

[0723] 상기 R7은 할로겐이거나; 또는,

[0724] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0725] Har은 R6으로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원의 융합된 비시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0726] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬이거나; 또는,

[0727] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0728] Har은 R6으로 임의로 치환되고, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0729] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 피리딜이거나, 또는

[0730] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이고,

[0731] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, 1-2C-알콕시-에톡시 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0732] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0733] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0734] 한 면에서,

[0735] Het1은 고리 질소 원자 상에서 R611로 임의로 치환되고, R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라

산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0736] 여기서, 상기 R611은 1-2C-알킬이거나, 또는

[0737] 다른 면에서,

[0738] Het1은 R61과 R62에 결합되어 있는 질소 원자, 및 경우에 따라 1개 또는 2개의 추가 질소 원자를 포함하는 5원 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 라디칼이고,

[0739] R7은 1-4C-알콕시 또는 1-2C-알콕시-에톡시이다.

[0740] 하위-양태로 특히 더 언급할 만한 양태 B에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 이의 N-산화물 및 이들 화합물의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 B4):

[0741] R1은 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0742] R2는 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0743] R3은 수소이고,

[0744] R31은 수소이고,

[0745] R4는 -O-R41이고,

[0746] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0747] R5는 수소이고,

[0748] 본 발명에 따른 한 실시양태적 상세사항에서,

[0749] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 벤조[1,4]디옥사닐 또는 벤조[1,3]디옥솔릴이고,

[0750] 여기서, 상기 R6은 불소이고,

[0751] 상기 R7은 불소이거나; 또는,

[0752] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0753] Har은 퀴놀리닐, 벤조푸라자닐 또는 벤조티아졸릴이거나; 또는,

[0754] 본 발명에 따른 또다른 실시양태적 상세사항에서,

[0755] Har은 R6 및/또는 R7로 임의로 치환되고, 피리디닐이며,

[0756] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알콕시, -A-N(R61)R62이고,

[0757] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0758] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0759] 여기서, 상기 Het1은 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, N-(R611)-피페라지닐 또는 4-N-(R611)-호모피페라지닐이고,

[0760] 여기서, 상기 R611은 1-2C-알킬이고,

[0761] R7은 1-4C-알콕시이거나, 또는

[0762] Har은 R6으로 임의로 치환되고, 이속사졸릴, 이미다졸릴 또는 티아졸릴이고,

[0763] 여기서, 상기 R6은 1-4C-알킬 또는 피리딜이다.

[0764] 하위-양태로 더 언급할 만한 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 상기 화합물과 거울상이성질체의 염, N-산화물 및 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C1):

[0765] R1은 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0766] R2는 1-2C-알콕시, 3-5C-시클로알콕시, 3-5C-시클로알킬메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로

불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0767] R3은 수소이고,

[0768] R31은 수소이고,

[0769] 본 발명에 따른 제1 실시양태(실시양태 a)에서,

[0770] R4는 -O-R41이고,

[0771] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0772] R5는 수소이거나, 또는,

[0773] 본 발명에 따른 제2 실시양태(실시양태 b)에서,

[0774] R4는 수소이고,

[0775] R5는 -O-R51이고,

[0776] 여기서, 상기 R51은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0777] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이고,

[0778] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 시아노, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0779] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0780] 상기 R61은 수소 또는 1-4C-알킬이고,

[0781] 상기 R62는 수소 또는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0782] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0783] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 또는 4N-(1-4C-알킬)-피페라진-1-일이거나, 또는

[0784] 상기 Het1은 피롤-1-일, 피라졸-1-일, 트리아졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0785] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시-2-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 설파닐, 히드록실, 옥소, 아미노 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0786] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이다.

[0787] 하위-양태로 특히 언급할 만한 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C2):

[0788] R1은 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0789] R2는 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고,

[0790] R3은 수소이고,

[0791] R31은 수소이고,

[0792] R4는 -O-R41이고,

[0793] 여기서, 상기 R41은 수소 또는 1-4C-알킬카르보닐이고,

[0794] R5는 수소이고,

[0795] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이고,

[0796] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실,

히드록실, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0797] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-4C-알킬렌이고,

[0798] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0799] 상기 R62는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0800] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0801] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페라진-1-일 또는 4N-메틸-피페라진-1-일이거나, 또는

[0802] Het1은 피롤-1-일, 피라졸-1-일, 트리아졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0803] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 옥소 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0804] R8은 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이다.

[0805] 하위-양태로 특히 더 언급할 만한 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C3):

[0806] R1 및 R2 중 하나는 메톡시 또는 에톡시이고, 다른 하나는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0807] R3은 수소이고,

[0808] R31은 수소이고,

[0809] R4는 -O-R41이고,

[0810] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0811] R5는 수소이고,

[0812] Har은 R6 및/또는 R7 및/또는 R8로 임의로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이고,

[0813] 여기서, 상기 R6은 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시카르보닐, 카르복실, 히드록실, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0814] 여기서, 상기 A는 결합 또는 1-2C-알킬렌이고,

[0815] 상기 R61은 1-4C-알킬이고,

[0816] 상기 R62는 1-4C-알킬이거나, 또는

[0817] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0818] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이거나, 또는

[0819] Het1은 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이고,

[0820] R7은 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬티오, 히드록실, 옥소 또는 디-1-4C-알킬아미노이고,

[0821] R8은 할로겐 또는 1-4C-알콕시이다.

[0822] 하위-양태로 특히 더 언급할 만한 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C4):

[0823] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[0824] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0825] R3은 수소이고,

[0826] R31은 수소이고,

[0827] R4는 -O-R41이고,

[0828] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0829] R5는 수소이고,

[0830] Har은 R6으로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이며,

[0831] 여기서, 상기 R6은 메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 메톡시카르보닐, 카르복실, 히드록실 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0832] 여기서, 상기 A는 결합, 메틸렌 또는 에틸렌이고,

[0833] 상기 R61은 메틸이고,

[0834] 상기 R62는 메틸이거나, 또는

[0835] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0836] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이거나, 또는

[0837] Het1은 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이다.

[0838] 본 발명의 하위-양태 C4에 따른 화학식 I의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0839] R1은 메톡시이고,

[0840] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0841] R3은 수소이고,

[0842] R31은 수소이고,

[0843] R4는 -O-R41이고,

[0844] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0845] R5는 수소이고,

[0846] Har은 R6으로 치환되고, 피리디닐이며,

[0847] 여기서, 상기 R6은 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 메톡시카르보닐, 히드록실, 카르복실 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0848] 여기서, 상기 A는 결합 또는 에틸렌이고,

[0849] 상기 R61은 메틸이고,

[0850] 상기 R62는 메틸이거나, 또는

[0851] 상기 R61과 R62는 함께, 그리고 상기 R61과 R62가 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 헤테로시클릭 고리 Het1을 형성하고,

[0852] 여기서, 상기 Het1은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이거나, 또는

[0853] 상기 Het1은 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일이다.

[0854] 본 발명의 하위-양태 C4에 따른 화학식 I의 다른 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0855] R1은 메톡시이고,

[0856] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0857] R3은 수소이고,

[0858] R31은 수소이고,

[0859] R4는 -O-R41이고,

[0860] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0861] R5는 수소이고,

[0862] Har은 R6으로 치환되고, 피리미디닐이며,

[0863] 여기서, 상기 R6은 메톡시, 에톡시, 메틸티오 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0864] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0865] 상기 R61은 메틸이고,

[0866] 상기 R62는 메틸이다.

[0867] 본 발명의 하위-양태 C4에 따른 화학식 Ⅰ의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0868] R1은 메톡시이고,

[0869] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0870] R3은 수소이고,

[0871] R31은 수소이고,

[0872] R4는 -O-R41이고,

[0873] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0874] R5는 수소이고,

[0875] Har은 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-메톡시카르보닐-피리딘-3-일, 3-메톡시카르보닐-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메틸설파닐-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-3-일, 6-카르복시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 5-메틸-피라진-2-일 또는 6-[2-(피롤리딘-1-일)-에틸]-피리딘-3-일이다.

[0876] 강조하고자 하는 본 발명의 하위-양태 C4에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0877] R1은 메톡시이고,

[0878] R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0879] R3은 수소이고,

[0880] R31은 수소이고,

[0881] R4는 -O-R41이고,

[0882] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0883] R5는 수소이고,

[0884] Har은 메톡시-피리미디닐, 메틸티오-피리미디닐, 디메틸아미노-피리미디닐 또는 이미다졸-1-일-피리디닐이다.

[0885] 더 강조하고자 하는 본 발명의 양태 C4에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0886] R1은 메톡시이고,

[0887] R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0888] R3은 수소이고,

[0889] R31은 수소이고,

[0890] R4는 -O-R41이고,

[0891] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0892] R5는 수소이고,

[0893] Har은 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일 또는 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일이다.

[0894] 또한, 하위-양태에서 특히 더 언급할 만한 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C5):

[0895] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[0896] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0897] R3은 수소이고,

[0898] R31은 수소이고,

[0899] R4는 -O-R41이고,

[0900] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0901] R5는 수소이고,

[0902] Har은 R6 및 R7로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이며,

[0903] 여기서, 상기 R6은 염소, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 옥소 또는 -A-N(R61)R62이고,

[0904] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0905] 상기 R61은 메틸이고,

[0906] 상기 R62는 메틸이고,

[0907] R7은 메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸티오 또는 디메틸아미노이거나, 또는

[0908] Har은 R6 및 R8로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이며

[0909] 여기서, 상기 R6은 -A-N(R61)R62이고,

[0910] 여기서, 상기 A는 결합이고,

[0911] 상기 R61은 메틸이고,

[0912] 상기 R62는 메틸이며,

[0913] R8은 염소이다.

[0914] 특히 본 발명의 하위-양태 C5에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0915] R1은 메톡시이고,

[0916] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0917] R3은 수소이고,

[0918] R31은 수소이고,

[0919] R4는 -O-R41이고,

[0920] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0921] R5는 수소이고,

[0922] Har은 R6 및 R7로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 또는 피라지닐 라디칼이며,

[0923] 여기서, 상기 R6은 메톡시 또는 에톡시이고,

[0924] 상기 R7은 메톡시 또는 에톡시이거나, 또는

[0925] 상기 R6은 옥소이고,

[0926] 상기 R7은 메틸이거나, 또는

[0927] 상기 R6은 메틸티오이고,

[0928] 상기 R7은 메틸이거나, 또는

[0929] 상기 R6은 염소이고,

[0930] 상기 R7은 메틸티오이거나, 또는

[0931] 상기 R6은 디메틸아미노이고,

[0932] 상기 R7은 메톡시 또는 에톡시이거나, 또는

[0933] 상기 R6은 디메틸아미노이고,

[0934] 상기 R7은 디메틸아미노이거나, 또는

[0935] Har은 R6 및 R8로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 또는 피라지닐 라디칼이며,

[0936] 여기서, 상기 R6은 디메틸아미노이고,

[0937] 상기 R8은 염소이다.

[0938] 또한, 본 발명의 하위-양태 C5에 따른 화학식 I 의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0939] R1은 메톡시이고,

[0940] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0941] R3은 수소이고,

[0942] R31은 수소이고,

[0943] R4는 -O-R41이고,

[0944] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0945] R5는 수소이고,

[0946] Har은 R6 및 R7로 치환되고, 피리디닐이며,

[0947] 여기서, 상기 R6은 메톡시 또는 에톡시이고,

[0948] 상기 R7은 메톡시 또는 에톡시이거나, 또는

[0949] 상기 R6은 옥소이고,

[0950] 상기 R7은 메틸이다.

[0951] 또한, 본 발명의 하위-양태 C5에 따른 화학식 I 의 다른 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0952] R1은 메톡시이고,

[0953] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0954] R3은 수소이고,

[0955] R31은 수소이고,

[0956] R4는 -O-R41이고,

[0957] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0958] R5는 수소이고,

[0959] Har은 R6 및 R7로 치환되고, 피리미디닐이며,

[0960] 여기서, 상기 R6은 메톡시 또는 에톡시이고,

[0961] 상기 R7은 메톡시 또는 에톡시이거나, 또는

[0962] 상기 R6은 옥소이고,

[0963] 상기 R7은 메틸이거나, 또는

[0964] 상기 R6은 메틸티오이고,

[0965] 상기 R7은 메틸이거나, 또는

[0966] 상기 R6은 염소이고,

[0967] 상기 R7은 메틸티오이거나, 또는

[0968] 상기 R6은 디메틸아미노이고,

[0969] 상기 R7은 메톡시 또는 에톡시이거나, 또는

[0970] Har은 R6 및 R8로 치환되고, 피리미디닐이며,

[0971] 여기서, 상기 R6은 디메틸아미노이고,

[0972] 상기 R8은 염소이다.

[0973] 또한, 본 발명의 하위-양태 C5에 따른 화학식 I 의 다른 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0974] R1은 메톡시이고,

[0975] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0976] R3은 수소이고,

[0977] R31은 수소이고,

[0978] R4는 -O-R41이고,

[0979] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0980] R5는 수소이고,

[0981] Har은 R6 및 R7로 치환되고, 피리다지닐이며,

[0982] 여기서, 상기 R6은 메톡시 또는 에톡시이고,

[0983] 상기 R7은 메톡시 또는 에톡시이다.

[0984] 또한, 본 발명의 하위-양태 C5에 따른 화학식 I 의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0985] R1은 메톡시이고,

[0986] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0987] R3은 수소이고,

[0988] R31은 수소이고,

[0989] R4는 -O-R41이고,

[0990] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[0991] R5는 수소이고,

[0992] Har은 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일, 4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일 또는 3,6-디메톡시-피리다진-4-일이다.

[0993] 강조하고자 하는 본 발명의 하위-양태 C5에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[0994] R1은 메톡시이고,

[0995] R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[0996] R3은 수소이고,

[0997] R31은 수소이고,

[0998] R4는 -O-R41이고,

[0999] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1000] R5는 수소이고,

[1001] Har은 디메톡시피리미디닐, 디메톡시피리디닐, 디메톡시피리다지닐, N-메틸피리도닐, N-메틸피리미도닐 또는 메톡시-디메틸아미노-피리미디닐이다.

[1002] 강조하고자 하는 본 발명의 하위-양태 C5에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[1003] R1은 메톡시이고,

[1004] R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1005] R3은 수소이고,

[1006] R31은 수소이고,

[1007] R4는 -O-R41이고,

[1008] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1009] R5는 수소이고,

[1010] Har은 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일 또는 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일이다.

[1011] 또한, 하위-양태에서 특히 더 언급할 만한 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[1012] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[1013] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1014] R3은 수소이고,

[1015] R31은 수소이고,

[1016] R4는 -O-R41이고,

[1017] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1018] R5는 수소이고,

[1019] Har은 R6 및 R7 및 R8로 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이며,

[1020] 여기서, 상기 R6은 메톡시 또는 디메틸아미노이고,

[1021] 상기 R7은 메톡시 또는 디메틸아미노이며,

[1022] 상기 R8은 염소 또는 메톡시이다.

[1023] 본 발명의 하위-양태 C6에 따른 화학식 Ⅰ의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[1024] R1은 메톡시이고,

[1025] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1026] R3은 수소이고,

[1027] R31은 수소이고,

[1028] R4는 -O-R41이고,

[1029] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1030] R5는 수소이고,

[1031] Har은 R6 및 R7 및 R8로 치환되고, 피리디닐이며,

[1032] 여기서, 상기 R6은 메톡시이고,

[1033] 상기 R7은 메톡시이고,

[1034] 상기 R8은 염소이거나, 또는

[1035] Har은 R6 및 R7 및 R8로 치환되고, 피리미디닐이며,

[1036] 여기서, 상기 R6은 메톡시이고,

[1037] 상기 R7은 메톡시이고,

[1038] 상기 R8은 메톡시이거나, 또는

[1039] Har은 R6 및 R7 및 R8로 치환되고, 피리미디닐이며,

[1040] 여기서, 상기 R6은 디메틸아미노이고,

[1041] 상기 R7은 디메틸아미노이며,

[1042] 상기 R8은 염소이다.

[1043] 또한, 본 발명의 하위-양태 C6에 따른 화학식 Ⅰ의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[1044] R1은 메톡시이고,

[1045] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1046] R3은 수소이고,

[1047] R31은 수소이고,

[1048] R4는 -O-R41이고,

[1049] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1050] R5는 수소이고,

[1051] Har은 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일 또는 5-클로로-2,6-비스디메틸아미노-피리미딘-4-일이다.

[1052] 또한, 하위-양태에서 특히 더 언급할 만한 양태 C에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C7):

[1053] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[1054] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1055] R3은 수소이고,

[1056] R31은 수소이고,

[1057] R4는 -O-R41이고,

[1058] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1059] R5는 수소이고,

[1060] Har은 비치환되고, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐 라디칼이다.

[1061] 본 발명의 하위-양태 C7에 따른 화학식 Ⅰ의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[1062] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[1063] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1064] R3은 수소이고,

[1065] R31은 수소이고,

[1066] R4는 -O-R41이고,

[1067] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1068] R5는 수소이고,

[1069] Har은 비치환되고, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일 또는 피라진-2-일이다.

[1070] 또한, 본 발명의 하위-양태 C7에 따른 화학식 Ⅰ의 특별 화합물 및 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다:

[1071] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[1072] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1073] R3은 수소이고,

[1074] R31은 수소이고,

[1075] R4는 -O-R41이고,

[1076] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1077] R5는 수소이고,

[1078] Har은 비치환되고, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일 또는 피라진-2-일이다.

[1079] 하위-양태에서 강조하고자 하는 양태 C에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C8):

[1080] R1은 메톡시 또는 에톡시이고,

[1081] R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1082] R3은 수소이고,

[1083] R31은 수소이고,

[1084] R4는 -O-R41이고,

[1085] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1086] R5는 수소이고,

[1087] Har은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-메톡시카르보닐-피리딘--일, 3-메톡시카르보닐-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메틸설파닐-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-3-일, 6-카르복시-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 6-[2-(피롤리딘-1-일)-에틸]-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일, 4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일, 4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 5-클로로-2,6-비스디메틸아미노-피리미딘-4-일 및 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일 중에서 선택된 어느 하나이다.

[1088] 하위-양태에서 더 강조하고자 하는 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C9):

[1089] R1은 메톡시이고,

[1090] R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1091] R3은 수소이고,

[1092] R31은 수소이고,

[1093] R4는 -O-R41이고,

[1094] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1095] R5는 수소이고,

[1096] Har은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-메톡시카르보닐-피리딘-3-일, 3-메톡시카르보닐-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메틸설파닐-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-3-일, 6-카르복시-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 6-[2-(피롤리딘-1-일)-에틸]-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일, 4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일, 4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 5-클로로-2,6-비스디메틸아미노-피리미딘-4-일 및 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일 중에서 선택된 어느 하나이다.

[1097] 하위-양태에서 특히 강조하고자 하는 양태 C에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C10):

[1098] R1은 메톡시이고,

[1099] R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1100] R3은 수소이고,

[1101] R31은 수소이고,

[1102] R4는 -O-R41이고,

[1103] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1104] R5는 수소이고,

[1105] Har은 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일 및 3,6-디메톡시-피리다진-4-일 중에서 선택된 어느 하나이다.

[1106] 하위-양태에서 특히 더 강조하고자 하는 양태 C에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 및 이의 거울상이성질체뿐 아니라, 이의 염, 이의 N-산화물 및 상기 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염은 다음과 같다(하위-양태 C11):

[1107] R1은 메톡시이고,

[1108] R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고,

[1109] R3은 수소이고,

[1110] R31은 수소이고,

[1111] R4는 -O-R41이고,

[1112] 여기서, 상기 R41은 수소이고,

[1113] R5는 수소이고,

[1114] Har은 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일 및 3,6-디메톡시-피리다진-4-일 중에서 선택된 어느 하나이다.

[1115] 본 발명에 따른 화합물에 대한 특별한 관심은 본 발명의 의미 내에 속하는 하기 실시양태 중 하나, 또는 가능하다면 이들 실시양태들에 속하는 화합물에 관한 것이다:

[1116] 본 발명에 화합물의 특별한 실시양태에는, R1 및 R2가 독립적으로 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시인, 화학식 Ⅰ의 화합물이 포함된다.

[1117] 본 발명의 화합물의 또다른 특별한 실시양태에는, R1 및 R2가 독립적으로 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이고, R3과 R31이 모두 수소인, 화학식 Ⅰ의 화합물이 포함된다.

[1118] 본 발명의 화합물의 또다른 특별한 실시양태에는, R1 및 R2 중 하나는 메톡시이고, 나머지 하나는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고, R3과 R31은 모두 수소인, 화학식 Ⅰ의 화합물이 포함된다.

[1119] 본 발명의 화합물의 또다른 특별한 실시양태에는, R1이 에톡시, 또는 특히 메톡시이고, R2는 메톡시, 또는 특히 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고, R3과 R31은 모두 수소인, 화학식 Ⅰ의 화합물이 포함된다.

[1120] 본 발명의 화합물의 또다른 특별한 실시양태에는, R1이 메톡시이고, R2는 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고, R3과 R31은 모두 수소인, 화학식 Ⅰ의 화합물이 포함된다.

[1121] 본 발명의 화합물의 또다른 특별한 실시양태에는, R1이 메톡시이고, R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고, R3과 R31은 모두 수소인, 화학식 Ⅰ의 화합물이 포함된다.

[1122] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R1 및 R2 중 하나가 2,2-디플루오로에톡시이고, 나머지 하나가 2,2-디플루오로에톡시와 상이하고, R3 및 R31 둘 다가 수소인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1123] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R1이 에톡시, 또는 구체적으로 메톡시이고, R2가 2,2-디플루오로에톡시이며, R3 및 R31 둘 다가 수소인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1124] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R1이 메톡시이고, R2가 2,2-디플루오로에톡시이며, R3 및 R31 둘 다가 수소인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1125] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R1이 메톡시이고, R2가 에톡시이며, R3 및 R31 둘 다가 수소인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1126] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R1이 메톡시이고, R2가 디플루오로메톡시이며, R3 및 R31 둘 다가 수소인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1127] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R5 또는 구체적으로 R4가 예를 들어, 아세톡시, 또는 히드록실과 같은 라디칼(1-4C-알킬카르보닐)-O-이며, 모든 다른 치환체가 양태 A, B 또는 C, 또는 이의 하위-양태들 중 어느 하나에서 상술된 임의의 화합물에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R5 또는, 구체적으로 R4가 히드록실인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1128] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 R6 및/또는 R7 및/또는 R8에 의해 임의로 치환되며,

[1129] 벤젠 고리, 및 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 9- 또는 10-원 융합 비시클릭 부분 포화 헤테로아릴 라디칼, 또는

[1130] 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개, 특히 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 9- 또는 10-원 융합 비시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼, 또는

[1131] 1개 내지 3개, 특히 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 6-원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼, 또는

[1132] 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개, 특히 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 모노시클릭 불포화 헤테로아릴 라디칼이며,

[1133] R6가 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 시아노, 옥소, 1-4C-알콕시카르보닐, 피리딜, 모로폴리노, 피페리디노, 이미다졸-1-일 또는 피라졸-1-일이고,

[1134] R7이 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이며,

[1135] R8이 할로겐, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시

[1136] 인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1137] 본 발명의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 벤조[1,4]디옥사닐, 벤조[1,3]디옥솔릴 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔릴; 퀴놀리닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아졸릴, 1-메틸-1H-벤조트리아졸릴 또는 4-메톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐; 또는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 5-메틸-피라지닐, 이속사졸릴, 1-메틸-이미다졸릴, 2-(피리디닐)-티아졸릴, 2,6-디메톡시-피리디닐, 2-메톡시-피리디닐, 6-(메톡시카르보닐)-피리디닐, 5-(메톡시카르보닐)-피리디닐, 2,6-디메톡시피리미디닐, 2-메톡시-피리미디닐, 2,4,6-트리메톡시-피리미디닐, 2,4-디메톡시- 피리미디닐, 6-(모르폴린-4-일)-피리디닐, 6-(피페리딘-1-일)-피리디닐, 6-(피라졸-1-일)-피리디닐, 6-(이미다졸-1-일)-피리디닐, 또는 3-클로로-2,6-디메톡시-피리디닐인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1138] 본 발명의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 벤조[1,4]디옥산-6-일, 벤조 [1,3]디옥솔-5-일 또는 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일; 퀴놀린-6-일, 벤조푸라잔-5-일, 벤조티아졸-6-일, 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일 또는 4-메톡시-1, 3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일; 또는 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 이속사졸-5-일, 1-메틸-이미다졸-2-일, 1-메틸-이미다졸-5-일, 2-(피리딘-3-일)-티아졸-4-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-(메톡시카르보닐)-피리딘-3-일, 5-(메톡시카르보닐)-피리딘-2-일, 2,6-디메톡시피리미딘-4-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 또는 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1139] 본 발명의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 R6 및/또는 R7 및/또는 R8에 의해 임의로 치환되며, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 피리미디닐이고, R6, R7, R8 및 모든 다른 치환체가 본 명세서에 개시된 임의의 화합물, 예를 들면, 양태 A, B 또는 C, 또는 이들의 하위-양태들 중 어느 하나에 상술된 임의의 화합물에서 정의된 바와

같은 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1140] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 R6 및/또는 R7 및/또는 R8에 의해 임의로 치환되며 피리디닐이고, R6, R7, R8 및 모든 다른 치환체가 본 명세서에 개시된 임의의 화합물에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1141] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는

[1142] Har이 R6 및 R7 및 R8에 의해 치환되거나,

[1143] Har이 R6 및 R7에 의해 치환되거나,

[1144] Har이 R6 및 R8에 의해 치환되거나,

[1145] Har이 R7 및 R8에 의해 치환되고 피리디닐이며, R6, R7, R8 및 모든 다른 치환체가 본 명세서에 개시된 임의의 화합물에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1146] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 R6 및 R7에 의해 치환되고 피리디닐이며, R6 및 R7 및 모든 다른 치환체가 본 명세서에 개시된 임의의 화합물에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1147] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 R6 및/또는 R7 및/또는 R8에 의해 임의로 치환되고 피리미디닐이며, R6, R7, R8 및 모든 다른 치환체가 본 명세서에 개시된 임의의 화합물에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1148] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 R6 및/또는 R7에 의해 임의로 치환되고 피리미디닐 또는 피리다지닐이며, R6 및 R7 및 모든 다른 치환체가 본 명세서에 개시된 임의의 화합물에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1149] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R6 및/또는 R7이 옥소 기인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1150] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 이들 각각이 R6 및/또는 R7 및/또는 R8에 의해 치환되며, 여기서 R6 및 R7은 옥소 기이고, 나머지 치환체들 중 하나는 고리 질소 원자에 결합하여 시클릭 아미드 구조를 형성하는 1-4C-알킬, 예를 들면, 메틸인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1151] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R6 및/또는 R7이 예를 들어, 메틸티오 기와 같은 1-4C-알킬티오인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1152] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 R6이 -A-N(R61)R62이고, 여기서 A는 결합이며, R61과 R62는 함께 그리고 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리 Het1, 특히 양태 2에 따른 Het1, 예를 들면 피롤-1-일, 트리아졸-1-일 또는 특히, 피라졸-1-일 또는 이미다졸-1-일을 형성하는 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1153] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 A가 결합인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1154] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 R6 및/또는 R7에 의해 치환되고 피리디닐이며, 여기서 R6가 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시카르보닐 또는 카르보닐이고, R7이 1-4C-알콕시인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1155] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는

[1156] Har이 N-메틸-피리도닐 또는 N-메틸-피리미도닐이거나,

[1157] Har이 R6에 의해 치환되며 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 R6은 이미다졸-1-일-피리디닐, 피라졸-1-일-피리디닐, 메틸티오, 메톡시, 에톡시, 디메틸아미노이거나, 또는

[1158] Har이 R6 및 R7에 의해 치환되고, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐이고, 여기서 R6은 메톡시, 에톡시 또는 디메틸아미노이며, R7은 메톡시 또는 에톡시인

[1159] 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1160] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는

[1161] Har이 N-메틸-피리드-2-오닐 또는 N-메틸-피리미드-2-오닐, 또는 이미다졸-1-일-피리디닐 또는 피라졸-1-일-피

리디닐, 또는 메틸티오-피리미디닐, 메톡시-피리미디닐, 디메틸아미노-피리미디닐 또는 피리미디닐이거나,

[1162] Har이 R6 및 R7에 의해 치환되고 피리디닐이며, 여기서 R6은 메톡시 또는 에톡시이고, R7은 메톡시 또는 에톡시이거나, 또는

[1163] Har이 R6 및 R7에 의해 치환되고 피리미디닐 또는 피리다지닐이며, 여기서 R6은 메톡시, 에톡시 또는 디메틸아미노이고, R7은 메톡시 또는 에톡시인

[1164] 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1165] 본 발명의 화합물의 또 다른 특별 실시양태는 Har이 예를 들어, 2,6-디메톡시피리디닐(예컨대, 2,6-디메톡시피리딘-3-일)과 같은 1-4C-알콕시에 의해 이치환된 피리디닐인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1166] 본 발명에 따른 바람직한 실시양태는 실시양태 a이다.

[1167] 본 발명의 화합물의 바람직한 추가 실시양태는 R5 및 R41 둘 다가 수소이고, R1 및 R2가 독립적으로 1-2C-알콕시, 2,2-디플루오로에톡시, 또는 완전히 또는 주로 불소-치환된 1-2C-알콕시이며, R3 및 R31이 수소인 실시양태 a에 따른 화합물을 포함한다.

[1168] 본 발명의 화합물의 바람직한 추가 실시양태는 R5가 수소이며, R1이 메톡시이고, R2는 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이며, R3 및 R31이 둘 다 수소인 실시양태 a에 따른 화합물을 포함한다.

[1169] 본 발명의 화합물의 바람직한 추가 실시양태는 R5 및 R41이 둘 다 수소이고, R1이 메톡시이며, R2가 에톡시, 디플루오로메톡시 또는 2,2-디플루오로에톡시이고, R3 및 R31이 둘 다 수소인 실시양태 a에 따른 화합물을 포함한다.

[1170] 본 발명에 따른 또 다른 바람직한 실시양태는 양태 C이다.

[1171] 이러한 관계에 있어서, 본 발명의 화합물의 특별 실시양태는 Har이 R6 및 R7에 의해 치환된 피리디닐, 예컨대 디메톡시-피리디닐 또는 에톡시-(메톡시-)피리디닐, 예를 들면 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 또는 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일과 같은 디메톡시-피리딘-3-일 또는 디메톡시-피리딘-4-일 또는 에톡시-(메톡시-)피리딘-3-일인 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R6은 1-4C-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시이고, R7은 1-4C-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시이다.

[1172] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 1-4C-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시에 의해 일치환된 피리미디닐, 예컨대 메톡시-피리미디닐, 예를 들면 2-메톡시-피리미딘-5-일과 같은 메톡시-피리미딘-5-일인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1173] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 디-1-4C-알킬아미노, 특히 디-1-2C-알킬아미노에 의해 일치환된 피리미디닐, 예를 들면 디메틸아미노-피리미디닐, 예컨대 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일과 같은 디메틸아미노-피리미딘-5-일인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[1174] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 R6 및 R7에 의해 치환된 피리미디닐, 예를 들면, 디메톡시-피리미디닐, 예컨대 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 또는 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일과 같은 디메톡시-피리미딘-5-일 또는 디메톡시-피리미딘-4-일인 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서 R6는 1-4C-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시이고, R7은 1-4C-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시이다.

[1175] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 R6 및 R7에 의해 치환된 피리다지닐, 예를 들면, 디메톡시-피리다지닐, 예컨대 3,6-디메톡시-피리다진-4-일과 같은 디메톡시-피리다진-4-일인 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서 R6는 1-4C-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시이고, R7은 1-4C-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시이다.

[1176] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 R6 및 R7에 의해 치환된 피리미디닐, 예를 들면, 메톡시-(디메틸아미노-)피리미디닐, 예컨대 4-메톡시-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일과 같은 메톡시-(디메틸아미노-)피리미딘-5-일인 화학식 I의 화합물을 포함하며; 여기서 R6은 1-2C-알콕시, 특히 메톡시이고, R7은 디-1-2C-알킬아미노, 특히 디메틸아미노이다.

[1177] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 N-(1-4C-알킬)-피리도닐, 예를 들면, N-메틸-피리도닐, 예컨대 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일(즉, 1-메틸-6-옥소-1H-피리딘-3-일)과 같은 1-메틸-1H-피리딘-2-오닐인 화학식

Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1178] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 N-(1-4C-알킬)-피리미도닐, 예를 들면, N-메틸-피리미도닐, 예컨대 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일(즉, 1-메틸-2-옥소-1H-피리미딘-5-일)과 같은 1-메틸-1H-피리미딘-2-오닐인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1179] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 2개의 메톡시 라디칼에 의해 치환된 피리디닐, 예를 들면, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1180] 본 발명의 화합물의 또다른 특별한 추가 실시양태는 Har이 2개의 메톡시 라디칼에 의해 치환된 피리미디닐, 예를 들면, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1181] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 메톡시에 의해 일치환된 피리미디닐, 예를 들면, 2-메톡시-피리미딘-5-일인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1182] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 2개의 메톡시 라디칼에 의해 치환된 피리다지닐, 예를 들면, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1183] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 6-(모르폴린-4-일)-피리딘-3-일, 6-(피페리딘-1-일)-피리딘-3-일, 6-(피라졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 6-메톡시카르보닐-피리딘-3-일, 3-메톡시카르보닐-피리딘-2-일, 2-메톡시-피리딘-3-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메틸설파닐-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-3-일, 6-카르복시-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 피라진-2-일, 5-메틸-피라진-2-일, 6-[2-(피롤리딘-1-일)-에틸]-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일, 4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일, 4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 5-클로로-2,6-비스디메틸아미노-피리미딘-4-일, 또는 2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1184] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 2,6-디메톡시-피리딘-4-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 5,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디에톡시-피리딘-3-일, 5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,6-디메톡시-피리미딘-4-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 4,6-디메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일, 3,6-디메톡시-피리다진-4-일인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1185] 본 발명의 화합물의 특별한 추가 실시양태는 Har이 6-(이미다졸-1-일)-피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 2-메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-피리미딘-5-일, 2-메틸설파닐-피리미딘-5-일, 2,6-디메톡시-피리딘-3-일, 4,6-디메톡시-피리딘-3-일, 1-메틸-1H-피리딘-2-온-5-일, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일, 1-메틸-1H-피리미딘-2-온-5-일, 또는 3,6-디메톡시-피리다진-4-일인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

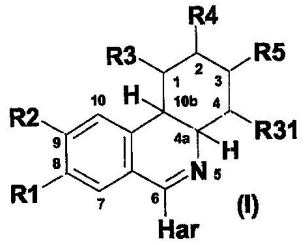
[1186] 본 발명에 따라 언급하기에 보다 더 가치있는 적합한 화합물은 R5 또는, 특히 R4가 히드록실인 화학식 Ⅰ의 화합물을 포함한다.

[1187] 본 발명에 따른 예시적 화합물은 최종 화합물로서 하기 실시예에 언급된 화합물, 특히 R3, R31, R41 및 R5 모두가 수소인 실시양태 a에 따른 화학식 Ⅰ의 실시양태적 예, 및/또는 첨부된 "생물학적 연구"의 표 A에 나열된 화합물, 이들의 거울상이성질체뿐만 아니라 염, N-산화물, 및 이들 화합물 및 거울상이성질체의 N-산화물의 염으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함할 수 있으며 이에 한정되지 않는다.

[1188] 바람직하게는, 하기 실시예에서 최종 화합물로서 예시적으로 기재된, R3, R31, R41 및 R5가 모두 수소인 실시양태 a에 따른 화학식 Ⅰ의 화합물 모두 또는 이들 중 어느 하나, 특히 이들의 거울상이성질체, 구체적으로 화학식 Ia^{*****}을 가진 화합물뿐만 아니라, 이들 화합물 및 거울상이성질체의 염은 본 발명의 구체적으로 관심있는 측면으로서 언급될 것이다.

[1189] 화학식 I의 화합물은 적어도 위치 4a 및 10b에서 키랄 중심을 가지며, R3, R31, R4 및 R5의 의미에 따라 위치 1, 2, 3 및 4에서 추가 키랄 중심을 가지는 키랄 화합물이다.

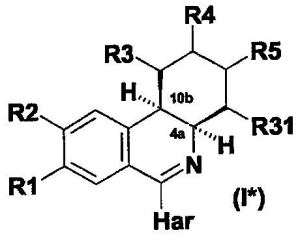
넘버링



[1190]

[1191] 본 발명은 순수한 형태뿐만 아니라 임의의 혼합비로 모든 예상가능한 입체이성질체를 포함한다. 위치 4a 및 10b의 수소 원자가 서로에 대하여 시스 위치에 있는 화학식 I의 화합물이 바람직하다. 라세미체를 비롯하여 순수한 시스 거울상이성질체 및 임의의 혼합비의 이들의 혼합물이 이러한 관계에서 있어서 보다 더 바람직하다.

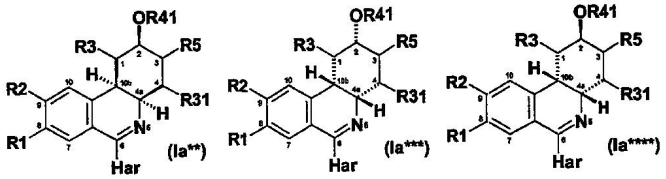
[1192] 이러한 관계에 있어서, 위치 4a 및 10b에 대하여 하기 화학식 I*에 나타낸 배열을 가진 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.



[1193]

[1194] 예를 들면, 상기 화학식 I*의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지며, R4가 의미 -OR41를 가지는 경우, -칸(Cahn), 인골드(Ingold) 및 프렐로그(Prelog)의 규칙에 따른- 배열은 4a 위치에서 R 그리고 10b 위치에서 R이다.

[1195] 실시양태 a에 따른 화학식 I의 바람직한 추가 화합물은 위치 2, 4a 및 10b에 대하여 하기 화학식 Ia**, Ia*** 및 Ia****에 나타낸 것과 동일한 배열을 가진 화합물이다.



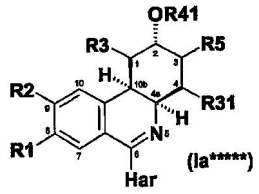
[1196]

[1197] 예를 들면, 상기 화학식 Ia**의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 2에서 S, 위치 4a에서 R, 그리고 위치 10b에서 R이다.

[1198] 예를 들면, 상기 화학식 Ia***의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 2에서 R, 위치 4a에서 S, 그리고 위치 10b에서 S이다.

[1199] 예를 들면, 상기 화학식 Ia****의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 2에서 S, 위치 4a에서 S, 그리고 위치 10b에서 S이다.

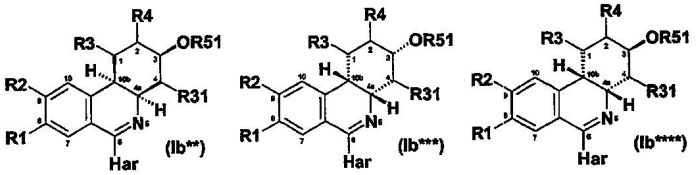
[1200] 실시양태 a에 따른 화학식 I의 보다 특히 바람직한 화합물은 위치 2, 4a 및 10b에 대하여 하기 화학식 Ia*****에 나타낸 것과 동일한 배열을 가진 화합물이다.



[1201]

[1202] 예를 들면, 상기 화학식 Ia*****의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 2에서 R, 위치 4a에서 R, 그리고 위치 10b에서 R이다.

[1203] 실시양태 b에 따른 화학식 I의 바람직한 화합물은 위치 3, 4a 및 10b에 대하여 하기 화학식 Ib**, Ib*** 및 Ib****에 나타낸 것과 동일한 배열을 가진 화합물이다.



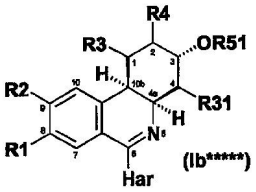
[1204]

[1205] 예를 들면, 상기 화학식 Ib**의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 3에서 R, 위치 4a에서 R, 그리고 위치 10b에서 R이다.

[1206] 예를 들면, 상기 화학식 Ib***의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 3에서 S, 위치 4a에서 S, 그리고 위치 10b에서 S이다.

[1207] 예를 들면, 상기 화학식 Ib****의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 3에서 R, 위치 4a에서 S, 그리고 위치 10b에서 S이다.

[1208] 실시양태 b에 다른 화학식 I의 보다 바람직한 화합물은 위치 3, 4a 및 10b에 대하여 화학식 Ib*****에 나타낸 것과 동일한 배열을 가진 화합물이다.

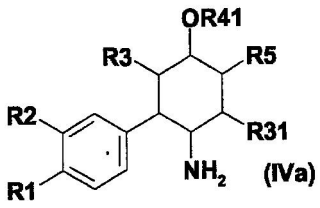


[1209]

[1210] 예를 들면, 상기 화학식 Ib*****의 화합물에서 R3, R31 및 R5가 동일한 의미의 수소를 가지는 경우, -칸, 인골드 및 프렐로그의 규칙에 따른- 배열은 위치 3에서 S, 위치 4a에서 R, 그리고 위치 10b에서 R이다.

[1211] 본 발명에 따른 실시양태 a 및 b의 의미 내에서, 화학식 Ia*****의 화합물이 특히 강조되어야 한다.

[1212] 거울상이상질체는 그 자체로 공지된 방식(예를 들면, 적절한 부분입체이성질체 화합물의 제조 및 분리)에 의해 분리될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 거울상이성질체 분리는 하기 정의된 화학식 IVa 또는 VIIb의 출발 물질과 같은 유리 아미노 기를 가진 출발 화합물의 단계에서 행할 수 있다.



[1213]

[1214] 거울상이성질체의 분리는 예를 들어, 광학적 활성 산, 바람직하게는 카르복실산과 화학식 IVa 또는 VIIb의 라세미체 화합물의 염 형성, 상기 염의 후속 분해(resolution) 및 상기 염으로부터의 원하는 화합물의 유리(release)에 의해 행해질 수 있다. 이 관계에서 언급할 수 있는 광학 활성 카르복실산의 예는 맨델산, 타르타르산, O,O'-디벤조일타르타르산, 캠퍼산, 퀸산, 글루탐산, 피로글루탐산, 말산, 캠퍼술폰산, 3-브로모캠퍼술폰산, α-메톡시페닐아세트산, α-메톡시-α-트리플루오로메틸페닐아세트산 및 2-페닐프로피온산의 거울상이성질체 형태이다. 별법으로, 화학식 IVa 또는 VIIb의 거울상이성질체적으로 순수한 출발 화합물은 비대칭 합성을 통해 제조할 수 있다. 거울상이성질체적으로 순수한 출발 화합물뿐만 아니라 거울상이성질체적으로 순수한 화학식 I의 화합물은 키랄 분리 칼럼 상의 크로마토그래픽 분리; 키랄 보조제를 사용한 유도체화, 후속 부분입체이성질체 분리 및 키랄 보조 기의 제거; 또는 적합한 용매로부터의 (분획) 결정화에 의해서도 수득될 수 있다.

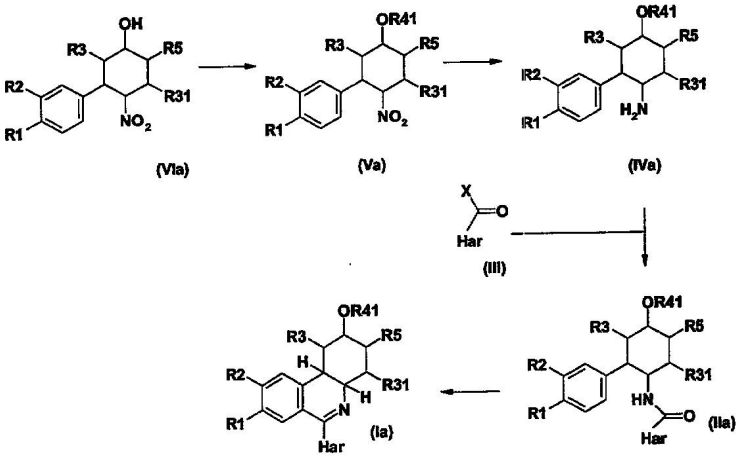
[1215] 본 발명에 따른 화합물은 예를 들어, 하기 반응식에 나타낸 바와 같이 하기 구체화된 반응 단계에 따라 제조할 수 있거나, 특히 하기 실시예에서 예로서 기재된 방식, 또는 당업자에게 공지된 제조 방법 또는 합성 방법에 따라 이와 비슷하게 또는 유사하게 제조할 수 있다.

[1216] 실시양태 a 또는 b에 따른, R1, R2, R3, R31, R4, R5 및 Har이 상술된 의미를 가진 화학식 I의 화합물(즉, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 각각)은 하기와 같이 수득할 수 있다.

[1217] R1, R2, R3, R31, R41, R5 및 Har이이 실시양태 a에서 상술된 의미를 가지며 R41이 수소 외의 것인 실시양태 a에 따른 화학식 Ia의 화합물은 하기 반응식 1에 기재되고 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다.

[1218] 반응식 1에 나타낸 합성 경로의 제1 반응 단계에서, R1, R2, R3, R31, R41 및 R5가 실시양태 a에서 상술된 의미를 가지며 R41이 수소 외의 것인 화학식 Va의 화합물은 수소 외의 것인 기 R41의 도입으로 화학식 VIa의 상응하는 화합물로부터 제조할 수 있다. 도입 반응은 에테르화 또는 에스테르화 반응에 대해 그 자체로 관습적인 방식으로, 또는 하기 실시예에 예로서 기재된 바와 같이 행한다.

[1219] [반응식 1]



[1220]

[1221] 반응식 1에 나타낸 합성 경로의 다음 반응 단계에서, R1, R2, R3, R31, R41 및 R5가 실시양태 a에서 상술된 의미를 가지며 R41이 수소 외의 것인 화학식 Va의 화합물의 니트로 기는 화학식 IVa의 상응하는 화합물의 아미노 기로 환원된다. 상기 환원은 예를 들어, 문헌(J. Org. Chem. 1962, 27, 4426)에 기재된 바와 같은, 당업자에게 공지된 방식으로, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 행한다. 보다 상세하게는, 환원은 예를 들어, 레이니 니켈, 또는 활성탄 상의 팔라듐과 같은 귀금속 촉매의 존재 하에 그리고 정상 압력 또는 승압 하에 실온에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 촉매 수소화시킴으로써 행할 수 있다. 경우에 따라, 예를 들어,

염산과 같은 촉매량의 산을 상기 용매에 첨가할 수 있다. 그러나, 바람직하게는 환원은 예를 들면, 아연, 아연-구리 커플 또는 철과 같은 금속과 아세트산과 같은 유기산 또는 염산과 같은 광산과의 수소-생성 혼합물을 사용하여 행한다. 보다 바람직하게는, 환원은 유기산 또는 무기산의 존재 하에 아연-구리 커플을 사용하여 행한다. 이러한 아연-구리 커플은 통상의 당업자에게 잘 공지되어 있는 방식으로 접근할 수 있다.

[1222] R1, R2, R3, R31, R41 및 R5가 실시양태 a에서 상술된 의미를 가지고 R41이 수소 외의 것이며 촉매 수소화에 대해 민감한 화학식 IVa의 화합물은 당업자에게 공지된 방식으로 니트로 기의 선택적 환원에 의하여 화학식 Va의 상응하는 화합물로부터 제조할 수 있는데, 예컨대 수소 공여체로서 예를 들면, 포름산암모늄 또는 바람직하게는 히드라진 히드레이트를 사용하여 용매로서 저급 알코올 중에서 팔라듐과 같은 금속 촉매 또는 바람직하게는 레이니 니켈의 존재 하에 수소 전달 반응을 통해 화학식 Va의 상응하는 화합물로부터 제조할 수 있다.

[1223] R1, R2, R3, R31, R41, R5 및 Har이 실시양태 a에서 상술된 의미를 가지며 R41이 수소 외의 것인 화학식 IIa의 화합물은 X가 적합한 이탈기, 바람직하게는 염소 원자인 화학식 III의 상응하는 화합물과의 반응으로 화학식 IVa의 상응하는 화합물로부터 얻을 수 있다.

[1224] 별법으로, 화학식 IIa의 화합물은 당업자에게 공지된 아미드 결합 결합제를 사용한 반응으로 X가 히드록실인 화학식 III의 상응하는 화합물 및 화학식 IVa의 상응하는 화합물로부터 제조할 수도 있다. 언급될 수 있는, 당업자에게 공지된 예시적 아미드 결합 결합제는 예를 들어, 카르보디이미드(예컨대, 디시클로헥실카르보디이미 또는, 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드), 아조디카르복실산 유도체(예컨대, 디에틸 아조디카르복실레이트), 유로늄 염(예컨대, O- (벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 또는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸-유로늄-헥사플루오로포스페이트] 및 N,N'-카르보닐디이미다졸이다. 본 발명의 범위 내에서, 바람직한 아미드 결합 결합제는 유로늄 염 및, 특히 카르보디이미드, 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드이다.

[1225] 화학식 III의 화합물은 공지되어 있거나 공지된 방식으로 제조할 수 있다.

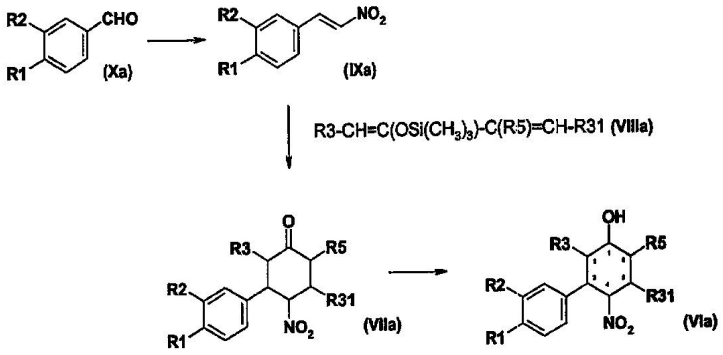
[1226] R1, R2, R3, R31, R41, R5 및 Har이 실시양태 a에서 언급된 의미를 가지며 여기서 R41은 수소 외의 것인 화학식 Ⅰa의 화합물은 화학식 IIa의 상응하는 화합물의 고리축합으로 수득할 수 있다.

[1227] 상기 고리축합 반응은 그 자체로 당업자에게 공지된 방식으로 행하거나, 감온, 실온, 승온, 또는 사용된 용매 또는 축합제의 비등점에서 적합한 불활성 용매, 예를 들면, 클로로포름과 같은 염화 탄화수소 중에서, 또는 톨루엔 또는 크실렌과 같은 시클릭 탄화수소 중에서, 또는 이소프로필 아세테이트 또는 아세토니트릴과 같은 또 다른 불활성 용매 중에서, 또는 과량의 축합제를 사용하는 추가 용매 없이 예를 들면, 폴리인산, 오염화인, 오산화인 또는 옥시염화인과 같은 적합한 축합제의 존재 하에 비스클러-나피에랄스키(Bischler-Napieralski)[예를 들면, 문헌(J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282)에 기재된 바와 같음)에 따라 하기 실시예에서 예로서 기재된 바와 같이 행한다. 필요하다면, 상기 고리축합 반응은 예를 들면 무수 알루미늄 트리클로라이드, 알루미늄 트리브로마이드, 염화아연, 보론 트리플루오라이드 에테레에이트, 사염화티탄, 특히 사염화주석 등과 같은 희토류 금속염을 비롯하여 예를 들면, 적합한 금속 할로겐화물(예컨대, 염화물) 또는 술폰산염(예를 들면, 트리플레이트)와 같은 1 이상의 적합한 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다. 염소-보유 축합제(예컨대, 오염화인)의 존재 하의 고리화와 동시에, 상응하는 염소 치환 Har 잔기를 제공하는 Har 잔기의 친핵성 또는 친전자성 치환이 일어날 수 있고, 특히 예를 들면, 2,6-디메톡시피리딘-4-일 또는 2,6-디메톡시-피리딘-3-일 라디칼과 같은 디메톡시피리디닐 라디칼과 같은 전자 풍부 Har 기의 경우, 친전자성 치환이 일어날 수 있고, 특히 Har 라디칼 혼입 시클릭 아미드 구조(예를 들면, NH-피리돈 또는 NH-피리미돈)의 경우, 옥소 기의 친핵성 치환이 일어날 수 있다.

[1228] 하기 반응식 2는 카르보닐 기의 환원 반응을 통해 화학식 VIIa의 상응하는 화합물로부터 R1, R2, R3, R31 및 R5가 실시양태 a에서 상술된 의미를 가진 화학식 VIa의 화합물이 합성되는 것을 보여준다. 상기 환원 반응에 적합한 환원제에는 예를 들어, 금속 수소화물 화합물, 예컨대, 디이소프로필알루미늄 수소화물, 보란, 수소화붕소나트륨, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 아연 보로하이드라이드, 칼륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드, 나트륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드, 리튬 트리-sec-부틸보로하이드라이드, β-이소피노캠페일-9-보라비시클로[3.3.1]노난 등이 포함될 수 있다. 상기 환원제의 바람직한 예는 나트륨 시아노보로하이드라이드, β-이소피노캠페일-9-보라비시클로[3.3.1]노난 및 칼륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드이다. 상기 환원제의 가장 바람직한 예는 β-이소피노캠페일-9-보라비시클로[3.3.1]노난 및 칼륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드이며, 이들 둘다는 화학식 VIa의 화합물이 입체선택적으로 제조되게 한다. 이러한 관계에서 있어서 "입체선택적"이라 함은 위치 1 및 3의 수소 원자가 시클로헥산 고리에 의해 정의된 평면의 반대측에 위치되어 있는 화학식 VIa의 화합물이 우세하게 수득된다는 것을 의미한다.

[1229] R1, R2, R3, R31 및 R5가 실시양태 a에 언급된 의미를 가진 화학식 VIIa의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 R1 및 R2가 상술된 의미를 가진 화학식 IXa의 화합물과 R3, R31 및 R5가 실시양태 a에서 상술된 의미를 가진 화학식 VIIIa의 화합물의 반응에 의해 수득될 수 있다. 시클로부가 반응은 문헌(J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559) 또는 문헌(J. Org. Chem. 1952, 17, 581)에 기재된 바와 같이, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 디엘스-알더(Diels-Alder)에 따른 당업자에게 공지된 방식으로 행한다.

[1230] [반응식 2]



[1231]

[1232] 페닐 고리와 니트로 기가 서로에 대해 트랜스인 화학식 VIa 또는 Va의 화합물은 당업자에게 공지된 방식으로 예컨대, 문헌(J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559)에 기재된 바와 같이 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 상응하는 시스 화합물로 전환시킬 수 있다.

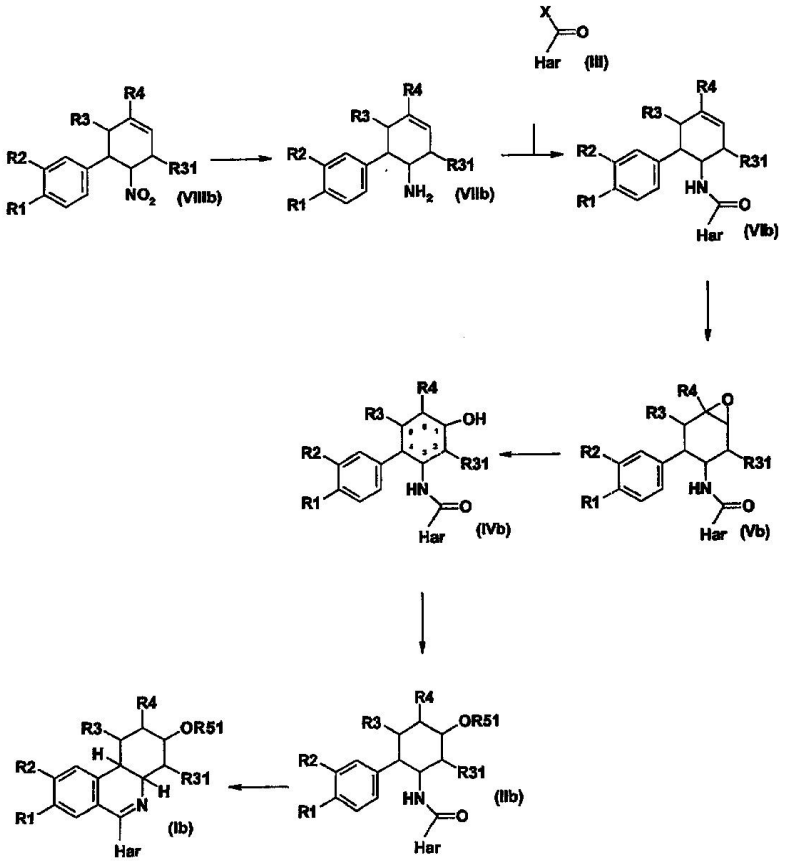
[1233] 화학식 VIIIa 및 IXa의 화합물은 공지되어 있거나, 공지된 방식으로 제조할 수 있다. 화학식 IX의 화합물은 예를 들면, 당업자에게 공지된 방식으로 문헌(J. Chem. Soc. 1951, 2524) 또는 문헌(J. Org. Chem. 1944, 9, 170)에 기재된 바와 같이 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 화학식 Xa의 상응하는 화합물로부터 제조할 수 있다.

[1234] R1 및 R2가 실시양태 a에 상술된 의미를 가진 화학식 Xa의 화합물은 공지되어 있거나, 예를 들어 문헌(Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203)에 기재된 바와 같은, 당업자에게 공지된 방식으로 제조할 수 있다.

[1235] R1, R2, R3, R31, R4, R51 및 Har이 실시양태 b에 상술된 의미를 가지고, 여기서 R51이 수소 외의 것인 실시양태 b에 따른 화학식 Ⅰb의 화합물은 하기 반응식 3에 기재되고 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다.

[1236] 반응식 3의 제1 반응 단계에서, R1, R2, R3, R31 및 R4가 상기 실시양태 b에 기재된 의미를 가지는 화학식 VIIIb의 화합물의 니트로 기를 환원시켜 화학식 VIIb의 화합물의 상응하는 화합물을 수득한다. 상기 환원 반응은 예를 들어, 문헌(J. Org. Chem. 1962, 27, 4426)에 기재된 바와 같은 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같은, 당업자에게 공지된 방식으로 행한다. 보다 구체적으로, 환원은 실온, 승온, 또는 바람직하게는 용매 혼합물의 비등점에서 예를 들어, 화학식 VIIIb의 화합물을 수소-생성 혼합물, 예컨대 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급 알코올 중의 아세트산과 같은 약산성 매질 중의 금속성 아연과 접촉시켜 행할 수 있다. 별법으로, 환원은 당업자에게 공지된 방식에 의한 니트로 기의 선택적 환원, 예를 들면 적합한 용매, 바람직하게는 저급 알콜 중에서 금속 촉매, 예컨대 팔라듐 또는 바람직하게는 레이니 니켈의 존재 하에 예컨대, 포름산 암모늄 또는 바람직하게는 히드라진 히드레이트를 수소 공여체로 사용하여 수소 전달 반응을 행함에 의한 니트로 기의 선택적 환원에 의해 행할 수 있다.

[1237] [반응식 3]



[1238]

[1239] 화학식 VIIb의 화합물은 예를 들어, 하기 실시예에 예로서 기재된 바와 같이, R6 및 R7이 상술된 의미를 가지며 X가 적합한 이탈기, 바람직하게는 염소 원자인 화학식 III의 화합물과 반응하여 화학식 VIb의 상응하는 화합물을 제공할 수 있다.

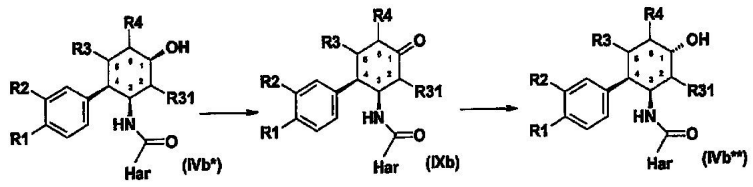
[1240] 별법으로, R1, R2, R3, R31, R4 및 Ha이 실시양태 b에 기재된 의미를 가진 화학식 VIb의 화합물은 예를 들어, 당업자에게 공지된 아미드 결합 결합제와의 반응에 의해 화학식 VIIb의 상응하는 화합물 및 X가 히드록실인 화학식 III의 상응하는 화합물로부터 제조할 수도 있다. 언급될 수 있는, 당업자에게 공지된 예시적 아미드 결합 결합제는 예를 들어, 카르보디이미드(예컨대, 디시클로헥실카르보디이미드 또는, 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염), 아조디카르복실산 유도체 (예컨대, 디에틸 아조디카르복실레이트), 유로늄 염[예컨대, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트 또는 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸-유로늄-헥사플루오로포스페이트] 및 N,N'-카르보닐-디이미다졸이다. 본 발명의 범위 내에서, 바람직한 아미드 결합 결합제는 유로늄 염, 특히 카르보디이미드, 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염이다.

[1241] 다음 단계에서, 화학식 VIb의 화합물은 하기 실시예에 기재된 바와 같이 행할 수 있는 에폭시화반응으로 화학식 Vb의 상응하는 화합물로 전환하거나, 또는 예컨대 적절한 에폭시화 방법 또는 예를 들면 과산(예컨대, m-클로로퍼벤조산) 또는 유기 또는 무기 과산화물(예컨대, 디메틸디옥시란, 과산화수소 또는 과황산수소)과 같은 적절한 에폭시화 시약을 사용하는, 당업자에게 공지된 방식으로 화학식 Vb의 상응하는 화합물로 전환한다.

[1242] 수득된 Vb의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 IVb의 상응하는 화합물로 환원시킬 수 있다. 보다 구체적으로는, 상기 환원 반응은 예를 들어, 하기 실시예에서 예로서 기재된 바와 같이 환원제로서 수소화붕소나트륨을 사용하여 행할 수 있다. 별법으로, 상기 환원 반응은 예를 들면, 수소화알루미늄리튬을 사용하거나, 또는 이산화백금 또는 팔라듐과 같은 귀금속과 적절한 수소 공여체를 포함하는 환원성 혼합물을 사용하여 행할 수도 있다. 상기 환원 방법들 각각을 이용하여, 화학식 Vb의 화합물은 위치 1의 히드록실 라디칼 및 위치 3의 아미노 라디칼이 시클로헥산 고리에 의해 정의된 평면의 동일 측면에 위치되어 있는 화학식 IVb의 화합물로 위치선택적 및 부분입체선택적으로 전환시킬 수 있다.

[1243] 게다가, 바람직하게는 히드록실 기와 수소 원자가 결합되어 있는 키랄 탄소 원자의 절대 배열이 반전될 수 있다는 것은 당업자에게 공지되어 있다. 따라서, 화학식 IVb의 화합물의 위치 1에 있는 탄소 원자의 배열은 경우에 따라 반전될 수 있다. 화학식 IVb의 화합물의 위치 1의 배열의 반전은 당업자에게 공지된 방식으로, 예를 들어, 적절한 이탈기를 사용한 위치 1의 유도체화 및 SN2 메카니즘에 따른 친핵성 치환 반응에서의 적절한 친핵성 물질에 의한 상기 이탈기의 후속 치환으로 달성할 수 있다. 별법으로, 상기 화학식 IVb의 화합물의 위치 1의 배열의 반전은 하기 반응식 4에 나타낸 후속적으로 구체화된 2단계 과정에 따라 하기 실시예에서 예로서 기재된 바와 같이 수득할 수도 있다. 보다 상세하게는, 반응식 4에 나타낸 상기 과정의 제1 단계에서, R1, R2 및 Har이 실시양태 b에서 상술된 의미를 가지며 R3, R31 및 R4가 수소이고, 위치 1이 R 배열을 가진 화학식 IVb*의 예시적 화합물은 산화 반응으로 화학식 IXb의 상응하는 화합물로 전환시킨다. 마찬가지로, 상기 산화는 산화제로서 예를 들어, 클로라닐, 대기 산소, 이산화망간 또는 바람직하게는 산화크롬을 사용하여 그 자체로 통상적인 조건하에서 행한다. 그 다음, 제2 단계에서, 수득된 화학식 IXb의 화합물은 바람직하게는 수소화금속 화합물, 보다 구체적으로는 예컨대, 수소화붕소나트륨과 같은 수소화붕소금속을 사용한 케토 기의, 당 분야에 공지된 환원 반응으로 화학식 IVb**의 상응하는 화합물로 전환시키는데, 여기서 위치 1이 S 배열을 가지게 되어, 위치 1의 탄소 원자의 배열은 화학식 IVb*의 상기 화합물에 대하여 반전되어 있게 된다.

[1244] [반응식 4]



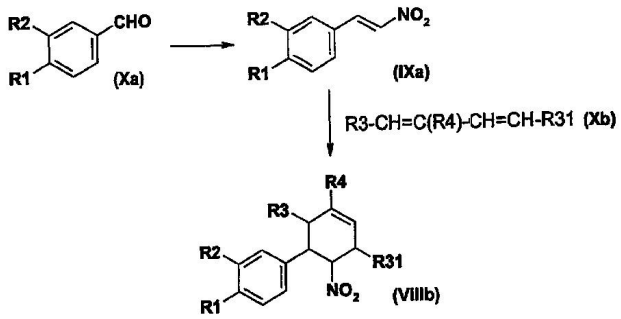
[1245]

[1246] 상기 반응식 3에 나타낸 합성 경로의 다음 단계 반응에서, 화학식 IVb의 화합물은 수소 외의 것인 R51의 도입에 의해 화학식 IIb의 상응하는 화합물로 전환된다. 도입 반응은 그 자체로 관습적인 방식(예를 들면, 알킬화 또는 아실화 반응)으로, 또는 하기 실시예에서 예로서 기재된 바와 같이 행한다.

[1247] R1, R2, R3, R31, R4, R51 및 Har이 실시양태 b에서 상술된 의미를 가지며, 여기서 R51은 수소 외의 것인 화학식 Ib의 화합물을 생성시키는 고리화 반응은 예를 들어, 하기 실시예에서 예로서 기재된 바와 같이, 이와 유사한 방식으로, 또는 실시양태 a에 따른 화합물에 대해 상술된 바와 같이 행할 수 있다.

[1248] R1, R2, R3, R31 및 R4가 실시양태 b에서 상술된 의미를 가진 화학식 VIIIb의 화합물은 공지되어 있거나, 예를 들면, R1 및 R2가 상술된 의미를 가진 화학식 IXa의 화합물과, R3, R31 및 R4가 실시양태 b에서 상술된 의미를 가진 화학식 Xb의 화합물의 반응에 의해 반응식 5에 나타낸 바와 같이 수득할 수 있다.

[1249] [반응식 5]



[1250]

[1251] 이 경우, 시클로부가는 예를 들어, 문헌(J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559) 또는 문헌(J. Org. Chem. 1952, 17, 581)에 기재된 바와 같이, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 디엘스-엘더에 따라 당업자에게 공지된 방식으로 행한다.

[1252] 페닐 고리 및 니트로 기가 서로에 대해 트랜스인 화학식 VIIIb의 화합물은 예를 들어, 당업자에게 공지된 바와 같이 문헌(J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559) 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 상응하는 시스 화합물로

전환시킬 수 있다.

[1253] 화학식 Xb의 화합물은 공지되어 있거나, 공지된 방식으로 제조할 수 있다.

[1254] 별법으로, R1, R2, R3, R31, R4, R51 및 Har이 실시양태 b에서 상술된 의미를 가지며, 여기서 R51은 수소 외의 것인 화학식 Ⅱb의 화합물(특히, R1, R2 및 R51이 실시양태 b에서 상술된 의미를 가지며 여기서 R51은 수소 외의 것이고, R3, R31 및 R4가 모두 수소인 화학식 Ⅱb의 화합물)은 반응식 6에 나타낸 바와 같이 그리고, 하기 실시예에 예로서 기재된 바와 같이 수득할 수도 있다.

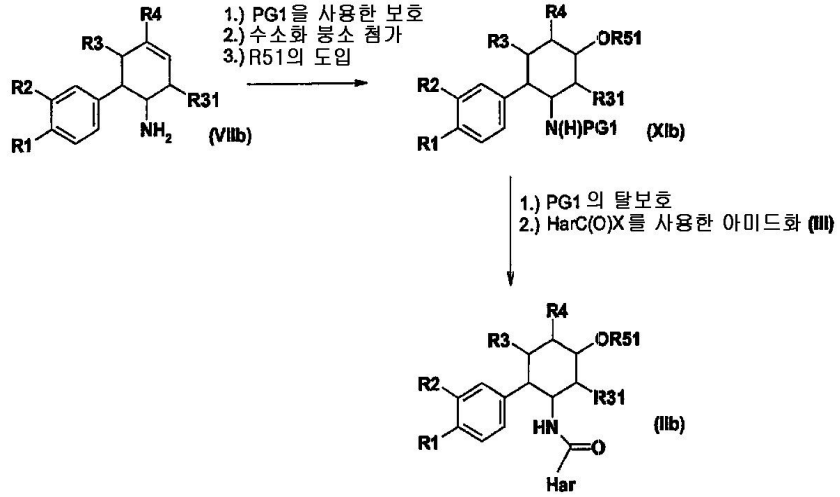
[1255] 반응식 6에서 요약된 경로의 제1 반응 단계에서, 화학식 Ⅶb의 화합물의 아미노 기는 예를 들면, tert-부톡시카르보닐 기와 같은 당 분야에 공지된 보호기 PG1으로 보호한다. 보호된 화합물에 대해 수소화붕소첨가 반응을 행하여 두 단계에 걸쳐 화학식 XIb의 화합물을 수득한다. 상기 수소화붕소첨가 반응은 유리하게는 주위 온도에서 예컨대, 9-BBN, 이소피노캠페일보란 등 또는, 특히 보란-테트라히드로푸란(H_3B-THF)과 같은 적절한 (수소화)붕소첨가반응 시약을 사용하여 하기 실시예에 기재된 바와 같이 행한다.

[1256] 그 다음, 수득된 화합물을 상술된 바와 유사한 방식으로 수소 외의 것인 기 R51의 도입으로 화학식 XIb의 화합물로 전환시킨다.

[1257] 반응식 6에 나타낸 합성 경로의 다음 반응 단계에서, 화학식 XIb의 화합물은 보호기 PG1의 탈보호, 및 화학식 Ⅲ의 화합물을 사용한 아미드화로 화학식 Ⅱb의 상응하는 화합물로 전환시킨다. 상기 반응은 그 자체로 관습적인 방식으로 또는 본 발명의 명세서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 행한다.

[1258] 필요하다면, 상기 수소화붕소첨가 반응을 통해 수득한 생성물 또는 적절하게는 이의 R51-치환 유도체는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면, 크로마토그래픽 분리 기법으로 생성된 입체이성질체 부생성물 및/또는 위치이성질체 부생성물로부터 정제한다.

[1259] [반응식 6]



[1260]

[1261] 경우에 따라, 화학식 Ⅰ의 화합물은 당업자에게 공지된 방법으로 화학식 Ⅰ의 다른 화합물로 전환시킬 수도 있다. 보다 구체적으로, 예를 들면,

[1262] a) R41 또는 R51이 수소인 화학식 Ⅰ의 화합물로부터 상응하는 에스테르 화합물을 에스테르화 반응으로 수득할 수 있고;

[1263] b) R41 또는 R51이 수소인 화학식 Ⅰ의 화합물로부터 상응하는 에테르 화합물을 에테르화 반응으로 수득할 수 있고;

[1264] c) R41 또는 R51이 아실 기, 예컨대 아세틸인 화학식 Ⅰ의 화합물로부터 상응하는 히드록실 화합물을 데에스테르화(예컨대, 비누화) 반응으로 수득할 수 있고;

[1265] d) R6 및/또는 R7이 염소인 화학식 Ⅰ의 화합물로부터 화학식 Ⅰ의 다른 화합물을 N, S 또는 O 친핵성 물질을 사용한 친핵성 치환 반응을 통해 수득할 수 있고;

[1266] e) R6이 에스테르 기인 화학식 Ⅰ의 화합물로부터 상응하는 카르복실산을 비누화를 통해 수득할 수 있고;

[1267] f) R6이 시아노 기인 화학식 Ⅰ의 화합물로부터 상응하는 에스테르 화합물을 예컨대, 산 매질 중에서의 생성된 중간체 이미노 에스테르의 알코올분해 후 가수분해를 통해 수득할 수 있고;

[1268] g) R6이 시아노 기인 화학식 Ⅰ의 화합물로부터 상응하는 산 화합물을 예컨대, 염기 매질 중에서의 생성된 중간체 이미노 에스테르의 알코올분해 후 가수분해를 통해 수득할 수 있다.

[1269] a), b), c), d), e), f) 및 g) 하에 언급된 방법들은 당업자에게 공지된 방법과 유사하게 또는 하기 실시예에 예로서 기재된 바와 같이 적절하게 행한다.

[1270] 경우에 따라, 화학식 Ⅰ의 화합물은 이의 염으로 전환시킬 수 있거나, 경우에 따라 화학식 Ⅰ의 화합물의 염은 유리 화합물로 전환시킬 수 있다.

[1271] 또한, 화학식 Ⅰ의 화합물은 경우에 따라, 예컨대 메탄올 중의 과산화수소 또는 디클로로메탄 중의 m-클로로퍼록시벤조산을 사용하여 이의 N-산화물로 전환시킬 수 있다. 당업자는 자신의 전문 지식에 기초하여 N-산화를 행하는 데 구체적으로 필요한 반응 조건을 잘 알 것이다.

[1272] 게다가, 당업자는 출발 또는 중간체 화합물 상에 다수의 반응 중심이 있는 경우, 반응이 원하는 반응 중심에서 특이적으로 진행되도록 1 이상의 반응 중심을 보호기로 일시적으로 블로킹하는 것이 필요할 수 있다는 것을 알고 있다. 상당수의 입증된 보호기의 사용에 대한 상세한 설명은 예컨대, 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuts (JohnWiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.] 또는 문헌["Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" by P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000)]에서 찾을 수 있다.

[1273] 본 발명에 따른 물질은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들면, 감압 하에 용매를 증류하고 적절한 용매로부터 수득한 잔류물을 재결정화시키거나, 통상의 정제 방법 중 한 방법, 예컨대 적절한 지지 물질 상의 칼럼 크로마토그래피로 상기 잔류물을 처리함으로써 단리하고 정제한다.

[1274] 염은 소정의 산 또는 염기를 함유하는 적절한 용매(예를 들면, 아세톤, 메틸 에틸 케톤 또는 메틸 이소부틸 케톤과 같은 케톤, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르, 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 염화 탄화수소, 또는 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 저분자량 지방족 알코올)에 유리 화합물을 용해시키거나, 이러한 용해 후 소정의 산 또는 염기를 첨가함으로써 수득한다. 염은 여과시킴으로써, 재침전시킴으로써, 부가염용 비용매를 사용하여 침전시킴으로써, 또는 용매를 증발시킴으로써 수득한다. 수득된 염은 유리 화합물로 전환시킬 수 있고, 이 유리 화합물은 알칼리화 또는 산성화로 염으로 전환시킬 수 있다. 이러한 방식으로, 약리학적으로 허용불가능한 염은 약리학적으로 허용가능한 염으로 전환시킬 수 있다.

[1275] 본 발명에 따른 화합물의 용매화물 또는 특히 수소화물은 예를 들어, 적절한 용매의 존재 하에 공지된 방식으로 제조할 수 있다. 수소화물은 물, 또는 물과 극성 유기 용매(예컨대, 알코올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올, 또는 케톤, 예를 들어, 아세톤)의 혼합물로부터 수득할 수 있다.

[1276] 적절하게는, 본 발명에서 언급한 전환은 그 자체로 당업자에게 익숙한 방법과 유사하게 행할 수 있다.

[1277] 당업자는 자신의 지식에 기초하여, 그리고 본 발명의 설명 내에 나타내고 기재되어 있는 합성 경로에 기초하여 화학식 Ⅰ의 화합물에 대한 다른 가능한 합성 경로를 발견하는 방법을 알고 있다. 이들 모든 다른 가능한 합성 경로 또한 본 발명의 일부이다.

[1278] 본 발명은 상세히 설명되어 있지만, 본 발명의 범위는 기재된 특징 또는 실시양태로만 한정되지 않는다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된 본 발명의 기술적 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 당 분야에 공지된 지식 및/또는 특히 본 발명의 개시내용(예를 들면, 명시, 비명시 또는 본질적인 개시)에 기초하여 설명된 본 발명에 대한 변형, 유사체화, 변이, 유도, 상동화 및 적용을 가할 수 있다.

[1279] 하기 실시예는 본 발명을 제한하지 않으면서 본 발명을 더 설명하기 위한 것이다. 마찬가지로, 제조가 명시적으로 기재되어 있지 않은 화학식 Ⅰ의 다른 화합물들은 통상의 제조 기법을 이용하여 당업자에게 그 자체로 공지된 방식으로, 또는 이와 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

[1280] 하기 실시예에서 최종 화합물로서 언급된 임의의 또는 모든 화합물뿐만 아니라, 이들의 염, N-산화물, 및 N-산화물의 염은 본 발명의 바람직한 객체이다.

[1281] 실시예에서, m.p.는 융점을 나타내고, h는 시간을, min은 분을, Rf는 박층 크로마토그래피에서의 체류 인자를, s.p.는 소결점을, EF는 실험식을, MW는 분자량을, MS는 질량 스펙트럼을, M은 분자 이온을, fnd.는 실측치를, cal.은 계산치를 나타내고, 다른 약어는 당업자에게 그 자체로 통상적인 그의 의미를 가진다.

[1282] 입체화학에서의 통상적인 실시에 따르면, 기호 RS 및 SR은 라세미체의 키랄 중심 각각의 구체적 배열을 표시하기 위해 사용된다. 보다 상세하게, 예를 들면, 용어 "(2RS,4aRS,10bRS)"는 배열 (2R,4aR,10bR)을 가진 하나의 거울상이성질체 및 배열 (2S,4aS,10bS)를 가진 다른 거울상이성질체를 포함하는 라세미체(라세미체 혼합물)을 나타낸다.

[1283] [실시예]

[1284] **최종 화합물**

[1285] **1. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1286] 1 mℓ의 디클로로메탄 및 9 mℓ의 메탄올에 용해된 423 mg의 아세트산(2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르(실시예 18)을 152 mg의 탄산세슘에 첨가하고, 이 용액을 19 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 발포체로서 표제 화합물 229 mg을 수득하였다.

[1287] EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; MW: 계산치: 412.49

[1288] MS: 실측치: 413.3(MH^+)

[1289] 하기 명백하게 언급된 또는 기재된 적절한 에스테르 화합물(화합물 18 내지 34)로부터 출발하여, 또는 당업자에게 공지된 방식 또는 본 명세서에 기재된 실시예와 유사한 방식으로 제조될 수 있는 적절한 에스테르 화합물로부터 출발하여 하기 화합물 2 내지 17 및 명시적으로 기재되지 않은 추가의 유사한 관련 화합물을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 수득한다.

[1290] **2. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1291] EF: $C_{20}H_{25}N_3O_3$; MW: 계산치: 355.44

[1292] MS: 실측치: 356.3(MH^+)

[1293] **3. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-피리딘-3-일-티아졸-4-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1294] EF: $C_{24}H_{25}N_3O_3S$; MW: 계산치: 435.55

[1295] MS: 실측치: 436.2(MH^+)

[1296] **4. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-6-이속사졸-5-일-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥**사히드로-페난트리딘-2-올

[1297] EF: $C_{19}H_{22}N_2O_4$; MW: 계산치: 342.4

[1298] MS: 실측치: 343.2(MH^+)

[1299] **5. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-피리딘-4-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로**-페난트리딘-2-올

[1300] EF: $C_{20}H_{22}N_2O_3$; MW: 계산치: 338.41

[1301] MS: 실측치: 339.4(MH^+)

[1302] **6. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-피리딘-3-일-1, 2,3,4,4a,10b-헥사히드로**-페난트리딘-2-올

[1303] EF: $C_{20}H_{22}N_2O_3$; MW: 계산치: 338.41

[1304] MS: 실측치: 339.3(MH^+)

[1305] **7. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-1,2,3,** 4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1306] EF: $C_{24}H_{29}N_3O_4$; MW: 계산치: 423.52

[1307] MS: 실측치: 424.4(MH^+)

[1308] **8. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-9-(1,1-디플루오로-메톡**시)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1309] EF: $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$; MW: 계산치: 415.4

[1310] MS: 실측치: 416.2(MH^+)

[1311] **9. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-9-(2,2-디플루오로-에톡**시)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1312] EF: $C_{22}H_{21}F_2N_3O_4$; MW: 계산치: 429.43

[1313] MS: 실측치: 430.3(MH^+)

[1314] **10. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-8-(1,1-디플루오로-메**톡시)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1315] EF: $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$; MW: 계산치: 415.4

[1316] MS: 실측치: 416.3(MH^+)

[1317] **11. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1318] EF: $C_{24}H_{27}NO_5$; MW: 계산치: 409.49

[1319] MS: 실측치: 410.3(MH^+)

[1320] **12. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,3]디옥솔-5-일-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,** 4,4a,10b-헥사히드로페난트리딘-2-올

[1321] EF: $C_{23}H_{25}NO_5$; MW: 계산치: 395.46

[1322] MS: 실측치: 396.2(MH^+)

[1323] **13. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조티아졸-6-일-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,** 10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1324] EF: $C_{23}H_{24}N_2O_3S$; MW: 계산치: 408.52

[1325] MS: 실측치: 409.2(MH^+)

[1326] **14. (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-퀴놀린-6-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드**로-페난트리딘-2-올

[1327] EF: $C_{24}H_{24}N_2O_3$; MW: 계산치: 388.47

[1328] MS: 실측치: 389.4(MH^+)

[1329] **15. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-8,9-디메톡**시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1330] EF: $C_{22}H_{21}F_2NO_5$; MW: 계산치: 417.41

[1331] MS: 실측치: 418.4(MH^+)

[1332] **16. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-9-에톡시-8-메톡시-1,** 2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1333] EF: $C_{22}H_{23}N_3O_4$; MW: 계산치: 393.45

[1334] MS: 실측치: 394.3(MH^+)

[1335] **17. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1336] **18. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1337] 1.67 g의 오산화인을 5 ㎖의 디클로로메탄에 현탁시켰다. 15 ㎖의 디클로로메탄에 용해된 1.227 g의 미정제 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)메타노일]아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)시클로헥실 에스테르(화합물 A1)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙욕으로 냉각시키고 20 ㎖의 트리에틸아민을 첨가한 후, 격렬히 교반하면서 10 ㎖의 물을 조심스럽게 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 농축하고, 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 715 ㎎의 표제 화합물을 수득하였다.

[1338] EF: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; MW: 계산치: 454.53

[1339] MS: 실측치: 455.2(MH^+)

[1340] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 적절한 출발 화합물(화합물 A2 내지 A17), 또는 당업자에게 공지된 방식으로 또는 본 명세서에 기재된 실시예와 유사한 방식으로 제조할 수 있는 적절한 출발 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 19 내지 34 및 명시적으로 기재되지 않은 유사한 추가 관련 화합물을 실시예 18에 기재된 방법에 따라 수득한다. 필요하다면, 고리화 반응을 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1341] **19. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(3-메틸-3H-이미다졸-**4-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1342] EF: $C_{22}H_{27}N_3O_4$; MW: 계산치: 397.48

[1343] MS: 실측치: 398.2(MH^+)

[1344] **20. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-피리딘-3-일-티아졸-**4-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1345] EF: $C_{26}H_{27}N_3O_4S$; MW: 계산치: 477.59

[1346] MS: 실측치: 478.2(MH^+)

[1347] **21. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-6-이속사졸-5-일-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1348] EF: $C_{21}H_{24}N_2O_5$; MW: 계산치: 384.44

[1349] MS: 실측치: 385.2(MH^+)

[1350] **22. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-피리딘-4-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1351] EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; MW: 계산치: 380.45

[1352] MS: 실측치: 381.3(MH^+)

[1353] **23. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-피리딘-3-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스

테르

[1354] EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; MW: 계산치: 380.45

[1355] MS: 실측치: 381.3(MH^+)

[1356] **24. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1357] EF: $C_{26}H_{31}N_3O_5$; MW: 계산치: 465.44

[1358] MS: 실측치: 466.4(MH^+)

[1359] **25. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-9-(1,1-디플**루오로-메톡시)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1360] EF: $C_{23}H_{21}F_2N_3O_5$; MW: 계산치: 457.44

[1361] MS : 실측치: 458.2(MH^+)

[1362] **26. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-9-(2,2-디플**루오로-에톡시)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1363] EF: $C_{24}H_{23}F_2N_3O_5$; MW: 계산치: 471.46

[1364] MS: 실측치: 472.2(MH^+)

[1365] **27. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-8-(1,1-디플**루오로-메톡시)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1366] EF: $C_{23}H_{21}F_2N_3O_5$; MW: 계산치: 457.44

[1367] MS: 실측치: 458.2(MH^+)

[1368] **28. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,3-디히드로-벤조[1,4] 디옥신-6-일)-9-**에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1369] EF: $C_{26}H_{29}F_2NO_6$; MW: 계산치: 451.52

[1370] MS: 실측치: 452.3(MH^+)

[1371] **29. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,3]디옥솔-5-일-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1372] EF: $C_{25}H_{27}NO_6$; MW: 계산치: 437.5

[1373] MS: 실측치: 438.2(MH^+)

[1374] **30. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조티아졸-6-일-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1375] EF: $C_{25}H_{26}N_2O_4S$; MW: 계산치: 450.56

[1376] MS: 실측치: 451.2(MH^+)

[1377] **31. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-퀴놀린-6-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1378] EF: $C_{26}H_{26}N_2O_4$; MW: 계산치: 430.51

[1379] MS: 실측치: 431.3(MH^+)

[1380] **32. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-**8,9-디메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1381] EF: $C_{24}H_{23}F_2NO_6$; MW: 계산치: 459.48

[1382] MS: 실측치: 460.3(MH+)

[1383] **33. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1384] EF: $C_{24}H_{25}N_3O_5$; MW: 계산치: 435.48

[1385] MS: 실측치: 436.3(MH^+)

[1386] **34. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(1-메틸-1H-이미다졸-**2-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1387] EF: $C_{22}H_{27}N_3O_4$; MW: 계산치: 397.48

[1388] MS: 실측치: 398.2(MH^+)

[1389] **35. 5-((2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥**사히드로-페난트리딘-6-일)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

[1390] 532 mg의 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(6-시아노-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르(화합물 44) 및 248 mg의 탄산세슘을 10 mℓ의 메탄올 (경우에 따라 2 mℓ의 디클로로메탄이 첨가될 수 있음) 중에서 19시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 이미노 에스테르 434 mg(질량 계산치 409.49, 실측치 MH^+ 410.3)을 수득하였다. 183 mg의 이미노 에스테르를 15 mℓ의 1 M HCl에 용해시키고, 5시간 동안 교반하였다. Na_2HPO_4를 첨가하고(pH = 10-11) 디클로로메탄으로 추출하였다. 건조한 후((Na_2SO_4)), 용매를 제거하여 무색 발포체로서 161 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[1391] EF: $C_{23}H_{26}N_2O_5$; MW: 계산치: 410,47

[1392] MS: 실측치:411,3

[1393] **36. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-**3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1394] 화합물 45로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

[1395] EF: $C_{23}H_{26}F_2N_2O_5$; MW: 계산치: 448,47

[1396] MS: 실측치: 449,3

[1397] **37. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-6-(2-메톡시-피**리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1398] 화합물 46으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

[1399] EF: $C_{22}H_{24}F_2N_2O_4$; MW: 계산치: 418,44

[1400] MS: 실측치: 419,2

[1401] **38. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-6-(6-모르폴린-**4-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1402] 화합물 47로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 수득하였다.

[1403] EF: $C_{25}H_{29}F_2N_3O_4$; MW: 계산치: 473,52

[1404] MS: 실측치: 474,3

[1405] **39. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-6-피리딘-3-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1406] 화합물 48로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1407] EF: $C_{21}H_{22}F_2N_2O_3$; MW: 계산치: 388,42

[1408] MS: 실측치: 389,3

[1409] **40. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-6-(2,6-디메톡시-피리미딘**-4-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1410] 화합물 49로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1411] EF: $C_{22}H_{25}F_2N_3O_5$; MW: 계산치: 449,46

[1412] MS: 실측치: 450,2

[1413] **41. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(2,2-디플루오로-에톡시)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-**3-일)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1414] 화합물 50으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1415] EF: $C_{23}H_{26}F_2N_2O_5$; MW: 계산치: 448,47

[1416] MS: 실측치: 449,3

[1417] **42. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-8,9-디메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1418] 화합물 51로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1419] EF: $C_{22}H_{26}N_2O_5$; MW: 계산치: 398,46

[1420] MS: 실측치: 399,4

[1421] **43. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1422] 화합물 52로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1423] EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; MW: 계산치: 412.49

[1424] MS: 실측치: 413.2

[1425] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 상응하는 출발 화합물(화합물 A18 내지 A26)로부터 출발하여, 하기 화합물 44 내지 52를 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응을 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1426] **44. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(6-시아노-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡**시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1427] EF: $C_{24}H_{25}N_3O_4$; MW: 계산치: 419.48

[1428] **45. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-6-(2,6-디메톡시**-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1429] EF: $C_{25}H_{28}F_2N_{26}$; MW: 계산치: 490.51

[1430] MS: 실측치: 491.2

[1431] **46. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-6-(2-**메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1432] EF: $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5$; MW: 계산치: 460.48

[1433] MS: 실측치: 461.2

[1434] **47. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-6-(6-**모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1435] EF: $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5$; MW: 계산치: 516.56

[1436] **48. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-6-피리**딘-3-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1437] EF: $C_{23}H_{24}F_2N_2O_4$; MW:계산치: 430.46

[1438] MS: 실측치: 431.3

[1439] **49. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-6-(2,6-디메톡시-**피리미딘-4-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1440] EF: $C_{24}H_{27}F_2N_3O_6$; MW: 계산치: 491.50

[1441] MS: 실측치: 492.2

[1442] **50. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(2,2-디플루오로-에톡시)-6-(2,6-디메톡시-**피리딘-3-일)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1443] EF: $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6$; MW: 계산치: 490,51

[1444] MS: 실측치: 491,3

[1445] **51. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-8,9-디메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1446] EF: $C_{24}H_{28}N_2O_6$; MW: 계산치: 440,5

[1447] MS: 실측치: 441,3

[1448] **52. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-4-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1449] EF: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; MW: 계산치: 454,53

[1450] MS: 실측치: 455,2

[1451] **53. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일)-9-(2,2-디플**루오로-에톡시)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1452] 화합물 54로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1453] EF: $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_5$; MW:계산치: 482,92

[1454] MS: 실측치: 483.2/485.2

[1455] **54. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일)-9-** (2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1456] 화합물 A27로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응을 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1457] EF: $C_{25}H_{27}ClF_2N_2O_6$; MW: 계산치: 524.95

[1458] MS: 실측치: 525.3

[1459] **55. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사**히드로-페난트리딘-2-올

[1460] 화합물 68로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1461] EF: $C_{20}H_{23}N_3O_3$; MW: 계산치: 353,42

[1462] MS: 실측치: 354,3

[1463] **56. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-파라졸-1-일-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1464] 화합물 69로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1465] EF: $C_{24}H_{26}N_4O_3$; MW: 계산치: 418,5

[1466] MS: 실측치: 419,4

[1467] $[\alpha]_D^{20}$ = -84°

[1468] **57. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비**피리디닐-5'-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1469] 화합물 70으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1470] EF: $C_{26}H_{33}N_3O_3$; MW: 계산치: 435,57

[1471] MS: 실측치: 436,4

[1472] **58. 6-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히**드로-페난트리딘-6-일)-니코틴산 메틸 에스테르

[1473] 화합물 71로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1474] EF: $C_{23}H_{26}N_2O_5$; MW: 계산치: 410,47

[1475] MS: 실측치: 411,3

[1476] $[\alpha]_D^{20}$ = -82°

[1477] **59. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리딘-5-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1478] 화합물 72로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1479] EF: $C_{21}H_{25}N_3O_4$; MW: 계산치: 383,45

[1480] MS: 실측치: 384,3

[1481] **60. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2,4,6-트리메톡시-피리미딘-5-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1482] 화합물 73으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1483] EF: $C_{23}H_{29}N_3O_6$; MW: 계산치: 443,5

[1484] MS: 실측치: 444,3

[1485] **61. (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1486] 화합물 74로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1487] EF: $C_{22}H_{27}N_3O_5$; MW: 계산치: 413,48

[1488] MS: 실측치: 414,3

[1489] **62. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(5-메틸-피라진-2-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1490] 화합물 75로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1491] EF: $C_{21}H_{25}N_3O_3$; MW: 계산치: 367,45

[1492] MS: 실측치: 368,3

[1493] **63. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리미딘-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1494] 화합물 76으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1495] EF: $C_{22}H_{27}N_3O_5$; MW: 계산치: 413,48

[1496] MS: 실측치: 414,3

[1497] $[\alpha]_D^{20}$ = -57°

[1498] **64. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1499] 화합물 77로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1500] EF: $C_{24}H_{26}N_4O_3$; MW: 계산치: 418,5

[1501] MS: 실측치: 419,3

[1502] **65. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히**드로-페난트리딘-2-올

[1503] 화합물 78로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1504] EF: $C_{20}H_{23}N_3O_3$; MW: 계산치: 353,42

[1505] MS: 실측치: 354,3

[1506] **66. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1507] 화합물 79로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1508] EF: $C_{23}H_{26}N_4O_3$; MW: 계산치: 406,49

[1509] MS: 실측치: 407,2

[1510] $[\alpha]_D^{20}$ = -88°

[1511] **67. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(4-메톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸로** [3,4-b] 피리딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1512] 화합물 80으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1513] EF: $C_{25}H_{30}N_4O_4$; MW: 계산치: 450,54

[1514] MS: 실측치: 451,4

[1515] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 상응하는 출발 화합물(화합물 A28 내지 A40)로부터 출발하여, 하기 화합물 68 내지 80을 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응을 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1516] **68. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1517] EF: $C_{22}H_{25}N_3O_4$; MW: 계산치: 395,46

[1518] MS: 실측치: 396,3

[1519] **69. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1520] EF: $C_{26}H_{28}N_4O_4$; MW: 계산치: 460,54

[1521] MS: 실측치: 461,3

[1522] **70. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(3,4,5,6-테트라히드로-**2H-[1,2']비피리디닐-5'-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1523] EF: $C_{28}H_{35}N_3O_4$; MW: 계산치: 477,61

[1524] MS: 실측치: 478,4

[1525] **71. 6-((2R,4aR,10bR)-2-아세톡시-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히**드로-페난트리딘-6-일)-니코틴산 메틸 에스테르

[1526] EF: $C_{25}H_{28}N_2O_6$; MW: 계산치: 452,51

[1527] MS: 실측치: 453,3

[1528] **72. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1529] EF: $C_{23}H_{27}N_3O_5$; MW: 계산치: 425,49

[1530] MS: 실측치: 426,3

[1531] **73. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2,4,6-트리메톡시-피리미**딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1532] EF: $C_{25}H_{31}N_3O_7$; MW: 계산치: 485,54

[1533] MS: 실측치: 486,3

[1534] **74. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메**톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1535] EF: $C_{24}H_{29}N_3O_6$; MW: 계산치: 455,52

[1536] MS: 실측치: 456,3

[1537] **75. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(5-메틸-피라진-2-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1538] EF: $C_{23}H_{27}N_3O_4$; MW: 계산치: 409,49

[1539] MS: 실측치: 410,3

[1540] **76. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리미딘-4-일)-9-에톡시-8-메**톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1541] EF: $C_{24}H_{29}N_3O_6$; MW: 계산치: 455,52

[1542] MS: 실측치: 456,3

[1543] **77. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1544] EF: $C_{26}H_{28}N_4O_4$; MW: 계산치: 460,55

[1545] MS: 실측치: 461,3

[1546] **78. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일**-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1547] EF: $C_{22}H_{25}N_3O_4$; MW: 계산치: 395,46

[1548] MS: 실측치: 396,3

[1549] **79. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(1-메틸-1H-벤조트리아졸**-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1550] EF: $C_{25}H_{28}N_4O_4$; MW: 계산치: 448,53

[1551] MS: 실측치: 449,3

[1552] **80. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(4-메톡시-1,3-디메틸-1H-**피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1553] EF: $C_{27}H_{32}N_4O_5$; MW: 계산치: 492,58

[1554] MS: 실측치: 493,4

[1555] **81. (2S,4aS,10bS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1556] 표제 화합물은 "최종 화합물"이라는 부분의 말단 아래에 기재되어 있는 칼럼을 사용하는, 상응하는 라세미체(실시예 1)의 크로마토그래피 분리로 수득할 수 있다.

[1557] EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; MW: 계산치: 412,49

[1558] MS: 실측치: 413,3

[1559] **82. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1560] 화합물 83으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다. 별법으로, 표제 화합물은 "최종 화합물"이라는 부분의 말단 아래에 기재되어 있는 칼럼을 사용하는, 상응하는 라세미체(실시예 1)의 크로마토그래피 분리로 수득할 수 있다.

[1561] EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; MW: 계산치: 412,49

[1562] MS: 실측치: 413,3

[1563] **83. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡**시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1564] 화합물 A41로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응은 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1565] EF: $C_{25}H_{30}N_2O_6$; MW: 계산치: 454,53

[1566] MS: 실측치: 455,3

[1567] **84. (3SR,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-피리딘-3-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드**로-페난트리딘-3-올

[1568] 화합물 85로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1569] EF: $C_{20}H_{22}N_2O_3$; MW: 계산치: 338,41

[1570] MS: 실측치: 339,3

[1571] **85. 아세트산 (3SR,4aRS,10bRS)-8,9-디메톡시-6-피리딘-3-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-3-일 에스테르

[1572] 화합물 A42로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응은 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1573] EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; MW: 계산치: 380,45

[1574] MS: 실측치: 381,3

[1575] **86. (2R,4aR,10bR)-6-(4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡**시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1576] 화합물 87로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1577] EF: $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$; MW: 계산치: 446,94

[1578] MS: 실측치: 447,3

[1579] **87. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(4-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡**시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1580] 화합물 A41로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 18의 방법에 따라 부생성물로서 수득하였다.

[1581] EF: $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$; MW: 계산치: 488,97

[1582] MS: 실측치: 489,2

[1583] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 적절한 에스테르 화합물(화합물 96 내지 103), 또는 당업자에게 공지된 방식 또는 본 명세서에 기재된 실시예와 유사한 방식으로 제조될 수 있는 적절한 에스테르 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 88 내지 95 및 명시적으로 기재되지 않은 유사한 추가 관련 화합물들을 실시예 1의 방법에 따라 수득하였다.

[1584] **88. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메틸설파닐-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1585] $C_{22}H_{26}N_2O_3S$

[1586] 계산치: 398.53

[1587] 실측치(MH^+): 399.2

[1588] **89. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1589] $C_{22}H_{27}N_3O_3S$

[1590] 계산치: 413.54

[1591] 실측치(MH^+): 414.2

[1592] **90. (2R,4aR,10bR)-6-(5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일)-9-에톡시-8-메**톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1593] $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$

[1594] 계산치: 433.96

[1595] 실측치(MH^+): 434.2 및 436.2

[1596] **91. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1597] $C_{22}H_{26}N_2O_4$

[1598] 계산치: 382.46

[1599] 실측치(MH^+): 383.2

[1600] **92. 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히**드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온

[1601] $C_{22}H_{26}N_2O_4$

[1602] 계산치: 382.46

[1603] 실측치(MH^+): 383.2

[1604] **93. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1605] $C_{22}H_{26}N_2O_4$

[1606] 계산치: 382.46

[1607] 실측치(MH^+): 383.3

[1608] **94. (2R,4aR,10bR)-6-(4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1609] $C_{22}H_{27}ClN_4O_3$

[1610] 계산치: 430.94

[1611] 실측치(MH^+): 431,3 및 433,2

[1612] **95. (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1613] $C_{23}H_{30}N_4O_4$

[1614] 계산치: 426.52

[1615] 실측치(MH^+): 427.3

[1616] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 상응하는 출발 화합물(화합물 A43 내지 A50)로부터 출발하여, 하기 화합물 96 내지 103을 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응은 예를 들어, 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1617] **96. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메틸설파닐-피리딘-3-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1618] $C_{24}H_{28}N_2O_4S$

[1619] 계산치: 440.57

[1620] 실측치(MH^+): 441.2

[1621] **97. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(4-메틸-2-메틸설파닐-피**리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1622] $C_{24}H_{29}N_3O_4S$

[1623] 계산치: 455. 58

[1624] 실측치(MH^+): 456.2

[1625] **98. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일)-9-에**톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1626] $C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$

[1627] 계산치: 476.00

[1628] 실측치(MH^+): 476.2 및 478.1

[1629] **99. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1630] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1631] 계산치: 424.50

[1632] 실측치(MH^+): 425.3

[1633] **100. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히**드로-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1634] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1635] 계산치: 424.50

[1636] 실측치(MH^+): 425.3

[1637] **101. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1638] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1639] 계산치: 424.50

[1640] 실측치(MH^+): 425.2

[1641] **102. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(4-클로로-2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-**9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1642] 표제 화합물은 이용된 고리화 조건 하에 화합물 A50으로부터 수득하였다.

[1643] $C_{24}H_{29}ClN_4O_4$

[1644] 계산치: 472.98

[1645] 실측치(MH^+): 473.3 및 475.2

[1646] **103. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-**9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1647] $C_{25}H_{32}N_4O_5$

[1648] 계산치: 468.56

[1649] 실측치(MH^+): 469.3

[1650] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 적절한 에스테르 화합물(화합물 111 내지 117), 또는 당업자에게 공지된 방식으로, 또는 본 명세서에 기재된 실시예와 유사한 방식으로 제조될 수 있는 적절한 에스테르 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 104 내지 110을 실시예 1의 방법에 따라 수득할 수 있었다.

[1651] **104. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디에톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1652] $C_{25}H_{32}N_2O_5$

[1653] 계산치: 440,54

[1654] 실측치(MH^+): 441.3

[1655] **105. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1656] $C_{23}H_{28}N_2O_5$

[1657] 계산치: 412,49

[1658] 실측치(MH^+): 413.3

[1659] **106. (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1660] $C_{22}H_{28}N_4O_3$

[1661] 계산치: 396,49

[1662] 실측치(MH^+): 397.3

[1663] **107. (2R,4aR,10bR)-6-(5,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1664] $C_{23}H_{28}N_2O_5$

[1665] 계산치: 412.49

[1666] **108. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일)-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1667] $C_{24}H_{30}N_2O_5$

[1668] 계산치: 426.52

[1669] **109. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메틸설파닐-피리미딘-5-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1670] $C_{21}H_{25}N_3O_3S$

[1671] 계산치: 399.52

[1672] **110. 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사**히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온

[1673] $C_{21}H_{25}N_3O_4$

[1674] 계산치: 383.45

[1675] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 상응하는 출발 화합물(화합물 A51 내지 A57)로부터 출발하여, 하기 화합물 111 내지 117을 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응은 예를 들어, 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1676] **111. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디에톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메**톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1677] $C_{27}H_{34}N_2O_6$

[1678] 계산치: 482.58

[1679] 실측치(MH^+): 483.3

[1680] **112. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메**톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1681] $C_{25}H_{30}N_2O_6$ 계산치: 454.53

[1682] 실측치(MH^+): 455.3

[1683] **113. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-**8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1684] $C_{24}H_{30}N_4O_4$

[1685] 계산치: 438.53

[1686] 실측치(MH^+): 439.3

[1687] **114. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(5,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메**톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1688] $C_{25}H_{30}N_2O_6$

[1689] 계산치: 454.53

[1690] **115. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일)-**8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1691] $C_{26}H_{32}N_2O_6$

[1692] 계산치: 468.55

[1693] **116. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메틸설파닐-피리미딘-**5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1694] $C_{23}H_{27}N_3O_4S$

[1695] 계산치: 441.55

[1696] **117. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히**드로-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1697] $C_{23}H_{27}N_3O_5$

[1698] 계산치: 425.49

[1699] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 적절한 에스테르 화합물(화합물 121 내지 123), 또는 당업자에게 공지된 방식으로 또는 본 명세서에 기재된 실시예와 유사하게 제조될 수 있는 적절한 에스테르 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 118 내지 120을 실시예 1의 방법에 따라 수득할 수 있었다.

[1700] **118. (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-히드록시-피리딘-3-일)-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1701] $C_{21}H_{24}N_2O_4$

[1702] 계산치: 368.44

[1703] 실측치(MH^+): 369.3

[1704] **119. (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1705] $C_{22}H_{27}N_3O_5$

[1706] 계산치: 413.48

[1707] 실측치(MH^+): 414.3

[1708] **120. (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1709] $C_{22}H_{27}N_3O_5$

[1710] 계산치: 413.48

[1711] 실측치(MH^+): 414.3

[1712] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 상응하는 출발 화합물(화합물 A58 내지 A60)로부터 출발하여, 하기 화합물 121 내지 123을 실시예 18의 방법에 따라 수득하였다. 필요하다면, 고리화 반응은 예를 들어, 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1713] **121. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-히드록시-피리딘-3-일)-8-메톡**시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1714] $C_{23}H_{26}N_2O_5$

[1715] 계산치: 410.47

[1716] 실측치(MH^+): 411.3

[1717] **122. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1718] $C_{24}H_{29}N_3O_6$

[1719] 계산치: 455.52

[1720] 실측치(MH^+): 456.3

[1721] **123. 아세트산 (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1722] $C_{24}H_{29}N_3O_6$

[1723] 계산치: 455.52

[1724] 실측치(MH^+): 456.3

[1725] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 적절한 에스테르 화합물(화합물 143 내지 160), 또는 당업자에게 공지된 방식으로 또는 본 명세서에 기재된 실시예와 유사하게 제조될 수 있는 적절한 에스테르 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 124 내지 142를 실시예 1의 방법에 따라 수득할 수 있었다.

[1726] **124. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리딘-4-일-1,2,3,4,4a,10b-헥**사히드로-페난트리딘-2-올

[1727] $C_{21}H_{24}N_2O_3$

[1728] 계산치: 352,44

[1729] 실측치(MH^+): 353.3

[1730] **125. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리딘-3-일-1,2,3,4,4a,10b-헥**사히드로-페난트리딘-2-올

[1731] $C_{21}H_{24}N_2O_3$

[1732] 계산치: 352,44

[1733] 실측치(MH^+): 353.3

[1734] **126. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1735] $C_{25}H_{31}N_3O_4$

[1736] 계산치: 437,54

[1737] 실측치(MH^+): 438.4

[1738] **127. (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-디플루오로-메톡시)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-**3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1739] $C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$

[1740] 계산치: 434,44

[1741] 실측치(MH^+): 435.3

[1742] **128. (2RS, 4aRS,10bRS)-8-(1,1-디플루오로-메톡시)-6-(2,6-디메톡시-피리딘**-3-일)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1743] $C_{22}H_{24}F_2N_2O_5$

[1744] 계산치: 434,44

[1745] 실측치(MH^+): 435.2

[1746] **129. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-8-(1,1-디플루오로-메**톡시)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1747] $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$

[1748] 계산치: 415,4

[1749] 실측치(MH^+): 416.3

[1750] **130. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리미딘-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1751] $C_{22}H_{27}N_3O_5$

[1752] 계산치: 413,48

[1753] 실측치(MH^+): 414.2

[1754] **131. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-클로로-2,6-비스-디메틸아미노-피리미딘-4-일)-**9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1755] $C_{24}H_{32}ClN_5O_3$

[1756] 계산치: 474,01

[1757] 실측치(MH^+): 474.2/476.3

[1758] **132. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-**헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1759] $C_{20}H_{23}N_3O_3$

[1760] 계산치: 353,42

[1761] 실측치(MH^+): 354.2

[1762] **133. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥**사히드로-페난트리딘-2-올

[1763] $C_{20}H_{23}N_3O_3$

[1764] 계산치: 353,42

[1765] 실측치(MH^+): 354.3

[1766] **134. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-클로로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사**진-7-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1767] $C_{25}H_{29}ClN_2O_4$

[1768] 계산치: 456,97

[1769] 실측치(MH^+): 457.3/459.3

[1770] **135. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1771] $C_{24}H_{26}N_4O_3$

[1772] 계산치: 418,5

[1773] 실측치(MH^+): 419.3

[1774] **136. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시**-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1775] $C_{24}H_{26}N_4O_3$

[1776] 계산치: 418,5

[1777] 실측치(MH^+): 419.2

[1778] **137. (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,3]티아디아졸-5-일-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1779] $C_{22}H_{23}N_3O_3S$

[1780] 계산치: 409,51

[1781] 실측치(MH^+): 410.1

[1782] **138. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-[6-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-피**리딘-3-일]-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1783] $C_{27}H_{35}N_3O_3$

[1784] 계산치: 449,6

[1785] 실측치(MH^+): 450.2

[1786] **139. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리딘-3-일)-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1787] $C_{22}H_{26}N_2O_4$

[1788] 계산치: 382,46

[1789] 실측치(MH^+): 383.2

[1790] **140. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1791] $C_{23}H_{26}N_4O_3$

[1792] 계산치: 406,49

[1793] 실측치(MH^+): 407.2

[1794] **141. (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-퀴녹살린-5-일-1,2,3,4,4a,10b-**헥사히드로페난트리딘-2-올

[1795] $C_{24}H_{25}N_3O_3$

[1796] 계산치: 403,49

[1797] 실측치(MH^+): 404.2

[1798] **142. (2RS,4aRS,10bRS)-6-(3-클로로-2,6-디메톡시-피리딘-4-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1799] $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$

[1800] 계산치: 446,94

[1801] 실측치(MH^+): 447.3

[1802] 달리 명시하지 않는 한, 당업자에게 공지된 방식으로, 또는 하기 본 명세서에 기재된 출발 화합물과 유사하게 제조될 수 있는 상응하는 출발 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 143 내지 160을 실시예 18의 방법에 따라 수득할 수 있었다. 필요하다면, 고리화 반응을 예를 들면, 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1803] **143. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리딘-4-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1804] $C_{23}H_{26}N_2O_4$

[1805] 계산치: 394,47

[1806] 실측치(MH^+): 395.3

[1807] **144. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리딘-3-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1808] $C_{23}H_{26}N_2O_4$

[1809] 계산치: 394,47

[1810] 실측치(MH^+): 395.3

[1811] **145. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-모르폴린-4-일-피**리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1812] $C_{27}H_{33}N_3O_5$

[1813] 계산치: 479,58

[1814] 실측치(MH^+): 480.4

[1815] **146. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(1,1-디플루오로-메톡시)-6-(2,6-디메톡**시-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1816] $C_{24}H_{26}F_2N_2O_6$

[1817] 계산치: 476,48

[1818] 실측치(MH^+): 477.4

[1819] **147. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-디플루오로-메톡시)-6-(2,6-디메톡**시-피리딘-3-일)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1820] $C_{24}H_{26}F_2N_2O_6$

[1821] 계산치:476,48

[1822] 실측치(MH^+): 477.3

[1823] **148. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-8-(1,1-디플**루오로-메톡시)-9-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1824] **149. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리미딘-4-일)-9-에톡시-**8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1825] $C_{24}H_{29}N_3O_6$

[1826] 계산치: 455,52

[1827] 실측치(MH^+): 456.2

[1828] **150. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-클로로-2,6-비스-디메틸아미노-피리미**딘-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1829] 표제 화합물은 이용된 고리화 조건 하에 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(비스-디메틸아미노-피리미딘-4-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르로부터 수득하였다.

[1830] $C_{26}H_{34}ClN_5O_4$

[1831] 계산치: 516,04

[1832] 실측치(MH^+): 516.3/518.3

[1833] **151. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1834] $C_{22}H_{25}N_3O_4$

[1835] 계산치: 395,46

[1836] 실측치(MH^+): 396.2

[1837] **152. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1838] $C_{22}H_{25}N_3O_4$

[1839] 계산치: 395,46

[1840] 실측치(MH^+): 396.2

[1841] **153. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-(5-클로로-4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조** [1,4]옥사진-7-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1842] 표제 화합물은 이용된 고리화 조건 하에 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르로부터 수득하였다.

[1843] $C_{27}H_{31}ClN_2O_5$

[1844] 계산치: 499,01

[1845] 실측치(MH^+): 499.2/501.2

[1846] **154. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리**딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1847] $C_{26}H_{28}N_4O_4$

[1848] 계산치: 460,54

[1849] 실측치(MH^+): 461.3

[1850] **155. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-**일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1851] $C_{26}H_{28}N_4O_4$

[1852] 계산치: 460,54

[1853] 실측치(MH^+): 461.3

[1854] **156. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-6-벤조[1,2,3]티아디아졸-5-일-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1855] $C_{24}H_{25}N_3O_4S$

[1856] 계산치: 451,55

[1857] 실측치(MH^+): 452.1

[1858] **157. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-[6-(2-피롤리딘-1-일-**에틸)-피리딘-3-일]-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1859] $C_{29}H_{37}N_3O_4$

[1860] 계산치: 491,64

[1861] 실측치(MH^+): 492.3

[1862] **158. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리딘-3-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1863] $C_{24}H_{28}N_2O_5$

[1864] 계산치: 424,5

[1865] 실측치(MH^+): 425.2

[1866] **159. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-6-(1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-**일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1867] $C_{25}H_{28}N_4O_4$

[1868] 계산치: 448,53

[1869] 실측치(MH^+): 449.2

[1870] **160. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-에톡시-8-메톡시-6-퀴녹살린-5-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1871] $C_{26}H_{27}N_3O_4$

[1872] 계산치: 445, 52

[1873] 실측치(MH^+): 446.3

[1874] 아래에 명시적으로 언급된 또는 기재된 적절한 에스테르 화합물 (화합물 163 내지 164), 또는 당업자에게 공지된 방식으로 또는 본 명세서에 기재된 실시예와 유사하게 제조될 수 있는 적절한 에스테르 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 161 내지 162를 실시예 1의 방법에 따라 수득할 수 있었다.

[1875] **161. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-디플루오로-메톡시)-9-메톡시-6-피리딘-3-일-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1876] **162. (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-디플루오로-메톡시)-9-메톡시-6-(6-모르폴린-**4-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1877] 당업자에게 공지된 방식으로, 또는 아래 본 명세서에 기재된 출발 화합물과 유사하게 제조될 수 있는 상응하는 출발 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물 163 내지 164를 실시예 18의 방법에 따라 수득할 수 있었다. 필요하다면, 고리화 반응을 예컨대, 사염화주석과 같은 촉매량의 루이스 산의 존재 하에 행할 수 있다.

[1878] **163. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-디플루오로-메톡시)-9-메톡시-6-피**리딘-3-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1879] $C_{22}H_{22}F_2N_2O_4$

[1880] 계산치: 416,43

[1881] 실측치(MH^+): 417.3

[1882] **164. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-8-(1,1-디플루오로-메톡시)-9-메톡시-6-** (6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1883] $C_{28}H_{29}F_2N_3O_5$

[1884] 계산치: 501,53

[1885] 실측치(MH^+): 502.4

[1886] **165. 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사**히드로-페난트리딘-6-일)-피리딘-2-카르복실산

[1887] 실시예 35에 대해 기재한 바와 유사하게, 산성 산 (2R,4aR,10bR)-6-(6-시아노-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르(화합물 172)를 제1 단계에서 상응하는 이미노 에스테르 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-피리딘-2-카르복스이미드산 메틸 에스테르로 전환시켰다. 제2 단계에서, 443 mg(1.08 mmol)의 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-피리딘-2-카르복스이미드산 메틸 에스테르를 3 mℓ의 THF에 용해시켰다. 51 mg(2.16 mmol) LiOH-H_2O 용액을 첨가하고, 이 용액을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 인산 및 인산수소이나트륨을 사용하여 pH를 5로 조정하였다. 용매를 제거하고, 고체 잔류물을 클로로포름/메탄올로 추출하였다. 휘발성 물질을 여과하여 제거한 후, 350 mg(82%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1888] $C_{22}H_{24}N_2O_5$

[1889] 계산치: 396,45

[1890] 실측치(MH^+): 397.2

[1891] **166. (2S,4aS,10bS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-8,9-디메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1892] "최종 화합물" 부분의 말단 아래에 기재된 칼럼을 사용하는, 상응하는 라세미체(실시예 42)의 크로마토그래피 분리로 표제 화합물을 수득할 수 있었다.

[1893] $C_{22}H_{26}N_2O_5$

[1894] 계산치: 398,46

[1895] 실측치(MH^+): 399.3

[1896] **167. (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-8,9-디메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

[1897] "최종 화합물" 부분의 말단 아래에 기재된 칼럼을 사용하는, 상응하는 라세미체(실시예 42)의 크로마토그래피 분리로 표제 화합물을 수득할 수 있었다.

[1898] $C_{22}H_{26}N_2O_5$

[1899] 계산치: 398,46

[1900] 실측치(MH^+): 399.2

[1901] **168. 산성 산 (2R,4aR,10bR)-6-(6-시아노-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[1902] 화합물 A61로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 44와 유사하게 수득할 수 있었다.

[1903] **169. (3SR,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-**1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-3-올

[1904] 화합물 170으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 수득할 수 있었다.

[1905] **170. 아세트산 (3SR,4aRS,10bRS)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-**메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-3-일 에스테르

[1906] 하기 적절한 출발 화합물로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 85와 유사하게 수득할 수 있었다.

[1907] 상기 적절한 화합물 및 적절한 산으로부터 출발하여, 상응하는 염을 예를 들어, 하기 일반적인 방법에 따라 또는 이와 유사한 방법에 따라 수득할 수 있었다:

[1908] 약 1 g의 유리 염기를 실온에서 적절한 용매 약 10 ㎖에 용해시켰다. 이 용액에, 1.1 당량의 적절한 산을 교반하에 한 번에 첨가하였다. 염이 침전되는 동안 혼합물을 밤새 교반하였다. 염을 여과하고 약 2 ㎖의 적절한 용매로 세정하고, 진공 하에 약 50℃에서 밤새 건조하였다. 따라서, 예를 들어, 염산의 경우에는 에테르 또는 알코올 용매(예컨대, 디옥산, THF, 디에틸에테르, 메탄올, 에탄올 등)이 적합할 수 있고, 또는 예컨대, 푸마르산, 타르타르산 또는 옥소글루타르산과 같은 유기산의 경우에는 케톤 용매(예를 들어, 아세톤)이 적합할 수 있다.

[1909] 상기 방법에 따라 또는 이와 유사한 방법에 따라 하기 염을 수득하였다:

[1910] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1911] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1912] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1913] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1914] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1915] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1916] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-

2-올 염산염

[1917] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1918] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1919] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1920] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 염산염

[1921] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 염산염

[1922] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 염산염

[1923] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1924] (2R,4aR,10bR)-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1925] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1926] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1927] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1928] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1929] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1930] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 황산염

[1931] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 황산염

[1932] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1933] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1934] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1935] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1936] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1937] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-1-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1938] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-

2-올 메탄설폰산염

[1939] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1940] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1941] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1942] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메탄설폰산염

[1943] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 메탄설폰산염

[1944] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 메탄설폰산염

[1945] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1946] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1947] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1948] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1949] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1950] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1951] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1952] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1953] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1954] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 시트르산염

[1955] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 시트르산염

[1956] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 시트르산염

[1957] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1958] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1959] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

L-타르타르산염

[1960] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1961] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1962] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1963] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1964] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1965] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1966] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1967] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-타르타르산염

[1968] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 L-타르타르산염

[1969] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 L-타르타르산염

[1970] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염; 융점: 실측치: 107℃에서 분해 시작

[1971] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1972] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1973] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1974] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1975] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1976] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1977] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1978] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-타르타르산염

[1979] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 D-타르타르산염

[1980] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 D-타르타르산염

[1981] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

메소-타르타르산염

[1982] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1983] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1984] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1985] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1986] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1987] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1988] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1989] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1990] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 메소-타르타르산염

[1991] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 메소-타르타르산염

[1992] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 메소-타르타르산염

[1993] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-말산염

[1994] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-말산염

[1995] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-말산염

[1996] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-말산염

[1997] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-말산염

[1998] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-말산염

[1999] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-말산염

[2000] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 D-말산염

[2001] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 D-말산염

[2002] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올

L-말산염

[2003] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-말산염

[2004] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-말산염

[2005] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-말산염

[2006] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-말산염

[2007] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-말산염

[2008] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-말산염

[2009] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 L-말산염

[2010] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 L-말산염

[2011] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 L-말산염

[2012] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3, 4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염; 융점: 실측치: 172℃에서 분해 시작

[2013] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2014] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2015] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2016] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2017] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2018] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2019] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2020] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2021] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2022] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 푸마르산염

[2023] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 푸마르산염

[2024] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피

리미딘-2-온 푸마르산염

[2025] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2026] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2027] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2028] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2029] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2030] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2031] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2032] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2033] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2034] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 말레산염

[2035] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 말레산염

[2036] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 말레산염

[2037] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염; 융점: 실측치: 110℃에서 분해 시작

[2038] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2039] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2040] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2041] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2042] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2043] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2044] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2045] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2046] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페

난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2047] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2048] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥소글루타르산염

[2049] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 옥소글루타르산염

[2050] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 옥소글루타르산염

[2051] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2052] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2053] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2054] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2055] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-6-(6-이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2056] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2057] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2058] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 옥살산염

[2059] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 옥살산염

[2060] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 옥살산염

[2061] (2R,4aR,10bR)-6-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2062] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피리미딘-5-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2063] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2064] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2065] (2R,4aR,10bR)-6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2066] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-피라진-2-일-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2067] (2R,4aR,10bR)-6-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2068] (2R,4aR,10bR)-9-에톡시-8-메톡시-6-(6-메톡시-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글

루콘산염

[2069] (2R,4aR,10bR)-6-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2070] (2R,4aR,10bR)-6-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-9-에톡시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-올 D-글루콘산염

[2071] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리딘-2-온 D-글루콘산염

[2072] 5-((2R,4aR,10bR)-9-에톡시-2-히드록시-8-메톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-6-일)-1-메틸-1H-피리미딘-2-온 D-글루콘산염.

[2073] 경우에 따라, 상기 염들은 적절한 염기를 사용하여 적절한 용매 중에서 유리 화합물로 전환시킬 수 있고, 상기 유리 화합물은 그 자체로 공지된 방식으로 단리할 수 있다.

[2074] 크로마토그래피 분리:

[2075] 거울상이성질체적으로 순수한 출발 화합물을 사용하는 상기 합성 방법에 대한 별법으로, R41 또는 R51이 수소인 화학식 I의 거울상이성질체적으로 순수한 최종 화합물은 1 이상의 하기 키랄 칼럼이 제공될 수 있는 크로마토그래피 분리에 의해 상응하는 라세미체로부터 수득할 수 있다:

[2076] CHIRALPAK® AD-H 5 ㎛(250 x 20 mm), 25℃

[2077] 헵탄/2-프로판올/디에틸아민 = 90/10/0.1; 20 mℓ/분, 340 nm에서 검출;

[2078] CHIRALPAK® AD 20 ㎛(285 x 110 mm), 30℃, 아세토니트릴/이소프로판올 = 95:5; 570 mℓ/분, 250 nm 또는 280 nm에서 검출;

[2079] CHIRALPAK® AD 20 ㎛(250 x 50 mm), 주위 온도, 헵탄/이소프로판올 = 95:5, 120 mℓ/분, 330 nm에서 검출; 또는

[2080] CHIRALPAK® 50801 20 ㎛(250 x 50 mm), 25℃, 120 mℓ/분, 330 nm에서 검출.

[2081] **출발 물질**

[2082] **A1. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)메타노일]아**미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)시클로헥실 에스테르

[2083] 555 mg의 2,6-디메톡시니코틴산 및 581 mg의 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드를 질소 하에 플라스크에 넣었다. 778 mg의 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)시클로헥실 에스테르(화합물 B1) 및 2 mg의 4-디메틸아미노피리딘 둘 다를 디클로로메탄 중의 용액으로서 첨가하고, 이 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온에서 42시간 동안 교반하였다. 반응을 5 mℓ의 물로 켄칭하였다. 층 분리 후, 유기층을 포화 탄산수소칼륨 용액 2.5 mℓ로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 제거하여, 정제 없이 다음 단계에서 사용되는 미정제 표제 화합물 1.227 g을 수득하였다.

[2084] MW: 계산치: 472.54 MS: 실측치: 473.1

[2085] 시판되는 적절한 헤테로아릴 카르복실산 또는 당 분야에 공지된 헤테로아릴 카르복실산 및 적절한 화합물 B1, B2, B3, B4 또는 B5로부터 출발하여, 상기 고리화 단계를 통해 상기 화합물들을 수득하는 데 사용되기도 하는 화합물 A1과 유사한 명시적으로 기재되지 않은 추가 관련 출발 화합물을 실시예 A1의 방법에 따라 수득하였다.

[2086] 하기 화합물들은 상기 적절한 출발 화합물 및 시판되는 또는 당 분야에 공지된 적절한 헤테로아릴 카르복실산으로부터 실시예 A1에 따른 방식으로 제조할 수 있다.

[2087] **A2. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(3-메틸-3H-**이미다졸-4-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2088] MW: 계산치: 415.49 MS: 실측치: 416.1

[2089] **A3. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(2-피리딘-**3-일-티아졸-4-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2090] MW: 계산치: 495.60 MS: 실측치: 496.0

[2091] **A4. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-[(1-이속사졸-5-**일-메타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2092] MW: 계산치: 402.45 MS: 실측치: 402.8

[2093] **A5. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-4-[(1-피리딘-4-일-메타**노일)-아미노]-시클로헥실에스테르

[2094] MW 계산치: 398.46 MS: 실측치: 399.2

[2095] **A6. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-4-[(1-피리딘-3-일-메타**노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2096] MW 계산치: 398.46 MS: 실측치: 399.2

[2097] **A7. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-4-{[1-(6-모르폴린-4-일-**피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2098] MW 계산치: 483.57 MS: 실측치: 484.4

[2099] **A8. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-메타노일)-**아미노]-3-[3-(1,1-디플루오로-메톡시)-4-메톡시-페닐]-시클로헥실 에스테르

[2100] MW 계산치: 475.45 MS: 실측치: 475.9

[2101] **A9. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-메타노일)-**아미노]-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페닐]-시클로헥실 에스테르

[2102] MW 계산치: 489.48 MS: 실측치: 489.9

[2103] **A10. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-메타노일)-**아미노]-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페닐]-시클로헥실 에스테르

[2104] MW 계산치: 475.45 MS: 실측치: 476.0

[2105] **A11. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일-메**타노일)-아미노]-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2106] MW 계산치: 469.54 MS: 실측치: 470.1

[2107] **A12. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메타노일)-아미**노]-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2108] MW 계산치: 455.51 MS: 실측치: 456.1

[2109] **A13. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-벤조티아졸-6-일-메타노일)-아미노]-3-** (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2110] MW 계산치: 468.58 MS: 실측치: 469.0

[2111] **A14. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-4-[(1-퀴놀린-6-일-메**타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2112] MW 계산치: 448.52 MS: 실측치: 449.3

[2113] **A15. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-**일)-메타노일]-아미노)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2114] MW 계산치: 477.47 MS: 실측치: 478.0

[2115] **A16. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-[(1-벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-메타노일)-**아미노]-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2116] MW 계산치: 453.50 MS: 실측치: 454.0

[2117] **A17. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르**

[2118] MW 계산치: 415.49 MS: 실측치: 416.1

[2119] **A18. 아세트산(1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(6-시아노-피리딘-3-일)-메타노일]-아미**노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2120] **A19. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페**닐]-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2121] MW 계산치: 508.52 MS: 실측치: 509.1

[2122] **A20. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페**닐]-4-{[1-(2-메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2123] MW 계산치: 478.50 MS: 실측치: 479.1

[2124] **A21. 아세트산 (2RS,4aRS,10bRS)-9-(2,2-디플루오로-에톡시)-8-메톡시-6-(6-**모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-1,2,3,4,4a,10b-헥사히드로-페난트리딘-2-일 에스테르

[2125] MW 계산치: 533.58 MS: 실측치: 534.3

[2126] **A22. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페**닐]-4-[(1-피리딘-3-일-메타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2127] MW 계산치: 448.47

[2128] **A23. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페**닐]-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리미딘-4-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2129] MW 계산치: 509.51

[2130] **A24. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(2,2-디플루오로-에톡시)-3-메톡시-페**닐]-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-메타노일l-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2131] MW 계산치: 508.52 MS: 실측치: 509.2

[2132] **A25. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-4-{11-(2,6-디메톡시-**피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2133] MW 계산치: 458.52 MS: 실측치: 459.1

[2134] **A26. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리딘-4-일)-메타노일]-**아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2135] MW 계산치: 472.54 MS: 실측치: 473.1

[2136] **A27. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-{5-(2,2-디플루오로-에톡시)-2-[1-**(2,6-디메톡시-피리딘-4-일)-메타노일]-4-메톡시-페닐}-시클로헥실 에스테르

[2137] MW 계산치: 508.52

[2138] **A28. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-[(1-피리미딘-5-일-**메타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2139] MW 계산치: 413.48 MS: 실측치: 414.1

[2140] **A29. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(6-피라졸-1-**일-피리딘-3-일)-메타노일]-아미

노}-시클로헥실 에스테르

[2141] MW 계산치: 478.55

[2142] **A30. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-[(1-3,4,5,6-테트**라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-5'-일-메타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2143] MW 계산치: 495.62 MS: 실측치: 496.2

[2144] **A31. 6-[(1R,2R,4R)-4-아세톡시-2-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실카르**바모일]-니코틴산 메틸 에스테르

[2145] MW 계산치: 470.53 MS: 실측치: 471.2

[2146] **A32. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(2-메톡시-피**리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2147] MW 계산치: 443.50 MS: 실측치: 444.2

[2148] **A33. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(2,4,6-트리메**톡시-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2149] MW 계산치: 503.65 MS: 실측치: 504.2

[2150] **A34. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-메타노일]-**아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2151] MW 계산치: 473.53 MS: 실측치: 474.2

[2152] **A35. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-메타노일]-**아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2153] MW 계산치: 427.50 MS: 실측치: 428.2

[2154] **A36. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리미딘-4-일)-메타노일]-**아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2155] MW 계산치: 473.53 MS: 실측치: 474.1

[2156] **A37. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(6-이미다졸-**1-일-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2157] MW 계산치: 478.55 MS: 실측치: 479.3

[2158] **A38. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-[(1-피라진-2-일-**메타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2159] MW 계산치: 413.48 MS: 실측치: 414.2

[2160] **A39. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-[(1-피라진-2-일-**메타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2161] MW 계산치: 466.54

[2162] **A40. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(4-메톡시-**1,3-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2163] MW 계산치: 510.60 MS: 실측치: 511.2

[2164] **A41. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아**미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2165] MW 계산치: 472.54 MS: 실측치: 473.2

[2166] A42. 아세트산 (1SR,3RS,4RS)-4-(3,4-디메톡시-페닐)-3-[(1-피리딘-3-일-메타노일)-아미노]-시클로헥실 에스테르

[2167] MW 계산치: 398.46 MS: 실측치: 399.2

[2168] A43. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(2-메틸설파닐-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2169] A44. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(4-메틸-2-메틸설파닐-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2170] A45. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2171] A46. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(2-메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2172] A47. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2173] A48. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(6-메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2174] A49. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2-디메틸아미노-4-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2175] A50. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2-디메틸아미노-4-메톡시-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2176] A51. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(4,6-디에톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2177] A52. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(4,6-디메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2178] A53. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2-디메틸아미노-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2179] A54. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(5,6-디메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2180] A55. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(5-에톡시-6-메톡시-피리딘-3-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2181] A56. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(2-메틸설파닐-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2182] A57. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2183] A58. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(6-히드록시-피리딘-3-일)-메타노일]아미노)-시클로헥실 에스테르

[2184] A59. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(3,6-디메톡시-피리다진-4-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2185] A60. 아세트산 (1R,3R,4R)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-{[1-(4,6-디메톡시-피리미딘-5-일)-메타노일]-아미노}-시클로헥실 에스테르

[2186] **A61. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-{[1-(6-시아노-피리딘-3-일)-메타노일]-아미**노}-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2187] 상기 최종 실시예에 대한 추가 관련 출발 화합물은 실시예 A1에 따른 방식으로 상기 적절한 출발 화합물 및 시판되거나 당 분야에 공지된 적절한 헤테로아릴 카르복실산으로부터 제조할 수 있다.

[2188] **B1. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥**실 에스테르

[2189] 하기 화합물 C1으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 B2의 방법과 유사한 방법으로 수득하였다.

[2190] EF: $C_{17}H_{25}NO_4$; MW: 307.39

[2191] MS: 308.0(MH^+)

[2192] **B1a. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실** 에스테르

[2193] 24.0 g(55.0 mmol)의 표제 화합물의 피로글루타메이트(화합물 B1b)를 물 150 mℓ에 현탁시키고, 100 mℓ의 디클로로메탄을 첨가한 후, 기체 방출이 그칠 때까지 포화 $KHCO_3$-용액을 첨가하였다. 층 분리, 수층의 재추출, 및 황산나트륨을 사용한 모아진 유기층의 건조 후, 용매를 제거하여 염 무함유 표제 화합물 16.9 g을 수득하였다. 분석 칼럼 크로마토그래피(CHIRALPAK AD-H 250 x 4.6 mm 5 μ No. ADHOCE-DB030, 용출제: n-헥산/iPrOH = 80/20 (부피/부피) + 0.1 % 디에틸아민): 체류 시간: 6.45 분

[2194] **B1b. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실** 에스테르, L-피로글루탐산과의 염

[2195] 용액 A: 55.2 g(180 mmol)의 라세미 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르(화합물 B1)를 540 mℓ의 이소프로필 아세테이트에 용해시켰다.

[2196] 용액 B: 18.6 g (144 mmol)의 L-피로글루탐산을 가열 하에 260 mℓ의 이소프로판올에 용해시킨 후, 290 mℓ의 이소프로필 아세테이트를 조심스럽게 첨가하였다.

[2197] 용액 B를 용액 A에 첨가하고, 48시간 동안 방치하였다. 고체를 여과하고 소량의 이소프로필 아세테이트로 세정하고 건조한 후, 표제 화합물에 대하여 거울상이성질체의 비율이 97:3인 무색 결정 32.48 g을 수득하였다.

[2198] 융점: 165-167℃

[2199] **B2. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-(3,4-디메톡시페닐)시클로헥실 에스**테르

[2200] 240 mℓ의 에탄올 중에 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥실 에스테르(화합물 C2) 10.37 g이 함유된 용액을, 아세트산 중의 아연 분말 16.8 g 및 구리(II) 아세테이트 일수화물 920 mg으로부터 제조된 아연-구리 커플에 첨가하고, 생성된 현탁물을 환류시키고, 아세트산 26 mℓ, 물 3.2 mℓ 및 에탄올 26 mℓ로 처리하였다. 생성된 혼합물을 추가 15분 동안 환류하였다. 침전물을 흡입으로 여과하고, 용매를 제거하였다. 2/7/1 비의 석유 에테르/에틸 아세테이트/트리에틸아민의 혼합물을 사용한 실리카 겔 상의 크로마토그래피 정제 및 상응하는 용출액 분획의 농축으로 담갈색 오일로서 표제 화합물 5.13 g(이론치의 55%)을 수득하였다.

[2201] R_f = 0.35 (석유 에테르/에틸 아세테이트/트리에틸아민 = 2/7/1)

[2202] **B3. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-[4-(1,1-디플루오로-메톡시)-3-메톡**시-페닐]-시클로헥실 에스테르

[2203] 하기 화합물 C3으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 B2의 방법과 유사한 방법으로 수득하였다.

[2204] EF: $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; MW: 329.35

[2205] MS: 330.0(MH^+)

[2206] **B4. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-[3-(1,1-디플루오로-메톡시)-4-메톡**시-페닐]-시클로헥실 에스테르

[2207] 하기 화합물 C4로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 B2의 방법과 유사한 방법으로 수득하였다.

[2208] EF: $C_{16}H_{21}F_2NO_4$; MW: 329.35

[2209] MS: 330.0(MH^+)

[2210] **B5. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡**시-페닐]-시클로헥실 에스테르

[2211] 하기 화합물 C5로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 B2의 방법과 유사한 방법으로 수득하였다.

[2212] **B5a. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-아미노-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시**-페닐]-시클로헥실 에스테르

[2213] 표제 화합물은 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 화합물 B1에 대해 기재된 바와 유사하게 이의 피로글루타메이트 염(화합물 B5b)으로부터 수득하였다.

[2214] **B5b. 아세트산 (1R,3R,4R)-4-아미노-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시**-페닐]-시클로헥실 에스테르, L-피로글루탐산과의 염

[2215] 343 mg(1.00 mmol)의 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-4-아미노-3-[3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페닐]-시클로헥실 에스테르(화합물 B5)를 3 mℓ의 이소프로판올에 용해시켰다. 이소프로판올 2 mℓ 중의 L-피로글루탐산 103 mg(0.80 mmol) 용액을 첨가하였다. 여과하고 건조한 후, 표제 화합물에 대해 97:3의 거울상이성질체 비율로 피로글루타메이트 162 mg을 분리하였다.

[2216] **B6. 아세트산 (1SR,3RS,4RS)-3-아미노-4-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥**실 에스테르

[2217] 3.0 g(7.36 mmol)의 아세트산 (1SR,3RS,4RS)-3-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르(화합물 C6)를 디옥산 중의 4 M HCl 6 mℓ에 용해시키고 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 25 mℓ의 포화 Na-HCO_3 용액을 조심스럽게 첨가하였다. 층 분리, 수층의 재추출 및 모은 유기층의 건조(Na_2SO_4) 후, 용매를 제거하여 표제 화합물 2.25 g을 수득하였다.

[2218] EF: $C_{17}H_{25}NO_4$; MW: 307.39

[2219] MS: 308.1(MH^+)

[2220] **B7. 아세트산 (1SR,3RS,4RS)-3-아미노-4-(3,4-디메톡시-페닐)-시클로헥실 에**스테르

[2221] 표제 화합물을 화합물 B6에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 화합물 C7로부터 수득할 수 있었다.

[2222] **C1. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-니트로시클로헥**실 에스테르

[2223] 하기 화합물 D1로부터 출발하여, 실시예 C2의 방법에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[2224] **C2. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥실 에스**테르

[2225] 10.18 g의 (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥산올(화합물 D2)을 100 mℓ의 아세트산 무수물에 용해시키고, 이 용액을 100℃까지 1-2시간 동안 가열하였다. 용매의 제거 후, 2/1 비의 석유 에테르/에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하였다. 상응하는 용출액 분획의 농축은 오일로서 10.37 g(이론치의 89%)의 표제 화합물을 제공하였다.

[2226] R_f = 0.32 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)

[2227] 하기 출발 화합물로부터 출발하여, 하기 화합물을 실시예 C2의 방법에 따라 수득하였다.

[2228] **C3. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-디플루오로-메톡시)-3-메톡시-페닐]**-4-니트로시클로헥실 에스테르

[2229] **C4. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-디플루오로-메톡시)-4-메톡시-페닐]**-4-니트로시클로헥실 에스테르

[2230] **C5. 아세트산 (1RS,3RS,4RS)-3-(3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페닐]**-4-니트로시클로헥실 에스테르

[2231] **C6. 아세트산 (1SR,3RS,4RS)-3-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(3-에톡시-4-메**톡시-페닐)-시클로헥실 에스테르

[2232] 22.64 g(65 mmol)의 [(1RS,6RS)-6-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥스-3-에닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르(화합물 D6)를 180 mℓ의 THF에 용해시키고, 50 mℓ의 BH_3(THF 중의 1 M 용액)를 적가하였다(30분). 2시간 동안 교반한 후, 빙욕을 사용하여 혼합물을 냉각시키고, H_2O_2(30%) 30 mℓ와 수성 NaOH(3 M) 60 mℓ의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 400 mℓ의 물 및 200 mℓ의 디클로로메탄을 첨가하였다. 층 분리, 수층의 재추출 및 모은 유기층의 건조(Na_2SO_4) 후, 용매를 제거하고, 미정제 생성물(23.42 g, 표제 화합물에 대하여 상기 두 위치이성질체 ~ 2:1의 혼합물)을 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[2233] 그 다음, 상기 미정제 물질을 50 ㎖의 피리딘에 용해시켰다. 50 mg의 4-디메틸아미노피리딘 및 60 ㎖의 아세트산 무수물을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반하였다. 용매 및 아세트산 무수물을 제거하였다(포화 $NaHCO_3$ 용액). 크로마토그래피에 의한 정제는 무색 발포체로서 표제 화합물 9.4 g을 제공하였다.

[2234] EF: $C_{22}H_{33}NO_6$; MW: 407.51

[2235] MS: 308.1(MH^+-Boc), 407.8(MH^+), 430.1(Mna^+)

[2236] **C7. 아세트산 (1SR,3RS,4RS)-3-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(3,4-디메톡시-**페닐)-시클로헥실 에스테르

[2237] 화합물 C6에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 화합물 D7로부터 표제 화합물을 수득할 수 있었다.

[2238] **D1. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-니트로시클로헥산올**

[2239] 하기 화합물 E1로부터 출발하여, 실시예 D2의 방법에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[2240] **D2. (1RS,3RS,4RS)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥산올**

[2241] 10 g의 (1RS,3RS,4SR)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥산올(화합물 E2)을 무수 1,2-디메톡시에탄 170 ㎖에 용해시켰다 메탄올 중의 나트륨 메탄올레이트 30% 용액 14.3 ㎖를 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 10분 동안 교반을 계속하고, 85% 인산 및 메탄올로 구성된 혼합물을 pH 1까지 첨가하였다. 생성된 현탁물은 포화 탄산수소칼륨 용액을 첨가함으로써 중화시켰다. 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하고, 유기층을 분리한 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 결정화되는 담황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다. 추가 정제 없이 다음 단계에서 표제 화합물을 사용하였다.

[2242] R_f = 0.29 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)

[2243] 융점: 126-127℃

[2244] 하기 적절한 출발 화합물로부터 출발하여, 실시예 D2의 방법에 따라 하기 화합물들을 수득하였다.

[2245] **D3. (1RS,3RS,4RS)-3-[4-(1,1-디플루오로-메톡시)-3-메톡시-페닐]-4-니트로**시클로헥산올

[2246] **D4. (1RS,3RS,4RS)-3-[3-(1,1-디플루오로-메톡시)-4-메톡시-페닐]-4-니트로**시클로헥산올

[2247] **D5. (1RS,3RS,4RS)-3-(3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페닐)-4-니트로**시클로헥산올

[2248] **D6. [(1RS,6RS)-6-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥스-3-에닐]-카르밤산** ter-부틸 에스테르

[2249] (1RS,6RS)-6-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥스-3-에닐아민(화합물 E6)으로부터 출발하여, 화합물 D7에 대해 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 수득하였다.

[2250] EF: $C_{20}H_{29}NO_4$; MW: 347.46,

[2251] MS: 370.1(Mna^+)

[2252] **D7. [(1RS,6RS)-6-(3,4-디메톡시-페닐)-시클로헥스-3-에닐]-카르밤산 tert-**부틸 에스테르

[2253] 15.18 g(65.06 mmol)의 (±)-시스-6-(3,4-디메톡시페닐)-시클로헥스-3-에닐아민(화합물 E7) 및 14.21 g(65.11 mmol)의 Boc_20를 디클로로메탄 중에서 2.5시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/n-헵탄으로부터 결정화하여 19.1 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[2254] EF: $C_{19}H_{27}NO_4$; MW: 333.43,

[2255] MS: 334.2(MH^+)

[2256] **E1. (1RS,3RS,4SR)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-니트로시클로헥산올**

[2257] 하기 화합물 F1로부터 출발하여, 실시예 E2의 방법에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[2258] **E2. (1RS,3RS,4SR)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥산올**

[2259] 질소 대기 하에, 16.76 g의 (3RS,4SR)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥사논(화합물 F2)을 300 ㎖의 테트

라히드로푸란에 용해시키고, 용액을 -78℃로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 중의 칼륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드 1 M 용액 75 ㎖를 적가하였다. 1시간 동안 더 교반한 후, 30% 과산화수소 용액 및 인산염 완충 용액으로 구성된 혼합물을 첨가하였다. 10분 동안 더 교반을 계속하고, 반응 혼합물을 400 ㎖의 에틸 아세테이트로 희석하고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 모은 유기층을 농축하여 발포체를 수득하였고, 1/1 비의 석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합물을 사용한 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 상기 발포체를 정제하여 10.18 g(이론치의 60%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[2260] EF: $C_{14}H_{19}NO_5$; MW: 281.31

[2261] MS: 299.1 (MNH_4^+)

[2262] R_f = 0.29(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)

[2263] 융점: 139-141℃

[2264] 하기 적절한 출발 화합물로부터 출발하여, 실시예 E2의 방법에 따라 하기 화합물들을 수득하였다.

[2265] **E3. (1RS,3RS,4SR)-3-[4-(1,1-디플루오로-메톡시)-3-메톡시-페닐]-4-니트로**시클로헥산올

[2266] **E4. (1RS,3RS,4SR)-3-[3-(1,1-디플루오로-메톡시)-4-메톡시-페닐]-4-니트로**시클로헥산올

[2267] **E5. (1RS,3RS,4SR)-3-(3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페닐)-4-니트로**시클로헥산올

[2268] **E6. (1RS,6RS)-6-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-시클로헥스-3-에닐아**민

[2269] 2-에톡시-1-메톡시-4-((1RS,6RS)-6-니트로-시클로헥스-3-에닐)-벤젠(화합물 F6)으로부터 출발하여, 화합물 E7에 대해 기재된 방법과 유사한 방법으로 표제 화합물을 수득하였다.

[2270] **E7. (±)-시스-6-(3,4-디메톡시페닐)-시클로헥스-3-에닐아민**

[2271] 40 g의 (±)-시스-1,2-디메톡시-4-(2-니트로시클로헥스-4-에닐)벤젠(화합물 F7)을 400 ㎖의 에탄올에 용해시키고, 40 g의 아연 분말을 첨가하였다. 비등점까지 가열한 후, 빙초산 65 ㎖를 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔류물을 희석된 염산에 재용해시키고, 톨루엔으로 추출하였다. 6 N 수산화나트륨 용액을 사용하여 수층을 알칼리화하고, 톨루엔으로 수회 추출하였다. 알칼리 추출의 모은 유기층은 황산나트륨을 사용하여 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 11.5 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[2272] **F1. (3RS,4SR)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-니트로시클로헥사논**

[2273] 하기 화합물 G1으로부터 출발하여, 실시예 F2의 방법에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[2274] **F2. (3RS,4SR)-3-(3,4-디메톡시페닐)-4-니트로시클로헥사논**

[2275] 90.0 g의 3,4-디메톡시-ω-니트로스티렌(화합물 G2), 90 ㎖의 2-트리메틸실릴옥시-1,3-부타디엔 및 180 ㎖의 무수 톨루엔을 오토클레이브에 넣었고, 여기서 혼합물은 140℃에서 2일 동안 교반된 후 냉각되었다. 1000 ㎖의 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 2 N 염산 용액 300 ㎖를 교반 하에 적가하였다. 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 모은 유기 추출물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 제거하여 150 g의 미정제 표제 화합물을 수득하였다. 용출제로서 1/1 비의 석유 에테르/에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 추가 정제를 행하여 순수한 표제 화합물 81.5 g(이론치의 67%)을 수득하였다.

[2276] EF: $C_{14}H_{17}NO_5$; MW: 279.30

[2277] MS: 279(M^+), 297.1(MNH_4^+)

[2278] R_f = 0.47(석유 에테르/에틸 아세테이트= 1/1)

[2279] 융점: 147-148℃

[2280] 하기 적절한 출발 화합물로부터 출발하여, 실시예 F2의 방법에 따라 하기 화합물을 수득하였다.

[2281] **F3. (3RS,4SR)-3-[4-(1,1-디플루오로-메톡시)-3-메톡시-페닐]-4-니트로시클로헥사논**

[2282] **F4. (3RS,4SR)-3-[3-(1,1-디플루오로-메톡시)-4-메톡시-페닐]-4-니트로시클로헥사논**

[2283] **F5. (3RS,4SR)-3-(3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-페닐)-4-니트로시클로헥사논**

[2284] **F6. 2-에톡시-1-메톡시-4-((1RS,6RS)-6-니트로-시클로헥스-3-에닐)-벤젠**

[2285] 2-에톡시-1-메톡시-4-((1RS,6SR)-6-니트로-시클로헥스-3-에닐)-벤젠(화합물 G6)으로부터 출발하여, 화합물 F7에 대해 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 수득하였다.

[2286] **F7. (±)-시스-1,2-디메톡시-4-(2-니트로시클로헥스-4-에닐)벤젠**

[2287] 10.0 g의 (±)-트랜스-1,2-디메톡시-4-(2-니트로시클로헥스-4-에닐)벤젠(화합물 G7) 및 20.0 g의 수산화칼륨을 150 ㎖의 에탄올 및 35 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시켰다. 이어서, 에탄올 60 ㎖ 중의 농축 황산 용액 17.5 ㎖를 적가하여 내부 온도가 4℃를 초과하지 않게 하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수 1 ℓ에 첨가하고, 침전물을 흡입으로 여과하고, 물로 세정한 다음 건조하고, 미정제 생성물을 에탄올 중에서 재결정화하였다. 8.6 g의 표제 화합물(융점 82.5-84℃)을 수득하였다.

[2288] **G1. 3-에톡시-4-메톡시-ω-니트로스티렌**

[2289] 당 분야에 공지된 출발 화합물로부터 출발하여, 실시예 G2의 방법에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[2290] **G2. 3,4-디메톡시-ω-니트로스티렌**

[2291] 207.0 g의 3,4-디메톡시벤즈알데히드, 100.0 g의 아세트산암모늄 및 125 ㎖의 니트로메탄을 1.0 ℓ의 빙초산 중에서 끓을 때까지 3-4시간 동안 가열하였다. 빙욕 중에서 냉각시킨 후, 침전물을 흡입으로 여과하고, 빙초산 및 석유 에테르로 린싱한 다음, 건조하였다. 융점: 140-141℃, 수율: 179.0 g.

[2292] 당 분야에 공지된 출발 화합물, 또는 당 분야에 공지된 화합물과 유사하게 수득할 수 있거나 당 분야에 공지된 방법(예컨대, WO 95/01338에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법)에 따라 수득될 수 있는 출발 화합물로부터 출발하여, 실시예 G2의 방법에 따라 하기 화합물들을 수득하였다.

[2293] **G3. 4-(1,1-디플루오로-메톡시)-3-메톡시-ω-니트로스티렌**

[2294] **G4. 3-(1,1-디플루오로-메톡시)-4-메톡시-ω-니트로스티렌**

[2295] **G5. 3-(2,2-디플루오로-에톡시-4)-메톡시-ω-니트로스티렌**

[2296] 표제 화합물은 실시예 G2의 방법에 따라 3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-벤즈알데히드(화합물 H1)로부터 출발하여 수득하였다.

[2297] 융점: 164-165℃

[2298] **G6. 2-에톡시-1-메톡시-4-((1RS,6SR)-6-니트로-시클로헥스-3-에닐)-벤젠**

[2299] 3-에톡시-4-메톡시-ω-니트로스티렌(화합물 G1)으로부터 출발하여, 화합물 G7에 기재된 바와 유사한 방법으로 표제 화합물을 수득하였다.

[2300] **G7. (±)-트랜스-1,2-디메톡시-4-(2-니트로시클로헥스-4-에닐)벤젠**

[2301] 50.0 g의 3,4-디메톡시-니트로스티렌(화합물 G2), 및 1.0 g(9.1 mmol)의 히드로퀴논을 200 ㎖의 무수 톨루엔에 현탁시키고, -70℃에서 55.0 g(1.02 mol)의 액상 1,3-부타디엔으로 처리하였다. 혼합물을 160℃, 오토클레이브에서 6일 동안 교반한 후, 냉각시켰다. 용매의 일부를 회전 증발기 상에서 제거하고, 생성된 침전물을 흡입으로 여과한 다음 에탄올 중에서 재결정화하였다. 융점: 113.5-115.5℃.

[2302] **H1. 3-(2,2-디플루오로-에톡시)-4-메톡시-벤즈알데히드**

[2303] 10.04 g의 이소바닐린 및 15.5 g의 탄산칼륨을 오토클레이브에 넣었다. 50 ㎖의 DMF 뿐만 아니라 12.44 g의 2-브로모-1,1-디플루오로에탄을 첨가하였다. 오토클레오브를 닫고 60℃에서 20시간 동안 가열하였다. 그 다음으로, 고체를 여과하고 120 ㎖의 DMF로 세정하였다. 약 120 ㎖의 용매를 증류하고, 잔류물을 200 ㎖의 얼음/물 위에 부었고, 이때 생성물이 침전되었다. 슬러리를 30분 동안 교반한 후, 생성물을 여과하고 건조하여 13.69 g의 원하는 생성물을 수득하였다.

[2304] 융점: 66-68℃

[2305] **상업적 유용함**

[2306] 본 발명에 따른 화합물은 이들을 산업적으로 유용하게 하는 유용한 약리학적 성질을 가진다. 선택적인 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스터라제(PDE) 억제제(특히 타입 4)로서, 이들은 한편으로는 (기도 확장 작용뿐만 아니라 호흡 속도 또는 호흡 구동 증가 작용으로 인한 기도 폐쇄의 치료를 위한) 기관지 치료, 및 혈관 확장 작용으로 인한 발기 부전의 치료에 적합할 수 있고, 다른 한편으로는 특히 예를 들면, 히스타민, PAF(혈소판-활성화 인자), 루코트리엔 및 프로스타글란딘과 같은 아라키돈산 유도체, 사이토킨, 인터루킨, 케모카인, 알파-인터페론, 베타-인터페론 및 감마-인터페론, 종양 괴사 인자(TNF) 또는 산소 유리 라디칼 및 프로테아제와 같은 매개자에 의해 매개되는 염증성 기도 질환(천식 예방), 염증성 피부 질환, 염증성 장 질환, 염증성 안 질환, 염증성 CNS 질환 및 염증성 관절 질환의 치료에 적합하다. 이 관계에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 낮은 독성, 우수한 장 흡수(높은 생체이용률), 넓은 치료 범위 및 유의한 부작용의 부재에 의해 구별된다.

[2307] 본 발명에 따른 화합물의 PDE-억제성으로 인해, 본 발명에 따른 화합물은 예를 들어, 치료제로서 인간 의학 및 수의학에서 사용될 수 있고, 여기서 이들은 예를 들어, 하기 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있다: 다양한 유래(기관지염, 알레르기성 기관지염, 기관지 천식, 폐기종, COPD)의 급성 및 만성(특히, 염증성 및 알레르기항원-유도) 기도 질환; 건선(심상성), 독성 및 알레르기성 접촉 습진, 아토피성 습진, 지루 습진, 단순태선, 일광화상, 항문성기 소양증, 원형 탈모증, 비후성 반흔, 원판상 홍반 루프스, 소포성 및 만연성 화농피부증, 내인성 및 외인성 여드름, 장미 여드름, 및 기타 증식성, 염증성 및 알레르기성 피부 질환과 같은 피부병(특히, 증식성, 염증성 및 알레르기성 타입); TNF 및 루코트리엔의 과도한 방출에 기초한 질환, 예컨대 관절염 타입의 질환(류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염 및 기타 관절염성 증상), 면역계 질환(AIDS, 다발성 경화증), 이식편 대 숙주 반응, 동종이식 거부, 쇼크 타입(패혈 쇼크, 내독소 쇼크, 그람-음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군 및 ARDS(성인 호흡 곤란 증후군)) 및 위장 영역에서의 전신성 염증(크론병 및 위궤양); 상부 기도(인두, 코) 영역 및 인접 영역(부비동, 눈)에서의 알레르기성 및/또는 만성 면역학적 가반응에 기초한 질환, 예를 들면 알레르기성 비염/동염, 만성 비염/동염, 알레르기성 결막염 및 비폴립; 및 PDE 억제제에 의해 치료될 수 있는 심장 질환, 예컨대 심부전, 또는 PDE 억제제의 조직-이완 작용으로 인해 치료될 수 있는 질환, 예컨대 발기 부전 또는 신장 급통증 및 신장 결석과 관련된 요관 급통증. 또한, 본 발명의 화합물은 요붕증 및 뇌 대사 억제와 관련된 증상, 예컨대 뇌 노화, 노인 치매(알츠하이머병), 파킨슨병 또는 다발-경색 치매와 관련된 기억 손상; 및 중추신경계의 질환, 예컨대 우울증 또는 동맥경화성 치매의 치료뿐만 아니라 인지능력 증강에도 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 백혈병 및 골다공증의 치료에 유용하다.

[2308] 또한, 본 발명은 상기 질환들 중 하나를 앓고 있는 인간을 비롯한 포유동물을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 치료 활성 및 약리학적 유효 및 허용 양의 1 이상의 본 발명에 따른 화합물을 아픈 포유동물에게 투여하는 것을 특징으로 한다.

[2309] 또한, 본 발명은 질환, 특히 상기 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물에 관한 것이다.

[2310] 또한, 본 발명은 상기 질환들의 치료 및/또는 예방에 사용되는 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[2311] 또한, 본 발명은 포스포디에스터라제에 의해 매개되는 질환, 특히 PDE4-매개 질환, 예컨대 본 발명의 명세서에서 언급된 PDE4-매개 질환 또는 당업자에게 자명하거나 공지된 PDE4-매개 질환의 치료를 위한 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[2312] 또한, 본 발명은 PDE4 억제 활성을 가진 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[2313] 게다가, 본 발명은 1 이상의 본 발명에 따른 화합물을 포함하는, 상기 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

[2314] 또한, 본 발명은 1 이상의 본 발명에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 요법, 예컨대, 상기 질환들 중 하나 이상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 데 사용할 수 있다.

[2315] 또한, 본 발명은 PDE, 특히 PDE4 억제 활성을 가진 본 발명에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[2316] 추가로, 본 발명은 포장재 및 상기 포장재 내에 함유된 약제를 포함하는 제품으로서, 약제는 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스터라제 타입 4(PDE4)의 효과를 길항하고, PDE4-매개 질환의 증상을 개선하는 데 있어서 치료적으로 유효하며, 포장재는 상기 약제가 PDE4-매개 질환의 예방 또는 치료에 유용하다는 것을 표시하는 표지 또는 포장 삽입물을 포함하며, 상기 약제는 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 중 1 이상의 화합물을 포함한다. 포장재, 표지 및 포장 삽입물은 관련 유용성을 가진 약물용 표준 포장재, 표지 및 포장 삽입물로서 일반적으로 간주되는 것과 유사하거나 비슷하다.

[2317] 약학 조성물은 그 자체로 공지된 방법 또는 당업자에게 익숙한 방법으로 제조한다. 약학 조성물로서, 본 발명에 따른 화합물(= 활성 화합물)은 그 자체로 사용되거나, 바람직하게는 예를 들면, 정제, 코팅정, 캡슐, 캐플릿, 좌제, 패치(예를 들면, TTS), 에멀젼, 현탁액, 겔 또는 용액의 형태로 적절한 약학 보조제 및/또는 부형제와 함께 사용되며, 활성 화합물 함량은 유리하게는 0.1 내지 95%이고, 보조제 및/또는 부형제의 적절한 선택에 의해 활성 화합물 및/또는 원하는 발병 시기에 정확히 맞추어진 약학 투약 제형(예를 들면, 서방출 제형 또는 장용 제형)을 달성할 수 있다.

[2318] 당업자는 자신의 숙련된 지식에 기초하여 원하는 약학 제형에 적합한 보조제, 부형제, 담체, 비히클, 희석제 또는 보강제를 잘 알고 있다. 용매, 겔 형성제, 연고 베이스 및 다른 활성 화합물 부형제 외에, 예를 들어, 항산화제, 분산제, 유화제, 방부제, 가용화제, 착색제, 착물화제 또는 투과 촉진제를 사용할 수 있다.

[2319] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여는 당 분야에서 이용가능한 일반적으로 허용되는 투여 방식 중 임의의 방식으로 행할 수 있다. 적합한 투여 방식의 예에는 정맥내 전달, 경구 전달, 비강 전달, 비경구 전달, 국소 전달, 경피 전달 및 직장 전달이 포함된다. 경구 전달이 바람직하다.

[2320] 호흡관 질환의 치료를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 에어로졸의 형태로 흡입에 의해서도 투여되며; 고형 조성물, 액상 조성물 또는 혼합 조성물의 에어로졸 입자의 직경은 0.5 내지 10 ㎛, 유리하게는 2 내지 6 ㎛이다.

[2321] 에어로졸 발생은 압력-구동 제트 아토마이저(atomizer) 또는 초음파 아토마이저로 행할 수 있으나, 유리하게는 추진제-구동 계량 에어로졸 또는 흡입 캡슐로부터의 마이크론화 활성 화합물의 추진제-무함유 투여로 행할 수 있다.

[2322] 사용된 흡입기 시스템에 따라, 활성 화합물 외에, 투약 제형은 예컨대, 추진제(예를 들면, 계량된 에어로졸의 경우 프리겐(Frigen)), 표면-활성 물질, 유화제, 안정화제, 방부제, 향미제, 충전제(예를 들면, 분말 흡입기의 경우 락토스)와 같은 필요한 부형제, 또는, 적절한 경우, 추가 활성 화합물을 추가로 함유한다. 흡입 목적의 경우, 환자에게 가능한 적합한 흡입 기술을 이용하여 최적 입도의 에어로졸을 발생시키고 투여할 수 있는 상당수의 장치를 이용할 수 있다. 어답터(스페이서, 팽창제), 서양배-형태의 용기(예를 들면, Nebulator®, Volumatic®) 및 푸퍼(puffer) 분무를 방출하는 자동 장치(Autohaler®)의 사용 외에, 계량된 에어로졸의 경우, 특히 분말 흡입기의 경우, 다수의 기술적 해결책(예컨대, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, 또는 유럽 특허 출원 EP0 505 321에 기재된 흡입기)을 사용할 수 있고, 이들을 사용하여 활성 화합물의 최적 투여를 달성할 수 있다.

[2323] 피부병 치료를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 특히 국소 적용에 적합한 약학 조성물의 형태로 투여한다. 약학 조성물의 제조를 위해, 본 발명에 따른 화합물(= 활성 화합물)은 바람직하게는 적합한 약학 보조제와 혼합하고 추가로 가공하여 적합한 약학 제형을 제공한다. 적합한 약학 제형은 예를 들어, 산제, 에멀젼, 현탁액, 분무제, 오일, 연고, 지방 연고, 크림, 페이스트, 겔 또는 용액이다.

[2324] 본 발명에 따른 약학 조성물은 그 자체로 공지된 방법으로 제조한다. 활성 화합물의 투약은 PDE 억제제에 대해 관용적인 양으로 행한다. 따라서, 피부병의 치료를 위한 국소 적용 제형(예컨대, 연고)은 예를 들어, 0.1-99%의 농도로 활성 화합물을 함유한다. 흡입에 의한 투여를 위한 투여량은 관용적으로 1일 당 0.01 내지 3 mg이다. 전신 요법(피경구 또는 정맥내)의 경우 관용적인 투여량은 1일 당 0.003 내지 3 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 흡입에 의한 투여를 위한 투여량은 1일 당 0.1 내지 3 mg이고, 전신 요법(비경구 또는 정맥내)의 경우의 투여량은 1일 당 0.03 내지 3 mg/kg이다.

[2325] **생물학적 연구**

[2326] 제2 메신저 시클릭 AMP(cAMP)는 염증성 세포 및 면역적격 세포(immunocompetent cell)를 억제하는 것으로 잘 공

지되어 있다. PDE4 동위효소는 염증성 질환의 개시 및 발전에 관여하는 세포에서 광범위하게 발현되고(H Tenor and C Schudt, in "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), 이의 억제는 세포내 cAMP 농도를 증가시켜 세포 활성화를 억제시킨다(JE Souness etal., Immunopharmacology 47 : 127-162, 2000).

[2327] 다양한 동물 모델에서의 생채내 PDE4 억제제의 소염 능력은 문헌에 기재되어 있다(MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1997). 세포 수준(시험관 내) 상의 PDE4 억제의 연구를 위해, 많은 다양한 전구염증 반응을 측정할 수 있다. 예로는 루미놀(luminol)-증강 화학발광으로서 측정될 수 있는 호중구성(C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991) 또는 호산구성(A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995) 과립구의 수퍼록사이드 생성, 또는 단핵구, 마크로파지 또는 수지상 세포에서의 종양 괴사 인자-α의 합성이 있다(Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997, and Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999). 또한, PDE4 억제제의 면역조정력은 사이토카인 합성 또는 증식과 같은 T-세포 반응의 억제로부터 자명하다(DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999). 상기 전구염증성 매개자의 분비를 억제하는 물질은 PDE4를 억제하는 것들이다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물에 의한 PDE4 억제는 염증 과정의 억제에 대한 중심 지표이다.

[2328] **PDE4 활성의 억제를 측정하는 방법**

[2329] PDE4B2 (GB no. M97515)는 엠. 콘티(M. Conti) 교수((Stanford University, USA))의 선물이다. PDE4B2는 프라이머 Rb9(5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG-3') 및 Rb10(5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3')를 사용한 PCR을 통해 본래의 플라스미드(pCMV5)로부터 증폭시켜 pCR-Bac 벡터(Invitrogen, Groningen, NL) 내로 클로닝시켰다.

[2330] 재조합 바큘로바이러스를 SF9 곤충 세포 내에서의 상동 재조합으로 제조하였다. 표준 프로토콜(Pharmingen, Hamburg)을 이용하여 발현 플라스미드를 Bac-N-Blue(Invitrogen, Groningen, NL) 또는 Baculo-Gold DNA(Pharmingen, Hamburg)와 함께 동시형질감염시켰다. 플라크 분석 방법을 이용하여 야생형 바이러스가 없는 재조합 바이러스 상청액을 선별하였다. 그 후, 고-역가 바이러스 상청액을 3회 증폭시켜 제조하였다. 무혈청 SF900 배지(Life Technologies, Paisley, UK) 중에서 1 내지 10의 MOI(감염 다중도)로 2×10^6 세포/㎖를 감염시켜 SF21 세포에서 PDE를 발현시켰다. 상기 세포를 28℃에서 48-72시간 동안 배양한 후, 이들을 1000 g 및 4℃에서 5-10분 동안 펠렛화하였다.

[2331] SF21 곤충 세포를 빙냉(4℃) 균질화 완충제(20 mM Tris, pH 8.2, 140 mM NaCl, 3.8 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM β-머캡토에탄올, 2 mM 벤즈아미딘, 0.4 mM 페파블록(Pefablock), 10 μM 류펩틴, 10 μM 펩스타틴 A, 5 μM 트립신 억제제를 함유함)에 대략 10^7 세포/㎖의 농도로 재현탁시키고, 초음파로 분쇄하였다. 이어서, 균질화물을 1000×g에서 10분 동안 원심분리하고, 상청액을 추후 사용시까지 -80℃에 저장하였다(하기 참조). 단백질 함량은 표준물로서 BSA를 사용한 브래드포드(Bradford) 방법(BioRad, Munich)으로 측정하였다.

[2332] PDE4B2 활성은 96-웰 마이크로타이터 플레이트(MTP)에서 수행된 시험으로서 아머샴 바이오사이언스(procedural instructions "phosphodiesterase [3H] cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090" 참조)에 의해 공급된 변형된 SPA(scintillation proximity assay) 시험에서 상기 화합물에 의해 억제되었다. 시험 부피는 100 ㎕이고, 20 mM 트리스 완충제(pH 7.4), 0.1 mg의 BSA(소 혈청 알부민)/㎖, 5 mM Mg^{2+}, 0.5 μM cAMP(약 50,000 cpm의 [3H] cAMP를 포함함), DMSO 중의 각 물질 희석물 1 ㎕, 및 상기 실험 조건 하에서 10-20%의 cAMP가 확실히 전환되게 끔 하기에 충분한 재조합 PDE(1000×g 상청액, 상기 참조)를 함유하였다. 분석에서의 DMSO의 최종 농도(1% 부피/부피)는 조사된 PDE의 활성에 실질적으로 영향을 주지 못하였다. 37℃에서의 5분의 예비항온처리 후, 기질(cAMP)을 첨가하여 반응을 개시하고, 추가 15분 동안 분석물을 항온처리하고; 그 후, SPA 비드(50 ㎕)를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 제조자의 지시에 따라, SPA 비드를 물에 미리 재현탁시켰으나, 그 후에 물에 1:3(부피/부피)으로 희석하였고; 희석된 용액은 완전한 PDE 활성 중단을 보장하도록 3 mM IBMX를 함유하였다. 비드가 침강된 후(>30 분), MTP를 시판되는 발광 검출 장치에서 분석하였다. PDE 활성의 억제를 위한 화합물의 상응하는 IC_{50} 값은 비-선형 회귀에 의해 농도-영향 곡선으로부터 결정하였다.

[2333] 본 발명에 따른 화합물에 대해 결정된 대표적 억제 값은 하기 표 1에 기재되어 있고, 여기서 화합물의 수는 실시예의 수에 상응한다.

표 1

[2334] PDE4 활성의 억제

화합물	-log IC_{50}(mol/ℓ)
1	이들 기재된 화합물 1 내지 16의 억제 값은 7.24 내지 9.32의 범위 내에 있다.
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
35 내지 40, 52, 53, 55 내지 67, 70 내지 72, 및 82	이들 기재된 화합물 35 내지 40, 52, 53, 55 내지 67, 70 내지 72, 및 82의 억제 값은 6.91 내지 9.17의 범위 내에 있다.
86, 88 내지 95, 98, 101, 102, 118, 119, 124 내지 127, 129 내지 141, 145, 156, 158 내지 160, 165 및 167	이들 기재된 화합물 86, 88 내지 95, 98, 101, 102, 118, 119, 124 내지 127, 129 내지 141, 145, 156, 158 내지 160, 165 및 167의 억제 값은 7.02 내지 9.4의 범위 내에 있다.