



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월12일

(11) 등록번호 10-1429303

(24) 등록일자 2014년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7029813
(22) 출원일자(국제) 2007년05월07일
심사청구일자 2012년05월07일
(85) 번역문제출일자 2008년12월05일
(65) 공개번호 10-2009-0009956
(43) 공개일자 2009년01월23일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2007/000442
(87) 국제공개번호 WO 2007/129963
국제공개일자 2007년11월15일
(30) 우선권주장
60/798,784 2006년05월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02005026123 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
한센, 페터
스웨덴 에스-221 87 룬트 아스트라제네카 알 앤드
디 룬트
이바르손, 마리안느
스웨덴 에스-221 87 룬트 아스트라제네카 알 앤드
디 룬트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 5 항

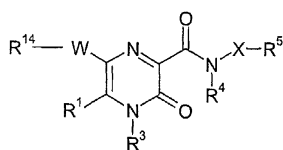
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 호중구 엘라스타제 활성의 억제에 유익한 질환 또는 상태의 치료를 위한 2-피라지논 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 광학 이성질체, 라세미체 및 호변이성질체, 및 그의 제약상 허용되는 염; 및 이들의 제조 방법; 이들을 함유한 제약 조성물, 및 요법에서의 이들의 용도를 함께 제공한다. 상기 화합물은 인간 호중구 엘라스타제의 억제제이다.

<화학식 I>



상기 식 중, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , X 및 W는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

라비츠, 카롤리나

스웨덴 에스-221 87 룬트 아스트라제네카 알 앤드
디 룬트

윈, 한스

스웨덴 에스-221 87 룬트 아스트라제네카 알 앤드
디 룬트

니키티디스, 안토니오스

스웨덴 에스-221 87 룬트 아스트라제네카 알 앤드
디 룬트

라이, 아심

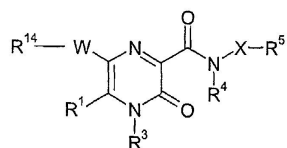
스웨덴 에스-221 87 룬트 아스트라제네카 알 앤드
디 룬트

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식 중,

R¹은 메틸을 나타내고;

W는 피라졸릴 또는 트리아졸릴 고리를 나타내고, 기 R¹⁴ 및 2-피라지논 고리는 1,2-관계로 5-원의 고리 W에 결합되고;

R¹⁴는 페닐 또는 피리디닐을 나타내고, 상기 페닐 또는 피리디닐은 F, Cl 또는 CN으로 4-(파라) 치환되고;

R³은 Br, Cl, CF₃ 또는 CN으로 메타 위치에서 치환된 페닐 기를 나타내고;

R⁴는 수소를 나타내고;

X는 단일 결합 또는 기 -C₁-C₆ 알킬렌-Y-를 나타내고, 여기서 Y는 단일 결합, 산소 원자, NR²⁴ 또는 S(O)_w를 나타내고; 상기 알킬렌은 OH, 할로젠, CN, NR^{37,38}, C₁-C₃ 알콕시, CONR^{39,40}, SO₂R⁴¹ 및 SO₂NR^{42,43}으로 임의로 추가 치환되고;

R²⁴, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² 및 R⁴³은 수소 또는 메틸을 나타내고;

w는 0, 1 또는 2이고;

R⁵는 수소를 나타낸다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, X가 비치환된 C₁-C₂ 알킬렌을 나타내는 것인 화합물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서,

6-[2-(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드;

6-[2-(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 에틸아미드;

6-[1-(4-시아노-페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르복스아미드;

6-[3-(4-클로로-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드;

6-[2-(4-클로로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드;

6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;

6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;

6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드; 및

6-[1-(5-시아노피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드

로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 이들 중 임의의 하나의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 또는 제8항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 만성 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염을 비롯한 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 고혈압, 골절성 천식을 비롯한 천식, 비염, 건선, 허혈-재관류 손상, 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 염증 반응 증후군 (SIRS), 만성 상처, 암, 아테롬성동맥경화증, 소화성 궤양, 크론병, 궤양성 결장염 또는 위점막 손상의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 14

치료 유효량의 제1항 또는 제8항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, 환자

에서 염증성 질환 또는 상태의 치료 또는 위험도 감소를 위한 제약 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 2-피라지논 유도체, 이들의 제조 방법, 이들을 포함하는 제약 조성물 및 요법에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 엘라스타제(elastase)는 아마도 사실상 모든 결합 조직 성분들을 분해하는 능력을 갖는, 신체 내 가장 파괴적인 효소일 것이다. 엘라스타제에 의해 제어되지 않는 단백질 분해는 다수의 병리학적 상태와 관련되었다. 세린 프로테아제의 키모트립신 슈퍼패밀리의 구성원인 인간 호중구 엘라스타제 (hNE)는 호중구의 아주 큰 친화성 과립에 저장된 33-KDa 효소이다. 호중구에서, NE의 농도는 5 mM을 초과하고, 그의 총 세포량은 3 pg 이하인 것으로 추정되었다. NE는 활성화 시, 일부 부분은 호중구 형질막에 결합되어 있는 채로 과립으로부터 세포의 공간으로 신속하게 방출된다 (문헌 [Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10] 참조). NE의 세포내 주요 생리학적 기능은 호중구에 의해 식균화된 외래 유기 분자를 분해하는 것이며, 세포외 엘라스타제에 대한 주요 표적은 엘라스틴(elastin)이다 (문헌 [Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155] 참조). NE는 거의 모든 세포의 매트릭스 및 핵심 혈장 단백질을 분해하는 능력을 갖는다는 점에서 다른 프로테아제 (예를 들면, 프로테이나제 3)에 비해 독특하다 (문헌 [Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10] 참조). 이는 광범위한 세포외 매트릭스 단백질, 예를 들면 엘라스틴, 3형 및 4형 콜라겐, 라미닌, 피브로넥틴, 사이토 킨 등을 분해한다 (문헌 [Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980] 참조). NE는 상피 손상을 비롯한 만성 폐 질환에서 관찰되는 많은 병리학적 변화의 주요한 공통 매개체이다 (문헌 [Stockley, R. A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113] 참조).

[0003] NE의 파괴적인 역할은 로렐(Laurell) 및 에릭슨(Eriksson)이 혈청 α_1 -항트립신의 결핍과, 만성 기류 폐쇄 및 폐기종과의 관련성을 보고한 거의 40 년 전에 밝혀졌다 (문헌 [Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140] 참조). 추후, α_1 -항트립신이 인간 NE 중 가장 중요한 내인성 억제제라는 것이 밝혀졌다. 인간 NE와 내인성 항프로테아제 사이의 불균형은 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)에서 주요 병원성 인자로 간주되는 과량의 인간 NE를 폐 조직에서 유발시키는 것으로 생각된다. 과량의 인간 NE는 현저한 파괴적 프로파일을 나타내고, 정상 폐 구조의 파괴 후, 주로 폐기종에서 관찰되는 호흡 폐포공간의 비가역적 확장을 적극적으로 담당한다. α_1 -프로테이나제 억제제 결핍 마우스에서는 증가된 폐 엘라스타제 부담 및 폐기종과 관련된, 폐 내로의 호중구 동원이 증가된다 (문헌 [Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280] 참조). 기관지 폐포액 중의 NE- α_1 프로테아제 억제제 복합체의 수치가 더 높은 개체들은 더 낮은 수치를 갖는 개체들에 비해 폐기능이 현저히 가속 감소되었음을 나타낸다 (문헌 [Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267] 참조). 래트에서 기관을 통한 인간 NE의 주입은 폐 출혈, 급성기 동안 호중구 축적 및 만성기 동안 폐기종성 변화를 유발한다 (문헌 [Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500] 참조). 연구들은 햄스터에서 NE에 의해 유발되는 폐 출혈 및 폐기종의 급성기가 NE 억제제를 사용한 예비처리에 의해 억제될 수 있다는 것을 밝혀냈다 (문헌 [Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167] 참조).

[0004] 호중구-우세 기도 염증 및 기도의 점액 폐쇄는 낭포성 섬유증 및 만성 기관지염을 포함한, COPD의 주요 병리학 적 특징이다. NE는 뮤신 생성을 손상시켜 기도의 점액 폐쇄를 일으킨다. NE는 주요 호흡 뮤신 유전자, MUC5AC

의 발현을 증가시키는 것으로 보고되고 있다 (문헌 [Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452] 참조). NE를 기니아 피그로 에어로졸 투여하면 접촉 20 분 내에 광범위한 상피 손상이 발생한다 (문헌 [Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411] 참조). 나아가, NE는 시험관내 인간 호흡 상피의 섬모 운동 주파수를 감소시키며 (문헌 [Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667] 참조), 이는 COPD 환자에서 관찰되는 점액섬모 청소율 감소와 일치한다 (문헌 [Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130] 참조). NE를 기도에 주입하면 햄스터에서 점액선 과다형성이 유발된다 (문헌 [Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366] 참조). 또한, NE의 역할은 천식에서의 점액 과다분비와도 연관되어 있다. 알레르겐 민감화 기니아 피그 급성 천식 모델에서, NE의 억제제는 배상 세포 탈과립화 및 점액 과다분비를 예방하였다 (문헌 [Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196] 참조).

[0005] 또한, NE는 폐 섬유증의 발병기전을 담당하는 것으로 밝혀졌다. 폐 섬유증을 앓는 환자의 혈청에서 NE: α_1 -프로테아제 억제제 복합체가 증가하며, 이는 이러한 환자들에서의 임상적 파라미터와 연관되어 있다 (문헌 [Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125] 참조). 인간 폐 섬유증의 쥐과 모델에서, NE 억제제는 블레오마이신-유도된 폐 섬유증을 감소시켰다 (문헌 [Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265] 참조). 나아가, 연구자들은 NE 결핍 마우스가 블레오마이신-유도된 폐 섬유증에 저항성을 갖는다는 것을 밝혀냈다 (문헌 [Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S] 참조). ARDS로 진행된 환자에서 혈장 NE 수치가 증가된 것으로 관찰되며, 이는 조기 ARDS 질환 발병기전에서 NE의 중요성과 연관되었다 (문헌 [Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433] 참조). 항프로테아제, 및 항프로테아제와 복합체화된 NE는 폐암 영역에서 증가한다 (문헌 [Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629] 참조). 최근 연구들은 NE 유전자의 프로모터 영역에서의 다형성이 폐암 발현과 관련되어 있다는 것을 밝혀냈다 (문헌 [Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120] 참조).

[0006] 실험 동물들에서 내독소에 의해 유발된 급성 폐 손상은 NE의 상승된 수치와 관련되어 있다 (문헌 [Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018] 참조). 마우스에서 지질다당류의 기관내 주사에 의해 유발된 급성 폐 염증은 NE 억제제에 의해 현저하게 억제되는 기관지 폐포액 중 NE 활성을 상승시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125]; [Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299] 참조). 또한, NE는 적출된 관류 토끼 폐에서 종양 괴사 인자 α (TNF α) 및 포르볼 미리스 테이트 아세테이트 (PMA)에 의해 유발된 급성 폐 손상의 모델에서 관찰되는 폐 미세혈관 투과성의 호중구-유도 증가에 중요한 역할을 한다 (문헌 [Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94] 참조).

[0007] 또한, 모노크로탈린-유도된 폐 혈관벽 비후 및 심비대에서의 NE의 역할이 제안되었다 (문헌 [Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419] 참조). 세린 엘라스타제 억제제는 래트 폐동맥에서의 크로탈린-유도된 폐 고혈압 및 리모델링을 역전시킨다 (문헌 [Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702] 참조). 최근 연구들은 세린 엘라스타제, 즉 NE 또는 혈관 엘라스타제가 기니아 피그에서 소 폐동맥의 담배 연기-유도 근육화에 중요하다는 것을 밝혀냈다 (문헌 [Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960] 참조).

[0008] NE는 실험 대뇌 허혈 손상 (문헌 [Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60] 참조), 허혈-재관류 폐 손상 (문헌 [Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918] 참조) 및 래트 심장에서의 심근 허혈 (문헌 [Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570] 참조)에 핵심적 역할을 한다. 혈장 중 인간 NE 수치는 염증성 장 질환, 예를 들면 크론병 및 궤양성 결장염에서 정상 수치보다 상당히 증가된다 (문헌 [Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311] 참조). 또한, NE는 류마티스성 관절염의 발병기전과 관계된 것으로 추정되었다 (문헌 [Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57] 참조). 마우스에서 콜라겐 유도 관절염의 발병은 NE 억제제에 의해 억제된다 (문헌 [Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32] 참조).

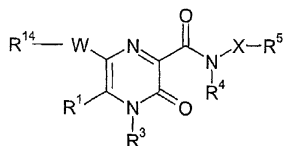
[0009] 따라서, 인간 NE는 가장 파괴적인 세린 프로테아제 중 하나로 알려져 있고, 다양한 염증성 질환과 연관되었다. 인간 NE의 중요한 내인성 억제제는 α_1 -항트립신이다. 인간 NE와 항프로테아제 사이의 불균형은 과량의 인간 NE를 유발하여 제어되지 않는 조직 파괴를 일으키는 것으로 여겨진다. 프로테아제/항프로테아제 균형은 산화제, 예를 들면 담배 연기에 의한 불활성화를 통해 또는 충분한 혈청 수치를 생성하지 못하는 유전적 불능의 결과로서 α_1 -항트립신의 감소된 이용성에 의해 손상될 수 있다. 인간 NE는 다수의 질환, 예를 들면 폐기종, 폐 섬유증, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 허혈 재관류 손상, 류마티스성 관절염 및 폐 고혈압의 촉진 또는 악

화와 연관되었다.

발명의 상세한 설명

[0010] 따라서, 본 발명에 따라서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



[0011]

[0012] 상기 식 중,

[0013] R^1 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬을 나타내고;

[0014] W는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함한 5-원의 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 이때 하나 이상의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로 임의로 대체될 수 있고; 여기서 헤테로시클릭 고리는 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, CN, OH, NO_2 , 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1 - C_3 알킬, 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1 - C_3 알콕시, $NR^{10}R^{11}$, $C\equiv CR^{15}$, $CONR^{16}R^{17}$, CHO, C_2 - C_4 알카노일, $S(O)_xR^{18}$ 및 OSO_2R^{19} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0015] R^{14} 는 페닐, 또는 1 내지 3개의 고리 질소 원자를 포함한 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; 상기 고리는 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, CN, OH, NO_2 , 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1 - C_3 알킬, 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1 - C_3 알콕시, $NR^{12}R^{13}$, $C\equiv CR^{30}$, $CONR^{31}R^{32}$, CHO, C_2 - C_4 알카노일, $S(O)_pR^{33}$ 및 OSO_2R^{34} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0016] R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 포르밀 또는 C_2 - C_6 알카노일을 나타내거나; 또는 기 $-NR^{10}R^{11}$ 또는 $-NR^{12}R^{13}$ 은 함께 O, S 및 NR^{26} 으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 혼입한 5 내지 7-원의 아자시클릭 고리를 나타내고;

[0017] R^{15} 및 R^{30} 은 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬 또는 $Si(CH_3)_3$ 을 나타내고;

[0018] R^{18} , R^{19} , R^{33} 및 R^{34} 는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_3 알킬을 나타내고; 상기 알킬은 하나 이상의 F 원자로 임의로 치환되고;

[0019] R^3 은 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; 상기 고리는 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 시아노, C_1 - C_6 알콕시, 니트로, 메틸카르보닐, $NR^{35}R^{36}$, 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1 - C_3 알킬, 또는 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1 - C_3 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0020] R^{35} 및 R^{36} 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_3 알킬을 나타내고; 상기 알킬은 하나 이상의 F 원자로 임의로 추가 치환되고;

[0021] R^4 는 수소, 또는 플루오로, 히드록실 및 C_1 - C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬을 나타내고;

[0022] X는 단일 결합, O, NR^{24} 또는 기 $-C_1$ - C_6 알킬렌-Y-를 나타내고, 여기서 Y는 단일 결합, 산소 원자, NR^{24} 또는

$S(O)_q$ 를 나타내고; 상기 알킬렌은 OH, 할로젠, CN, $NR^{37}R^{38}$, C_1-C_3 알콕시, $CONR^{39}R^{40}$, CO_2R^{66} , SO_2R^{41} 및 $SO_2NR^{42}R^{43}$ 으로 임의로 추가 치환되거나;

[0023] 또는 R^4 및 X는 함께 합쳐져 기 $-NR^4X$ 가 함께 O, S 및 NR^{44} 로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 혼입한 5- 내지 7-원의 아자시클릭 고리를 나타내고; 상기 고리는 C_1-C_6 알킬 또는 $NR^{45}R^{46}$ 으로 임의로 치환되고; 상기 알킬은 OH로 임의로 추가 치환되고;

[0024] R^5 는

[0025] i) 페녹시,

[0026] ii) 페닐,

[0027] iii) 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함한 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리,

[0028] iv) 포화 또는 부분 불포화 C_3-C_6 시클로알킬 고리, 또는

[0029] v) 산소, $S(O)_r$ 및 NR^{20} 으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4- 내지 7-원의 헤테로시클릭 고리 (여기서 하나 이상의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로 임의로 대체될 수 있음)

[0030]로부터 선택된 모노시클릭 고리계를 나타내거나,

[0031] 또는 R^5 는 바이시클릭 고리계를 나타내며, 이때 2개의 고리는 상기 ii), iii), iv) 및 v)에 정의된 모노시클릭 고리계로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 2개의 고리는 함께 융합되거나 서로 직접 결합되거나 또는 산소, $S(O)_t$, 또는 산소, 황 및 NR^{27} 로부터 선택된 하나 이상의 내부 또는 말단 헤테로원자를 임의로 포함하고 히드록실, 옥소 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌으로부터 선택된 링커 기에 의해 서로 분리되어 있고,

[0032] 상기 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리계는 산소, CN, OH, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $S(O)_qR^{21}$, $SO_2NR^{56}R^{57}$, 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1-C_3 알콕시, 및 SO_2R^{58} 또는 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1-C_3 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 C_1-C_6 알킬은 시아노, 히드록실, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오 및 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 추가 치환되거나;

[0033] 또는 R^5 는 또한 H를 나타낼 수 있고;

[0034] R^{20} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카르보닐 또는 C_1-C_6 알콕시카르보닐을 나타내고;

[0035] R^{21} 은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_8 시클로알킬을 나타내고; 상기 알킬 또는 시클로알킬 기는 OH, CN, C_1-C_3 알콕시 및 $CONR^{59}R^{60}$ 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 추가 치환되고;

[0036] R^{37} 및 R^{38} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 포르밀 또는 C_2-C_6 알카노일을 나타내고;

[0037] R^{47} 및 R^{48} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 포르밀, C_2-C_6 알카노일, $S(O)_qR^{61}$ 또는 $SO_2NR^{62}R^{63}$ 을 나타내고; 상기 알킬 기는 할로젠, CN, C_1-C_4 알콕시 또는 $CONR^{64}R^{65}$ 로 임의로 추가 치환되고;

[0038] R^{41} 및 R^{61} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬을 나타내고;

- [0039] p는 0, 1 또는 2이고;
- [0040] q은 0, 1 또는 2이고;
- [0041] r은 0, 1 또는 2이고;
- [0042] t는 0, 1 또는 2이고;
- [0043] w는 0, 1 또는 2이고;
- [0044] x는 0, 1 또는 2이고;
- [0045] v는 0, 1 또는 2이고;
- [0046] $R^{16}, R^{17}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{31}, R^{32}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}$ 및 R^{66} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬을 나타낸다.
- [0047] 본 발명의 명세서 내용에서, 달리 언급되지 않는 한, 치환기 중 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 치환기 또는 알킬 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 유사하게, 알킬렌 기는 선형 또는 분지형일 수 있다.
- [0048] W의 정의에서, 5-원의 헤테로시클릭 고리계는 지환족 또는 방향족 성질을 가질 수 있고, 따라서 포화 고리계 또는 부분 불포화 고리계 또는 완전 불포화 고리계일 수 있다.
- [0049] R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)을 나타낸다.
- [0050] 본 발명의 한 실시양태에서, R^1 은 C_1-C_4 또는 C_1-C_2 알킬 기, 특히 메틸 기를 나타낸다.
- [0051] W는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함한 5-원의 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 이때 하나 이상의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기에 의해 임의로 대체될 수 있고; 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 할로젠 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), C_1-C_4 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸), C_1-C_4 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 또는 tert-부톡시), 시아노, OH, NO_2 , 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1-C_3 알킬 (예를 들어, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $CH(CF_3)_2$ 및 $CH_2CH_2CF_3$), 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1-C_3 알콕시 (예를 들어, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_2F , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $OCH(CF_3)_2$ 및 $OCH_2CH_2CF_3$), $NR^{10,11}$, $C \equiv CR^{15}$, $-C(O)NR^{16,17}$, CHO, C_2-C_4 알카노일 (예를 들어, 메틸카르보닐 (아세틸), 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐 또는 이소프로필카르보닐), $-S(O)_xR^{18}$ 및 OSO_2R^{19} 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.
- [0052] 한 실시양태에서, 기 R^{14} 및 피라지논 고리는 1,2-관계로 5-원의 고리 W에 결합된다.
- [0053] 한 실시양태에서, W는 5-원의 헤테로방향족 고리, 특히 비치환된 5-원의 헤테로방향족 고리를 나타낸다.
- [0054] 포화 또는 부분 불포화 또는 완전 불포화일 수 있는, 사용될 수 있는 5-원의 헤테로시클릭 고리계의 예에는 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 피롤린, 이미다졸리딘, 이미다졸리닐, 피라졸리딘, 피라졸리닐, 피롤리디노닐, 이미다졸리디노닐, 옥사졸릴, 피라졸릴, 티아졸리딘, 티에닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 푸라자닐, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 중 어느 하나가 포함된다.
- [0055] 기 W에 대한 바람직한 고리계에는 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 이미다졸릴이 포함된다.
- [0056] 한 실시양태에서, W는 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이미다졸릴을 나타낸다.
- [0057] 한 실시양태에서, W는 피라졸릴 또는 트리아졸릴을 나타낸다.
- [0058] R^{14} 는 페닐, 또는 1 내지 3개 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 고리 질소 원자를 포함한 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; 상기 고리는 할로젠 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), C_1-C_4 알킬 (예를 들어, 메틸,

에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸), C₁-C₄ 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 또는 tert-부톡시), CN, OH, NO₂, 하나 이상의 F 원자로 치환된 C₁-C₃ 알킬 (예를 들어, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ 및 CH₂CH₂CF₃), 하나 이상의 F 원자로 치환된 C₁-C₃ 알콕시 (예를 들어, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCH(CF₃)₂ 및 OCH₂CH₂CF₃), NR^{12,13}, C≡CR³⁰, CONR^{31,32}, CHO, C₂-C₄ 알카노일 (예를 들어, 메틸카르보닐 (아세틸), 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐 또는 이소프로필카르보닐), S(O)_pR³³ 및 OSO₂R³⁴로부터 선택된 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0059] 1 내지 3개의 고리 질소 원자를 포함한 6-원의 헤테로방향족 고리의 예로는 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 트리아지닐이 포함된다. 바람직한 고리계는 피리디닐이다.

[0060] 한 실시양태에서, 기 R¹⁴의 방향족 고리 상에 있는 하나의 치환기는 기 W에 대해 4-(파라) 위치에 있어야 한다.

[0061] 본 발명의 한 실시양태에서, R¹⁴는 페닐, 또는 1 내지 3개의 고리 질소 원자를 포함한 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고; 상기 고리는 F, Cl, CN 및 CF₃으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0062] 본 발명의 실시양태에서, R¹⁴는 페닐 또는 피리디닐을 나타내고; 상기 고리는 F, Cl, CN 및 CF₃으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0063] 본 발명의 실시양태에서, R¹⁴는 F, Cl, CN 및 CF₃으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 기를 나타낸다.

[0064] 본 발명의 실시양태에서, R¹⁴는 페닐 또는 피리디닐을 나타내고; 상기 고리는 4-(파라) 위치에 F, Cl 또는 CN으로 치환되고 임의로는 더 치환된다.

[0065] 본 발명의 실시양태에서, R¹⁴는 페닐 또는 피리디닐을 나타내고; 상기 고리는 4-(파라) 위치에 F, Cl 또는 CN으로 치환된다.

[0066] R³은 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리이고; 상기 고리는 할로젠 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실), 시아노, C₁-C₆ 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시 또는 n-헥소키), 니트로, 메틸카르보닐, NR^{35,36}, 하나 이상의 F 원자로 치환된 C₁-C₃ 알킬 (예를 들어, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ 및 CH₂CH₂CF₃), 및 하나 이상의 F 원자로 치환된 C₁-C₃ 알콕시 (예를 들어, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCH(CF₃)₂ 및 OCH₂CH₂CF₃)으로부터 선택된 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기로 임의로 치환된다.

[0067] 한 실시양태에서, R³은 할로젠, 시아노, 니트로, 메틸, 트리플루오로메틸 및 메틸카르보닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 치환기)로 치환된 페닐 또는 피리디닐 고리를 나타낸다.

[0068] 한 실시양태에서, R³은 불소, 염소, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐 기를 나타낸다.

[0069] 또다른 실시양태에서, R³은 불소, 염소 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐 기를 나타낸다.

[0070] 또다른 실시양태에서, R³은 트리플루오로메틸 치환기로 (바람직하게는 메타 위치에서) 치환된 페닐 기를 나타낸다.

- [0071] 또다른 실시양태에서, R^3 은 Br, Cl, CF_3 또는 CN으로 메타 위치에서 치환된 페닐 기를 나타낸다.
- [0072] R^4 는 수소, 또는 플루오로, 히드록실 및 C_1-C_6 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시 또는 n-헥소시)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들어, 1 또는 2개의 치환기)로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실)을 나타낸다.
- [0073] 한 실시양태에서, R^4 는 수소, 또는 히드록실 및 C_1-C_4 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬을 나타낸다.
- [0074] 또다른 실시양태에서, R^4 는 수소를 나타낸다.
- [0075] 본 발명의 한 실시양태에서, X는 단일 결합 또는 기 $-C_1-C_6$ 알킬렌-Y를 나타내고, 여기서 Y는 단일 결합, 산소 원자, NR^{24} 또는 $S(O)_w$ 를 나타내고; 상기 알킬렌은 OH, 할로젠, CN, $NR^{37,38}$, C_1-C_3 알콕시, $CONR^{39,40}$, CO_2R^{66} , SO_2R^{41} 및 $SO_2NR^{42,43}$ 으로 임의로 더 치환된다.
- [0076] 본 발명의 한 실시양태에서, X는 단일 결합 또는 기 $-C_1-C_6$ 알킬렌-Y를 나타내고, 여기서 Y는 단일 결합, 산소 원자, NR^{24} 또는 $S(O)_w$ 를 나타내고; 상기 알킬렌은 OH, 할로젠, CN, $NR^{37,38}$, C_1-C_3 알콕시, $CONR^{39,40}$, SO_2R^{41} 및 $SO_2NR^{42,43}$ 으로 임의로 더 치환된다.
- [0077] 본 발명의 실시양태에서, X는 기 $-C_1-C_6$ 알킬렌-Y를 나타내고, Y는 단일 결합을 나타내고, 알킬렌 잔기는 선형 또는 분지형 C_1-C_6 또는 C_1-C_4 또는 C_1-C_2 알킬렌이고, 이것은 OH, 할로젠, CN, CO_2R^{66} 또는 C_1-C_3 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0078] 본 발명의 실시양태에서, X는 기 $-C_1-C_6$ 알킬렌-Y를 나타내고, Y는 단일 결합을 나타내고, 알킬렌 잔기는 선형 또는 분지형 C_1-C_6 또는 C_1-C_4 또는 C_1-C_2 알킬렌이고, 이것은 OH, 할로젠, CN 또는 C_1-C_3 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0079] 본 발명의 또다른 실시양태에서, X는 비치환된 C_1-C_2 알킬렌, 특히 메틸렌을 나타낸다.
- [0080] 본 발명의 또다른 실시양태에서, X는 단일 결합을 나타낸다.
- [0081] 본 발명의 한 실시양태에서, R^4 및 X는 함께 합쳐져 기 $-NR^4X$ 가 함께 O, S 및 NR^{44} 로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 혼입한 5- 내지 7-원의 아자시클릭 고리를 나타내고; 상기 고리는 C_1-C_6 알킬 또는 $NR^{45,46}$ 으로 임의로 치환되고; 상기 알킬은 OH로 임의로 더 치환된다.
- [0082] O, S 및 NR^{44} 로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자를 임의로 혼입한 5- 내지 7-원의 아자시클릭 고리의 예에는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 및 퍼히드로아제핀이 포함된다.
- [0083] R^5 는
- [0084] i) 페녹시,
- [0085] ii) 페닐,
- [0086] iii) 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자)를 포함한 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리,
- [0087] iv) 포화 또는 부분 불포화 C_3-C_6 시클로알킬 고리, 또는

- [0088] v) 산소, $S(O)_r$ 및 NR^{20} 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자)를 포함한 포화 또는 부분 불포화 4- 내지 7-원의 헤테로시클릭 고리 (여기서, 하나 이상의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로 임의로 대체될 수 있음),
- [0089] 로부터 선택된 모노시클릭 고리계를 나타내거나,
- [0090] 또는 R^5 는 바이시클릭 고리계를 나타내며, 이때 2개의 고리는 상기 ii), iii), iv) 및 v)에 정의된 모노시클릭 고리계로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 2개의 고리는 함께 융합되거나 서로 직접 결합되거나 또는 산소, $S(O)_t$, 또는 산소, 황 및 NR^{27} 으로부터 선택된 하나 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 내부 또는 말단 헤테로원자를 임의로 포함하고 히드록실, 옥소 및 C_1-C_6 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시 또는 n-헥소시)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들어, 1 또는 2개의 치환기)로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌으로부터 선택된 링커 기에 의해 서로 분리되어 있고;
- [0091] 상기 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리계는 산소 (예를 들어, N-옥시드를 형성함), CN, OH, C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸 또는 n-헥실), C_1-C_6 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시 또는 n-헥소시), 할로젠 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), $NR^{47,48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51,52}$, $C(S)NR^{53,54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $-S(O)_vR^{21}$, $SO_2NR^{56,57}$, 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1-C_3 알콕시 (예를 들어, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_2F , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $OCH(CF_3)_2$ 및 $OCH_2CH_2CF_3$), 및 SO_2R^{58} 또는 하나 이상의 F 원자로 치환된 C_1-C_3 알킬 (예를 들어, $CH_2SO_2R^{58}$, $CH_2CH_2SO_2R^{58}$, $CH(SO_2R^{58})CH_3$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $CH(CF_3)_2$ 및 $CH_2CH_2CF_3$)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 치환기)로 (고리 원자 상에) 임의로 치환되고; 상기 C_1-C_6 알킬은 시아노, 히드록실, C_1-C_6 알콕시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시 또는 n-헥소시), C_1-C_6 알킬티오 (예를 들어, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소부틸티오, tert-부틸티오, n-펜틸티오 또는 n-헥실티오) 및 $-C(O)NR^{22,23}$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 더 치환되거나;
- [0092] 또는 R^5 는 또한 수소를 나타낼 수 있다.
- [0093] 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리의 예에는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다. 바람직한 헤테로방향족 고리에는 이속사졸릴, 피리디닐, 이미다졸릴 및 트리아졸릴이 포함된다.
- [0094] 달리 나타내지 않는 한, "포화 또는 부분 불포화 C_3-C_6 시클로알킬 고리"는 하나 이상의 이중 결합을 임의로 혼입한 3- 내지 6-원의 비-방향족 시클로알킬 고리를 나타내고, 그 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐 및 시클로헥세닐이 포함된다. 바람직한 시클로알킬 고리는 시클로프로필이다.
- [0095] 달리 나타내지 않는 한, 상기 나타난 바와 같은 "포화 또는 부분 불포화 4- 내지 7-원의 헤테로시클릭 고리"는 하나 이상의 이중 결합을 임의로 혼입하고 카르보닐 기를 임의로 혼입한 4- 내지 7-원의 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 나타내고, 그 예로는 테트라히드로푸라닐, 테트라메틸렌술폰, 테트라히드로피라닐, 4-옥소-4H-피라닐 (4H-피란-4-오닐), 피롤리디닐, 3-피롤리닐, 이미다졸리디닐, 1,3-디옥솔라닐 (1,3-디옥사시클로펜타닐), 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 퍼히드로아제피닐 (헥사메틸렌 이미닐), 피롤리도닐 및 피페리도닐이 포함된다. 바람직한 포화 또는 부분 불포화 4- 내지 7-원의 헤테로시클릭 고리는 피롤리도닐이다.
- [0096] 2개의 고리가 함께 융합되거나 서로 직접 결합되거나 또는 링커 기에 의해 서로 분리되어 있는 바이시클릭 고리

계의 예로는 바이페닐, 티에닐페닐, 피라졸릴페닐, 페녹시페닐, 페닐시클로프로필, 나프틸, 인다닐, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 크로마닐, 인데닐, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 크로마닐, 이소크로마닐, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퀴누클리딜, 테트라히드로나프틸, 디히드로벤조푸라닐, 모르폴린-4-일페닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥시닐, 1,3-벤조디옥시닐 및 3,4-디히드로-이소크로메닐이 포함된다.

- [0097] 본 발명의 실시양태에서, R^5 는 상기 정의된 바와 같은 치환된 모노시클릭 고리계를 나타낸다.
- [0098] 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^5 는 상기 정의된 바와 같은 치환된 바이시클릭 고리계를 나타낸다.
- [0099] 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^5 는 H를 나타낸다.
- [0100] 본 발명의 추가 실시양태에서, R^5 는
- [0101] i) 페녹시,
- [0102] ii) 페닐,
- [0103] iii) 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함한 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리,
- [0104] iv) 포화 또는 부분 불포화 C_3-C_6 시클로알킬 고리, 또는
- [0105] v) 산소, $S(O)_r$ 및 NR^{20} 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함한 포화 또는 부분 불포화 4- 내지 7-원의 헤테로시클릭 고리 (여기서, 하나 이상의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로 임의로 대체될 수 있음)
- [0106]로부터 선택된 모노시클릭 고리계를 나타내거나;
- [0107] 또는 R^5 는 바이시클릭 고리계를 나타내고, 이때 2개의 고리는 상기 ii), iii), iv) 및 v)에 정의된 모노시클릭 고리계로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 2개의 고리는 함께 융합되거나 서로 직접 결합되거나 또는 산소, 메틸렌 및 $S(O)_r$ 로부터 선택된 링커 기에 의해 서로 분리되어 있고;
- [0108] 상기 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리계는 OH, $-S(O)_vR^{21}$ 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.
- [0109] 본 발명의 추가 실시양태에서, R^5 는 페닐, 또는 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함한 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리로부터 선택된 모노시클릭 고리계를 나타내고, 상기 모노시클릭 고리계는 OH, $-S(O)_vR^{21}$ 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.
- [0110] 본 발명의 추가 실시양태에서, R^5 는 $-S(O)_vR^{21}$ 로 치환된 페닐 또는 피리디닐을 나타내고, 여기서 v는 정수 2를 나타낸다.
- [0111] 본 발명의 추가 실시양태에서, R^5 는 OH, $-S(O)_vR^{21}$ 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0112] 본 발명의 추가 실시양태에서, R^5 는 H를 나타낸다.
- [0113] 본 발명의 추가 실시양태에서, R^5 는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬 고리, 특히 시클로프로필을 나타낸다.
- [0114] 한 실시양태에서, x는 2이다.
- [0115] 한 실시양태에서, p는 2이다.
- [0116] 한 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 C_2-C_3 알킬카르보닐을 나타낸다.

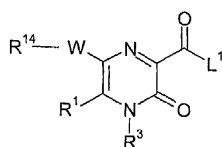
- [0117] 한 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 C_2-C_3 알킬카르보닐을 나타낸다.
- [0118] 추가 실시양태에서, R^{20} 은 수소, 메틸, 에틸, 메틸카르보닐 (아세틸), 에틸카르보닐, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐을 나타낸다.
- [0119] 한 실시양태에서, v 는 2이다.
- [0120] R^{21} 은 수소, C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸 또는 n -헥실) 또는 C_3-C_8 시클로알킬 (시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸)을 나타내고; 상기 알킬 또는 시클로알킬 기는 OH, CN, C_1-C_3 알콕시 및 $CONR^{59,60}$ 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 더 치환된다.
- [0121] 본 발명에 따른 실시양태에서, R^{21} 은 C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬을 나타낸다.
- [0122] 또다른 실시양태에서, R^{21} 은 C_1-C_3 알킬 (특히 메틸, 에틸 또는 이소프로필) 또는 시클로프로필을 나타낸다.
- [0123] 또다른 실시양태에서, R^{41} 은 C_1-C_3 알킬 (특히 메틸, 에틸 또는 이소프로필) 또는 시클로프로필을 나타낸다.
- [0124] 본 발명의 실시양태에서, $R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{30}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{47}, R^{48}, R^{61}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{31}, R^{32}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}$ 및 R^{66} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬, 특히 메틸, 에틸, 1-프로필 또는 2-프로필을 나타낸다.
- [0125] 본 발명의 실시양태에서, $R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{30}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{47}, R^{48}, R^{61}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{31}, R^{32}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}$ 및 R^{66} 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타낸다.
- [0126] 본 발명의 실시양태에서, R^{66} 은 수소를 나타낸다.
- [0127] 본 발명의 실시양태에서,
- [0128] R^1 은 메틸을 나타내고;
- [0129] W 는 5-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 기 R^{14} 및 2-피라지논 고리는 1,2-관계로 5-원의 고리 W 에 결합되고;
- [0130] R^{14} 는 페닐 또는 피리디닐을 나타내고, 상기 고리는 F, Cl, CN 및 CF_3 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0131] R^3 은 불소, 염소, 시아노, 니트로 또는 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐 기를 나타내고;
- [0132] R^4 는 수소를 나타내고;
- [0133] X 는 비치환된 C_1-C_2 알킬렌, 특히 메틸렌을 나타내고;
- [0134] R^5 는 OH, $-S(O)_vR^{21}$ 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐을 나타내고, 여기서 v 는 정수 2를 나타낸다.
- [0135] 본 발명의 실시양태에서,
- [0136] R^1 은 메틸을 나타내고;

- [0137] W는 5-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 기 R^{14} 및 2-피라지논 고리는 1,2-관계로 5-원의 고리 W에 결합되고;
- [0138] R^{14} 는 페닐 또는 피리디닐을 나타내고, 상기 고리는 F, Cl, CN 및 CF_3 으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0139] R^3 은 불소, 염소, 시아노, 니트로 또는 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐 기를 나타내고;
- [0140] R^4 는 수소를 나타내고;
- [0141] X는 비치환된 C_1 - C_2 알킬렌, 특히 메틸렌을 나타내고;
- [0142] R^5 는 H를 나타낸다.
- [0143] 본 발명의 실시양태에서,
- [0144] R^1 은 메틸을 나타내고;
- [0145] W는 피라졸릴 또는 트리아졸릴 고리를 나타내고, 기 R^{14} 및 2-피라지논 고리는 1,2-관계로 5-원의 고리 W에 결합되고;
- [0146] R^{14} 는 페닐 또는 피리디닐을 나타내고, 상기 고리는 F, Cl 또는 CN로 4-(파라) 치환되고;
- [0147] R^3 은 Br, Cl, CF_3 또는 CN으로 메타 위치에서 치환된 페닐 기를 나타내고;
- [0148] R^4 는 수소를 나타내고;
- [0149] X는 OH, 할로젠, CN, CO_2R^{66} 또는 C_1 - C_3 알콕시로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_1 - C_4 알킬렌을 나타내고;
- [0150] R^5 는 H를 나타낸다.
- [0151] 본 발명의 화합물의 예에는:
- [0152] 6-[2-(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드;
- [0153] 6-[2-(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 (5-메탄술폰닐-피리딘-2-일메틸)-아미드;
- [0154] 6-[2-(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 에틸아미드;
- [0155] 6-[1-(4-시아노-페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르복스아미드;
- [0156] tert-부틸 2-[[6-[2-(4-시아노페닐)피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르보닐]아미노]아세트레이트;
- [0157] 6-[3-(4-클로로-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드;
- [0158] 6-[2-(4-클로로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드;
- [0159] 6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;
- [0160] 6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)

페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;

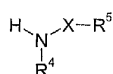
- [0161] 6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;
- [0162] 6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-시클로프로필-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;
- [0163] 6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-N-시클로프로필-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;
- [0164] 6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;
- [0165] 6-[1-(5-시아노피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드;
- [0166] 6-[1-(5-시아노피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일]-N-시클로프로필-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드; 및
- [0167] 2-[[6-[2-(4-시아노페닐)피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르보닐]아미도]아세트산; 및 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염이 포함된다.
- [0168] 본 발명은 추가로
- [0169] (a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;
- [0170] (b) 하기 화학식 IV의 화합물을 친핵체 R^{14} -W-M과 반응시키는 단계; 또는
- [0171] (c) W가 티아졸릴 또는 옥사졸릴을 나타내는 경우, 화학식 V의 화합물을 각각 티오우레아 또는 포름아미드와 반응시키는 단계;
- [0172] 및 임의로는 (a), (b) 또는 (c) 단계 후에
- [0173] ● 얻어진 화합물을 본 발명의 추가 화합물로 전환시키는 단계
- [0174] ● 화합물의 제약상 허용되는 염을 형성하는 단계
- [0175] 중 하나 이상을 수행하는 것
- [0176] 을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다.

화학식 II



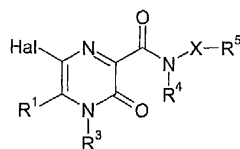
[0177]

화학식 III



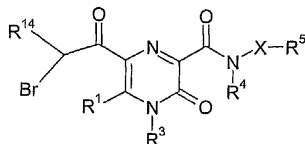
[0178]

화학식 IV



[0179]

화학식 V



[0180]

[0181]

[0182]

[0183]

[0184]

[0185]

[0186]

[0187]

[0188]

[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

[0193]

[0194]

상기 식 중,

L¹은 이탈기 (예컨대 할로겐 또는 히드록실)를 나타내고,

X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R¹⁴ 및 W는 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같고,

Hal은 할로겐 원자를 나타내고,

M은 유기 주석 또는 유기 보론산 기를 나타낸다.

방법 (a)에서, 반응은, 예를 들어 0℃ 내지 용매의 비점의 온도에서 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 N-메틸피롤리딘 중,에서 편리하게 수행될 수 있다. 필요하다면 또는 목적한다면, 염기 및/또는 커플링제, 예컨대 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), HOAT (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸), HOBT (1-히드록시벤조트리아졸 수화물) 또는 DIEA (N,N-디이소프로필에틸아민)를 첨가할 수 있다.

방법 (b)에서, 반응은 DMF, NMP 또는 톨루엔 또는 이의 혼합물과 같은 유기 용매 중 승온 (즉, 상온 초과, 20℃), 예를 들어, 50℃ 내지 150℃의 온도에서 및 적합한 전이 금속 촉매, 예컨대 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐의 존재하에 편리하게 수행될 수 있다. 필요하다면 또는 목적한다면, 탄산칼륨과 같은 염기를 첨가할 수 있다.

방법 (c)에서, 반응은 적합한 유기 용매, 예컨대 아세토니트릴 중, 예를 들어, 50℃ 내지 150℃의 온도에서 2가지 출발 물질을 함께 가열함으로써 편리하게 수행될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 구체적인 제조 방법은 본 명세서의 실시예 부분에 개시된다. 이러한 방법은 본 발명의 측면을 형성한다.

필요한 출발 물질은 시판 구입가능하거나 문헌에 공지되어 있거나 또는 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 특정 주요 출발 물질의 구체적인 제조 방법은 본 명세서의 실시예에 개시되어 있고, 이러한 방법은 본 발명의 측면을 형성한다.

화학식 I의 화합물은 표준 절차를 이용하여 화학식 I의 추가 화합물로 전환될 수 있다.

화학식 II, IV 및 V의 특정 중간체는 신규한 것이다. 이러한 신규한 중간체는 본 발명의 또다른 측면을 형성한다.

당업자들은 본 발명의 방법에서 히드록실 또는 아미노 기와 같은 특정 관능기는 보호기로 보호될 필요가 있을 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 제법은 적절한 단계에서 하나 이상의 보호기의 추가 및/또는 제거를 포함할 수 있다.

관능기의 보호 및 탈보호는 예를 들면, 문헌 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)]에 기재되어 있다.

- [0195] 상기 화학식 I의 화합물은 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 산 부가염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 락테이트, 시트레이트, 피루베이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트로 전환될 수 있다.
- [0196] 화학식 I의 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명이 화학식 I의 화합물의 모든 기하 이성질체 및 광학 이성질체 (회전장애이성질체 포함) 및 라세미체를 비롯한 이들의 혼합물의 용도를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 호변이성질체 및 이의 혼합물의 용도는 또한 본 발명의 측면을 형성한다. 거울상이성질체상 순수한 형태가 특히 바람직하다.
- [0197] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 약제, 특히 세린 프로테아제, 예를 들면 프로테이나제 3 및 췌장 엘라스타제 및 특히 인간 호중구 엘라스타제의 조절제로서 활성을 가지며, 따라서 염증성 질환 및 상태의 치료 또는 예방에 유익할 수 있다.
- [0198] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 호흡기 질환, 예컨대 기도의 폐색성 질환, 예를 들어 천식, 예컨대 기관지 천식, 알러지성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 운동-유발된 천식, 약물-유발된 천식 (아스피린 및 NSAID-유발된 천식 포함) 및 먼지-유발된 천식 (간헐성 및 지속성 천식 및 모든 중증도의 천식 포함), 및 기타 원인의 기도 과민반응; 만성 폐색성 폐 질환 (COPD); 기관지염, 예컨대 감염성 및 호산구성 기관지염; 기종; 기관지확장증; 낭포성 섬유증; 유육종증; 농부 폐 및 관련 질환; 과민성 폐렴; 폐 섬유증, 예컨대 잠재 섬유성 폐포염, 특발성 간질성 폐렴, 항-신생물 요법의 합병증으로 나타나는 섬유증, 및 만성 감염, 예컨대 결핵 및 국균증, 및 기타 진균성 감염; 폐 이식의 합병증; 폐 혈관의 혈관염성 및 혈전성 장애, 및 폐 고혈압; 진해 활성, 예컨대 기도의 염증성 및 분비성 상태와 관련된 만성 기침, 및 의인성 기침의 치료; 급성 및 만성 비염, 예컨대 약물성 비염 및 혈관운동성 비염; 다년성 및 계절성 알러지성 비염, 예컨대 신경성 비염 (건조열); 비측 폴립증; 급성 바이러스 감염, 예컨대 통상적인 감기, 및 호흡기 합포체 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 또는 아데노바이러스에 의한 감염의 치료에 사용될 수 있다.
- [0199] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 골 및 관절 질환, 예컨대 골관절염/골관절증과 관련되거나 이를 포함하는 관절염 (원발성 및 속발성 모두 포함), 예를 들어 선천성 고관절 이형성증; 자궁경부 및 요추 척추염, 및 요통 및 경부통; 류마티스성 관절염 및 스틸병; 혈청반응음성 척추관절증, 예컨대 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 미분화된 척추관절증; 패혈성 관절염 및 기타 감염-관련 관절증, 및 골 장애, 예를 들어 결핵, 예컨대 포츠병 및 폰셋 증후군; 급성 및 만성 결장-유도된 활막염, 예컨대 요산염 통풍, 칼슘 피로포스페이트 침착 질환, 및 칼슘 아파타이트 관련 힘줄, 점액낭 및 활액 염증; 베체트병; 원발성 및 속발성 쇼그렌 증후군; 전신성 경화증 및 제한성 경피증; 전신성 홍반성 루푸스, 혼합 결합 조직 질환, 및 미분화된 결합 조직 질환; 염증성 근증, 예컨대 피부근염 및 다발성 근염; 측두 관절염; 소아 관절염, 예컨대 특발성 염증성 관절염 (관절 분포 및 관련 증후군에 상관없이 모두 포함), 및 류마티스열 및 그의 전신 합병증; 혈관염, 예컨대 거대 세포 동맥염, 다카야수 동맥염, 처크-스트라우스 증후군, 결절성 다발동맥염, 미세 다발동맥염, 및 바이러스 감염, 과민성 반응, 한성글로불린 및 파라프로테인과 관련된 혈관염; 요통; 가족성 지중해열, 머클-웰즈 증후군, 및 가족성 아일랜드 열, 키쿠치병; 약물-유발된 관절통, 건염 및 근증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0200] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 손상 [예를 들어, 운동 손상] 또는 질환에 의한 근골격 장애의 통증 및 결합 조직 재형성: 관절염 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍 또는 결정성 관절병증), 기타 관절 질환 (예컨대, 추간관 변성 또는 측두하악 관절 변성), 뼈 재형성 질환 (예컨대, 골다공증, 파렛병 또는 골괴사), 다발연골염, 경피증, 혼합 결합 조직 장애, 척추관절증 또는 치주 질환 (예컨대, 치주염)의 치료에 사용될 수 있다.
- [0201] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 피부 질환, 예컨대 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 기타 습진성 피부병, 및 지연형 과민성 반응; 식물성피부염 및 광선피부염; 지루성 피부염, 포진상 피부염, 편평태선, 위축성 경화 태선, 괴저성 농피증, 피부 유육종, 원판상 홍반성 루푸스, 천포창, 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 독성 홍반, 피부 호산구증다증, 원형 탈모증, 남성형 탈모, 스위트 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 다형 홍반; 봉와직염 (감염성 및 비-감염성 둘다); 지방층염; 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 기타 이형성 병소; 약물-유발된 장애, 예컨대 고정 약진의 치료에 사용될 수 있다.
- [0202] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 눈 질환, 예컨대 안검염; 결막염, 예컨대 다년성 및 춘계 알러지성 결막염; 홍채염; 전포도막염 및 후포도막염; 맥락막염; 자가면역; 망막에 영향을 미치는 퇴행성 또는 염증성 장애; 안염, 예컨대 교감성 안염; 유육종증; 감염, 예컨대 바이러스, 진균 및 박테리아 감염의 치

료에 사용될 수 있다.

- [0203] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 위장관 질환, 예컨대 설염, 치은염, 치주염; 식도염, 예컨대 역류성 식도염; 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 결장염, 예컨대 궤양성 결장염, 직장염, 항문 소양증; 소아 지방변증, 과민성 장 증후군, 비염증성 설사 및 장으로부터 멀리 떨어져 영향을 미칠 수 있는 음식물-관련 알러지 (예를 들어, 편두통, 비염 또는 습진)의 치료에 사용될 수 있다.
- [0204] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 심혈관계 질환, 예컨대 관상 및 말초 순환에 영향을 미치는 아테롬성동맥경화증; 심막염; 심근염, 염증성 및 자가면역 심근증, 예컨대 심근성 유육종; 허혈 재관류 손상; 심내막염, 관막염 및 대동맥염, 예를 들어 감염성 (예컨대 매독성 포함); 혈관염; 정맥염 및 혈전증을 비롯한 근위 정맥 및 말초 정맥의 장애, 예컨대 심정맥 혈전증, 및 정맥류의 합병증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0205] 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 또한 종양, 예컨대 전립선, 유방, 폐, 난소, 췌장, 장 및 결장, 위, 피부 및 뇌 종양, 및 골수 (백혈병 포함) 및 림프계 증식 계통에 영향을 미치는 악성 종양, 예컨대 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 등을 비롯한 통상적인 암의 치료; 전이성 질환 및 종양 재발 및 방종양성 증후군의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.
- [0206] 특히, 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 낭성 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염을 비롯한 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 고혈압, 굴절성 천식을 비롯한 천식, 비염, 건선, 허혈-재관류 손상, 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 염증 반응 증후군 (SIRS), 만성 상처, 암, 아테롬성동맥경화증, 소화성 궤양, 크론병, 궤양성 결장염 및 위점막 손상의 치료에 사용될 수 있다.
- [0207] 보다 구체적으로, 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식 및 비염의 치료에 사용될 수 있다.
- [0208] 보다 더 구체적으로, 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 치료에 사용될 수 있다.
- [0209] 따라서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0210] 추가 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0211] 추가 측면에서, 본 발명은 호중구 엘라스타제 활성의 조절이 유익한 인간 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약 제조에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0212] 추가 측면에서, 본 발명은 염증성 질환 또는 상태의 치료를 위해 사용하기 위한 의약 제조에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0213] 추가 측면에서, 본 발명은 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 낭성 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염을 비롯한 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 고혈압, 굴절성 천식을 비롯한 천식, 비염, 건선, 허혈-재관류 손상, 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 염증 반응 증후군 (SIRS), 만성 상처, 암, 아테롬성동맥경화증, 소화성 궤양, 크론병, 궤양성 결장염 또는 위점막 손상의 치료를 위해 사용하기 위한 의약 제조에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0214] 추가 측면에서, 본 발명은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 치료를 위해 사용하기 위한 의약 제조에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다..
- [0215] 본 명세서의 내용에서, 용어 "요법"은 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료의" 및 "치료상"도 이와 마찬가지로 간주되어야 한다.
- [0216] 예방은 해당 질환 또는 상태의 사전 에피소드를 경험하였거나, 다르게는 해당 질환 또는 상태에 걸릴 위험도가 증가한 것으로 여겨지는 사람의 치료에 특히 적절할 것으로 예상된다. 특정 질환 또는 상태가 발병할 위험이 있는 사람은 일반적으로 그 질환 또는 상태의 가족력이 있는 사람, 또는 유전자 시험 또는 스크리닝에 의해 그 질환 또는 상태의 발병에 특별한 감수성이 있는 것으로 확인된 사람을 포함한다.
- [0217] 본 발명은 또한 호중구 엘라스타제 활성의 억제가 유익한 질환 또는 상태의 치료 또는 위험도 감소를 필요로 하

는 환자에게 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 호중구 엘라스타제 활성의 억제에 유익한 질환 또는 상태의 치료 또는 위험도 감소 방법을 제공한다.

- [0218] 본 발명은 또한 염증성 질환 또는 상태의 치료 또는 위험도 감소를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 염증성 질환 또는 상태의 치료 또는 위험도 감소 방법을 제공한다.
- [0219] 본 발명은 추가로 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 만성 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염을 비롯한 기관지염, 기관지확장증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 고혈압, 굴절성 천식을 비롯한 천식, 비염, 건선, 허혈-재관류 손상, 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 염증 반응 증후군 (SIRS), 만성 상처, 암, 아테롬성동맥경화증, 소화성 궤양, 크론병, 궤양성 결장염 또는 위점막 손상의 치료 또는 위험도 감소를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태의 치료 방법 또는 위험도 감소 방법을 제공한다.
- [0220] 본 발명은 추가로 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 치료 또는 위험도 감소를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 치료 또는 위험도 감소 방법을 제공한다.
- [0221] 상기 언급된 치료 용도를 위해, 투여되는 투여량은 사용되는 화합물, 투여 방식, 원하는 치료 및 해당 장애에 따라 달라질 것이 당연하다. 본 발명의 화합물의 1일 투여량은 흡입되는 경우에는 체중 1 kg 당 0.05 mg (mg/kg) 내지 체중 1 kg 당 100 mg (mg/kg)일 수 있다.
- [0222] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 그 자체로 사용될 수 있으나, 일반적으로는 화학식 I의 화합물/염 (활성 성분)을 제약상 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 적합한 제약 제제의 선택 및 제조에 대한 통상적인 절차는, 예를 들어 문헌 ["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.
- [0223] 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99 중량% (중량 백분율), 더욱 바람직하게는 0.05 내지 80 중량%, 보다 더욱 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%, 훨씬 더욱 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%의 활성 성분 (모든 중량 백분율은 전체 조성물을 기준으로 함)을 포함할 것이다.
- [0224] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0225] 본 발명은 추가로 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 제약상 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 단계를 포함하는, 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0226] 제약 조성물은, 예를 들어 크림제, 용액제, 현탁액제, 헵타플루오로알칸 (HFA) 에어로졸제 및 건조 분말 제제, 예를 들어 터부할러(Turbuhaler)[®]로 공지된 흡입 장치 내의 제제의 형태로 (예를 들어, 피부 또는 폐 및/또는 기도)에 국소 투여할 수도 있고, 또는 예를 들어 정제, 캡슐제, 시럽제, 산제 또는 과립제 형태의 경구 투여, 또는 용액제 또는 현탁액제 형태의 비경구 투여, 또는 피하 투여, 또는 좌제 형태의 직장 투여 또는 경피 투여에 의해 전신 투여할 수도 있다.
- [0227] 본 발명의 화합물의 건조 분말 제제 및 가압 HFA 에어로졸제는 경구 또는 비측 흡입에 의해 투여될 수 있다. 흡입의 경우, 화합물은 미분되는 것이 바람직하다. 미분된 화합물은 바람직하게는 질량 중앙 직경이 10 μ m 미만이며, 분산제, 예컨대 C₈-C₂₀ 지방산 또는 그의 염 (예를 들어 올레산), 담즙산 염, 인지질, 알킬 사카라이드, 과플루오르화되거나 폴리에톡실화된 계면활성제, 또는 다른 제약상 허용가능한 분산제의 보조하에 추진제 혼합물에 현탁시킬 수 있다.
- [0228] 본 발명의 화합물은 또한 건조 분말 흡입기를 통해 투여될 수도 있다. 흡입기는 단일 또는 다중 투여 흡입기일 수 있으며, 호흡 구동 건조 분말 흡입기일 수 있다.
- [0229] 한가지 가능성은 본 발명의 미분된 화합물을 담체 물질, 예를 들어 단당류, 이당류 또는 다당류, 당 알콜 또는 또다른 폴리올과 함께 혼합하는 것이다. 적합한 담체는 당, 예를 들어 락토스, 글루코스, 라피노스, 멜레지토스, 락티톨, 말티톨, 트레할로스, 수크로스, 만니톨 및 전분이다. 별법으로, 미분된 화합물을 또다른 물질로 코팅할 수 있다. 분말 혼합물은 또한 각각 원하는 투여량의 활성 화합물을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐에 분산

시킬 수도 있다.

- [0230] 또다른 가능성은 미분된 분말을 흡입 절차 동안 파괴되는 구형 물질로 가공하는 것이다. 이들 구형화된 분말을 투여 단위에 필요한 투여량으로 계량한 후에 환자가 흡입하도록 하는 다중투여 흡입기, 예를 들어 터부할러[®]로 공지되어 있는 흡입기의 약물 저장소에 충전할 수 있다. 상기 시스템과 관련하여 활성 성분은 담체 물질과 함께 또는 담체 물질 없이 환자에게 전달된다.
- [0231] 경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 보조제 또는 담체, 예를 들어 락토스, 사카로스, 소르비톨, 만니톨; 전분, 예를 들어 감자 전분, 옥수수 전분 또는 아밀로펙틴; 셀룰로스 유도체; 결합제, 예를 들어 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈; 및/또는 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 파라핀 등과 혼합한 후에 정제로 압착시킬 수 있다. 코팅된 정제가 요구되는 경우, 상기한 바와 같이 제조한 코어를 예를 들어 아라비아 고무, 젤라틴, 활석 및 이산화티탄을 함유할 수 있는 농축된 당 용액으로 코팅할 수 있다. 별법으로, 정제는 쉽게 휘발될 수 있는 유기 용매 중에 용해시킨 적합한 중합체로 코팅할 수 있다.
- [0232] 연질 젤라틴 캡슐제를 제조하는 경우, 본 발명의 화합물을 예를 들어 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 상기 언급한 정제용 부형제를 사용한 화합물의 과립을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 액체 또는 반-고체 제제를 경질 젤라틴 캡슐에 충전할 수 있다.
- [0233] 경구 투여용 액체 약제는 시럽제 또는 현탁액제, 예를 들어 본 발명의 화합물을 함유하는 용액제의 형태일 수 있다 (나머지는 당, 및 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 혼합물임). 임의로, 이러한 액체 약제는 착색제, 향미제, 사카린 및/또는 증점제로서의 카르복시메틸셀룰로스 또는 당업계에 공지된 다른 부형제를 함유할 수 있다.
- [0234] 본 발명의 화합물은 또한 상기한 상태 치료에 사용되는 다른 화합물과 함께 투여될 수도 있다.
- [0235] 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제가 동시에 또는 순차적으로 투여되거나, 또는 열거된 상태들 중 하나 이상을 치료하기 위한 또다른 치료제(들)과의 조합 약제로 투여되는 조합 요법에 관한 것이다.
- [0236] 특히, 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 천식, 알러지성 비염, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 건선 및 염증성 장 질환 (이들로 한정되지는 않음)의 치료를 위해, 본 발명의 화합물을 하기하는 작용제와 배합할 수 있다:
- [0237] 비-스테로이드성 소염제 (이하, NSAID), 예컨대 비-선택적 사이클로-옥시게나제 COX-1/COX-2 억제제 (국소 또는 전신 적용됨) (예컨대, 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산, 예컨대 나프록센, 플루르비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예컨대 페페남산, 인도메타신, 숀린단, 아자프로파존, 피라졸론, 예컨대 페닐부타존, 살리실레이트, 예컨대 아스피린); 선택적 COX-2 억제제 (예컨대, 멜록시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 루마로콕시브, 파레콕시브 및 에토리콕시브); 사이클로-옥시게나제 억제 산화질소 공여체 (CINOD); 글루코코르티코스테로이드 (국소, 경구, 근육내, 정맥내 또는 관절내 경로로 투여됨); 메토타렉세이트; 레플루노미드; 히드록시클로로퀸; d-페니실라민; 아우라노핀 또는 다른 비경구 또는 경구 금약제; 진통제; 디아세레인; 관절내 요법제, 예컨대 히알루론산 유도체; 및 영양 보충제, 예컨대 글루코사민.
- [0238] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 사이토킨 또는 사이토킨 기능의 효능제 또는 길항제 (SOCS 시스템의 조절제와 같이 사이토킨 신호전달 경로에 작용하는 작용제 포함), 예컨대 알파-인터페론, 베타-인터페론 및 감마-인터페론; 인슐린-유사 성장 인자 제I형 (IGF-1); 인터루킨 (IL), 예컨대 IL1 내지 IL23, 및 인터루킨 길항제 또는 억제제, 예컨대 아나킨라; 종양 괴사 인자 알파 (TNF- α) 억제제, 예컨대 항-TNF 모노클로날 항체 (예를 들어, 인플릭시마브, 아달리무마브 및 CDP-870) 및 TNF 수용체 길항제, 예컨대 이뮤노글로불린 분자 (예컨대, 에타너셉트) 및 저분자량 작용제, 예컨대 펜톡시필린의 조합물에 관한 것이다.
- [0239] 추가로, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 B-림프구를 표적화하는 모노클로날 항체 (예컨대, CD20 (리툭시마브), MRA-aIL16R) 또는 T-림프구를 표적화하는 모노클로날 항체 (CTLA4-Ig, HuMax I1-15)의 조합물에 관한 것이다.
- [0240] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 케모킨 수용체 기능 조절제, 예컨대 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11 (C-C 부류의 경우); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5 (C-X-C 부류의 경우) 및 CX₃CR1 (C-X₃-C 부류의 경우)의 길항제의 조합물

에 관한 것이다.

- [0241] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제, 즉 스트로멜리신, 콜라게나제 및 젤라티나제 뿐만이 아니라 아그레카나제; 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10) 및 스트로멜리신-3 (MMP-11) 및 MMP-9 및 MMP-12의 억제제 (독시사이클린과 같은 작용제 포함)의 조합물에 관한 것이다.
- [0242] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제, 예컨대 질류톤; ABT-761; 펜류톤; 테폭살린; 애보트(Abbott)-79175; 애보트-85761; N-(5-치환된)-티오펜-2-알킬술폰아미드; 2,6-디-tert-부틸페놀히드라존; 메톡시테트라히드로피란, 예컨대 제네카(Zeneca) ZD-2138; 화합물 SB-210661; 피리디닐-치환된 2-시아노나프탈렌 화합물, 예컨대 L-739,010; 2-시아노퀴놀린 화합물, 예컨대 L-746,530; 또는 인돌 또는 퀴놀린 화합물, 예컨대 MK-591, MK-886 및 BAYx1005의 조합물에 관한 것이다.
- [0243] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 페노티아진-3-1s, 예컨대 L-651,392; 아미디노 화합물, 예컨대 CGS-25019c; 벤즈옥살아민, 예컨대 온타졸라스트; 벤젠카복시이미다미드, 예컨대 BIIL 284/260; 및 자피루카스트, 아브루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A) 및 BAYx7195와 같은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 류코트리엔 (LT) B4, LTC4, LTD4 및 LTE4에 대한 수용체 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- [0244] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제, 예를 들어 메틸크산타닌, 예컨대 테오픈 및 아미노필린; 선택적 PDE 동위효소 억제제, 예컨대 PDE4 억제제 (이소형 PDE4D의 억제제) 또는 PDE5 억제제의 조합물에 관한 것이다.
- [0245] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 히스타민 제1형 수용체 길항제, 예를 들어 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 아크리바스틴, 테르페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 클로르페니라민, 프로메타진, 시클리진 또는 미졸라스틴 (경구, 국소 또는 비경구 적용됨)의 조합물에 관한 것이다.
- [0246] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 양성자 펌프 억제제 (예컨대 오메프라졸) 또는 위보호성 히스타민 제2형 수용체 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- [0247] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 히스타민 제4형 수용체의 길항제의 조합물에 관한 것이다.
- [0248] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 알파-1/알파-2 아드레날린 수용체 효능제, 혈관수축 교감신경흥분제, 예컨대 프로필렉세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 에페드린, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드, 트라마졸린 히드로클로라이드 또는 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드의 조합물에 관한 것이다.
- [0249] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 콜린작용 차단제, 예컨대 무스카린성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제, 예컨대 아트로핀, 히오신, 글리코피롤레이트, 이프라트로프 브로마이드, 티오토로프 브로마이드, 옥시트로프 브로마이드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀의 조합물에 관한 것이다.
- [0250] 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 베타-아드레날린 수용체 효능제 (베타 수용체 하위 유형 1-4 포함), 예컨대 이소프레날린, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트 또는 피르부테롤, 또는 이의 키랄 거울상이성질체의 조합물에 관한 것이다.
- [0251] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 크로몬, 예컨대 나트륨 크로모글리케이트 또는 네도크로밀 나트륨의 조합물에 관한 것이다.
- [0252] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 글루코코르티코이드, 예컨대 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트의 조합물에 관한 것이다.
- [0253] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 핵 호르몬 수용체, 예컨대 PPAR을 조정하는 작용제의 조합물에 관한 것이다.

- [0254] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 이뮤노글로불린 (Ig) 또는 Ig 약제, 또는 Ig 기능을 조절하는 길항제 또는 항체, 예컨대 항-IgE (예를 들어, 오말리주마브)의 조합물에 관한 것이다.
- [0255] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 또다른 전신 또는 국소-적용 소염제, 예컨대 탈리도미드 또는 그의 유도체, 레티노이드, 디트라놀 또는 칼시포트리올의 조합물에 관한 것이다.
- [0256] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 아미노살리실레이트 및 술파피리딘, 예컨대 술파살라진, 메살라진, 발살라지드 및 올살라진의 조합물; 및 면역조절제, 예컨대 티오피린, 및 코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드의 조합물에 관한 것이다.
- [0257] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 항-박테리아제, 예컨대 페니실린 유도체, 테트라사이클린, 마크롤리드, 베타-락탐, 플루오로퀴놀론, 메트로니다졸, 흡입용 아미노글리코시드; 항-바이러스제, 예컨대 아시클로비르, 팜시클로비르, 발라시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 아만타딘, 리만타딘, 리바비린, 자나마비르 및 오셀타마비르; 프로테아제 억제제, 예컨대 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르; 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 디다노신, 라미부딘, 스타부딘, 잘시타빈 또는 지도부딘; 또는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 네비라핀 또는 에파비렌즈의 조합물에 관한 것이다.
- [0258] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 심혈관 작용제, 예컨대 칼슘 채널 차단제, 베타-아드레날린 수용체 차단제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신-2 수용체 길항제; 지질 저하제, 예컨대 스타틴 또는 피브레이트; 혈액 세포 형태 조절제, 예컨대 펜톡시필린; 혈전용해제 또는 항-응고제, 예컨대 혈소판 응집 억제제의 조합물에 관한 것이다.
- [0259] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 CNS 작용제, 예를 들어 항-우울제 (예컨대, 세르트랄린), 항-파킨슨병 약물 (예컨대, 테프레닐, L-도파, 로피니롤, 프라미펙솔, MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comp 억제제, 예컨대 타스마르, A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 도파민 효능제 또는 뉴런성 산화질소 신타제의 억제제), 또는 항-알츠하이머 약물, 예컨대 도네페질, 리바스티그민, 타크린, COX-2 억제제, 프로펜도필린 또는 메트리포네이트의 조합물에 관한 것이다.
- [0260] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 중추-작용 또는 말초-작용 진통제 (예를 들어, 아편양제제 또는 그의 유도체), 카르바마제핀, 페니토인, 나트륨 발프로에이트, 아미트립틸린 또는 다른 항-우울제, 파라세타몰 또는 비-스테로이드성 소염제와 같은 급성 또는 만성 통증 치료용 작용제의 조합물에 관한 것이다.
- [0261] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 리그노카인 또는 그의 유도체와 같은 비경구 또는 국소-적용되는 (흡입 포함) 국부 마취제의 조합물에 관한 것이다.
- [0262] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 알록시펜과 같은 호르몬 작용제 또는 알렌드로네이트와 같은 비포스포네이트를 비롯한 항-골다공증 작용제와 조합될 수도 있다.
- [0263] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 (i) 트립타제 억제제, (ii) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제, (iii) 인터루킨 전환 효소 (ICE) 억제제, (iv) IMPDH 억제제, (v) 부착 분자 억제제, 예를 들어 VLA-4 길항제, (vi) 카텝신, (vii) 키나제 억제제, 예를 들어 티로신 키나제 억제제 (예컨대, Btk, Itk, Jak3 또는 MAP, 예를 들어 게피티니브(Gefitinib) 또는 이마티니브(Imatinib) 메실레이트), 세린/트레오닌 키나제의 억제제 (예를 들어 MAP 키나제의 억제제, 예컨대 p38, JNK, 단백질 키나제 A, B 또는 C, 또는 IKK의 억제제), 또는 세포 주기 조절과 관련된 키나제 (예컨대, 사이클린 의존성 키나제)의 억제제, (viii) 글루코스-6 포스페이트 데히드로게나제 억제제, (ix) 키닌-B₁- 또는 B₂-수용체 길항제, (x) 항-통풍제, 예를 들어 콜히친, (xi) 크산틴 옥시다제 억제제, 예를 들어 알로푸리놀, (xii) 요산 배설제, 예를 들어 프로베네시드, 술파피라존 또는 벤즈브로마론, (xiii) 성장 호르몬 분비촉진제, (xiv) 형질전환 성장 인자 (TGF β), (xv) 혈소판-유래의 성장 인자 (PDGF), (xvi) 섬유아세포 성장 인자, 예를 들어 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF), (xvii) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), (xviii) 캅사이신 크림, (xix) 타치키닌 NK₁ 또는 NK₃ 수용체 길항제, 예를 들어 NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 또는 D-4418, (xx) 엘라스타제 억제제, 예를 들어 UT-77 또는 ZD-0892, (xxi) TNF-알파 전환 효소 억제제 (TACE), (xxii) 유도된 산화질소 신타제 (iNOS) 억제제, (xxiii) TH2 세포에서 발현되는 화학주성인자 수용체-상동성 분자 (예컨대, CRTH2 길항제), (xxiv) P38의 억제제, (xxv) Toll-유사 수용체 (TLR)의 기능 조절제, (xxvi) P2X7 등과 같은 퓨린 작용성 수용체의 활성 조절제, 또는 (xxvii) 전사 인자 활성화 억제제, 예를 들어 NF κ B, API 또는 STATS의 조합물에 관한 것이다.

- [0264] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 또한 기존의 암 치료용 치료제와 조합될 수도 있으며, 예를 들어 적합한 치료제로는
- [0265] (i) 의학적 종양학에 사용되는 것과 같은 항-증식/항-신생물성 약물 또는 이들의 조합물, 예컨대 알킬화제 (예를 들어, 시스-플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로르암부실, 부술판 또는 니트로소우레아); 항-대사물질 (예를 들어, 안티폴레이트, 예컨대 5-플루오로우라실 또는 테가푸르와 같은 플루오로피리미딘, 라티트렉세드, 메토틱렉세이트, 사이토신 아라비노시드, 히드록시우레아, 겐시타빈 또는 파클리탁셀); 항-종양 항생제 (예를 들어, 안트라사이클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 또는 미트라마이신); 항-유사분열 작용제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 또는 비노렐빈, 또는 탁소이드, 예컨대 탁솔 또는 탁소테레); 또는 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에피도도필로톡신, 예컨대 에토포시드, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 또는 캄프토테신);
- [0266] (ii) 세포 증식 억제제, 예컨대 항-에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드룰록시펜 또는 요오드옥시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (예를 들어, 폴베스트란트), 항-안드로겐 (예를 들어, 비칼루트아미드, 플루트아미드, 닐루트아미드 또는 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제 (예를 들어, 고세렐린, 류프로렐린 또는 부세릴린), 프로게스토겐 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 또는 엑세메스탄) 또는 5 α -리덕타제의 억제제, 예컨대 피나스테리드;
- [0267] (iii) 암 세포 침윤을 억제하는 작용제 (예를 들어, 마리마스타트와 같은 메탈로프로테이나제 억제제 또는 유로키나제 플라스미노겐 활성화인자 수용체 기능의 억제제);
- [0268] (iv) 성장 인자 기능 억제제, 예를 들어 성장 인자 항체 (예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주마브, 또는 항-erbB1 항체 세툽시마브 [C225]), 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 티로신 키나제 억제제 또는 세린/트레오닌 키나제 억제제, 상피 성장 인자 부류의 억제제 (예를 들어, EGFR류 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티니브, AZD1839), N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에를로티니브, OSI-774) 또는 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 혈소판-유래 성장 인자 부류의 억제제 또는 간 세포 성장 인자 부류의 억제제;
- [0269] (v) 항-혈관신생제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 작용제 (예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주마브, WO 97/22596호, WO 97/30035호, WO 97/32856호 또는 WO 98/13354호에 개시된 화합물), 또는 또다른 메카니즘으로 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 기능 억제제 또는 안지오타틴);
- [0270] (vi) 혈관 손상 작용제, 예컨대 콤프레타스타틴 A4, 또는 WO 99/02166호, WO 00/40529호, WO 00/41669호, WO 01/92224호, WO 02/04434호 또는 WO 02/08213호에 개시된 화합물;
- [0271] (vii) 안티센스 요법에 사용되는 작용제, 예를 들어 상기 열거된 표적 중 어느 하나에 대해 지시된 것, 예컨대 ISIS 2503, 항-ras 안티센스;
- [0272] (viii) 유전자 요법 접근법에 사용되는 작용제, 예를 들어 비정상적인 유전자, 예컨대 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2를 대체하기 위한 접근법, GDEPT (유전자-지시된 효소 전구약물 요법) 접근법, 예컨대 사이토신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 접근법, 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자 허용성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 내성 유전자 요법에 사용되는 작용제; 또는
- [0273] (ix) 면역치료 접근법에 사용되는 작용제, 예를 들어 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체외 및 생체내 접근법, 예컨대 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자와 같은 사이토킨으로의 형질감염, T-세포 무반응을 감소시키기 위한 접근법, 사이토킨-형질감염된 수상돌기 세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토킨-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-이디오타입(idiotype) 항체를 사용하는 접근법에 사용되는 작용제
- [0274] 가 포함된다.
- [0275] 특히 본 발명의 화합물은

- [0276] a) 이소형 PDE4D의 억제제를 포함하는 PDE4 억제제;
- [0277] b) β -아드레날린 수용체 효능제, 예컨대 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트, 피르부테롤 또는 인다카테롤;
- [0278] c) 무스카린성 수용체 길항제 (예를 들어, M1, M2 또는 M3 길항제, 예컨대 선택적 M3 길항제), 예를 들어 이프라트로핀 브로마이드, 티오토로핀 브로마이드, 옥시트로핀 브로마이드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀;
- [0279] d) 케모카인 수용체 기능 조절제 (예컨대 CCR1 또는 CCR8 수용체 길항제);
- [0280] e) 키나제 기능 억제제;
- [0281] f) 비-스테로이드성 글루코코이드 수용체 효능제;
- [0282] g) 스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제; 및
- [0283] h) 프로테아제 억제제 (예컨대 MMP12 또는 MMP9 억제제)
- [0284] 로부터 선택된 제2 활성 성분과 함께 투여될 수 있다.

실시예

[0285] 이제 본 발명을 하기하는 예시적 실시예를 언급하며 추가로 설명할 것이다.

[0286] 일반적인 방법

[0287] ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 바리안 이노바(Varian Inova) 400 MHz 또는 바리안 머큐리-VX(Varian Mercury-VX) 300 MHz 기기 상에서 기록하였다. 클로로포름- d (δ_{H} 7.27 ppm), 디메틸설폭시드- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm), 아세토니트릴- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) 또는 메탄올- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm)의 중앙 피크를 내부 기준으로 사용하였다. 실리카 겔 (0.040 내지 0.063 mm, 머크(Merck))을 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 달리 언급되지 않는 한, 출발 물질은 시판되는 것이었다. 모든 용매 및 시판되는 시약은 실험 등급의 것이었으며 입수한 대로 사용하였다.

[0288] LC/MS 분석에는 하기 방법을 이용하였다:

[0289] 인스트루먼트 아길렌트(Instrument Agilent) 1100; 컬럼 워터스 시메트리(Column Waters Symmetry) 2.1×30 mm, 질량 APCI; 유속 0.7 ml/분; 파장 254 nm; 용매 A: 물 + 0.1% TFA; 용매 B: 아세토니트릴 + 0.1% TFA; 구배 15-95%/B 8분, 95% 1분.

[0290] 분석 크로마토그래피는 3.5 μm 입도를 갖는 시메트리 C_{18} -컬럼, 2.1 x 30 mm 상에서 5% 내지 95% 아세토니트릴 구배 중 이동상으로서의 아세토니트릴/물/0.1% 트리플루오로아세트산으로 8분에 걸쳐 유속 0.7 ml/분으로 수행하였다.

[0291] 실시예에서 사용한 약어 또는 용어는 하기하는 의미를 갖는다:

[0292] THF: 테트라히드로푸란

[0293] DCM: 디클로로메탄

[0294] DME: 디메톡시에탄

[0295] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0296] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0297] DMSO: 디메틸 설폭시드

[0298] SM: 출발 물질

[0299] Ex: 실시예

[0300] RT: 실온

[0301] 실시예 1

[0302] 6-[2-(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드

[0303] 6-브로모-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드 (SM2, 0.05 g, 0.128 mmol), 1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-보론산 (SM4, 0.062 g, 0.256 mmol), Cs₂CO₃ (0.125 g, 0.384 mmol) 및 DME (3 ml)를 마이크로와 합성용 유리 튜브에 첨가하였다. 혼합물을 질소로 탈기시키고, Pd(PBu^t)₂ (0.010 g)를 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고 110℃ (150W)에서 마이크로와 가열기 내에서 10분 동안 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (5 ml)로 희석시키고 여과하였다. 용액을 진공하에 농축하고 실리카 상의 크로마토그래피로 정제하여 상당히 순수한 물질을 얻고, 이를 정제용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물 0.012 g (20%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.70 (m, 1H), 7.97-7.84 (m, 6H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H);

APCI-MS ^{m/z}: 479.3 [MH⁺].

[0304]

[0305] 실시예 2 및 3

[0306] 하기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법으로 합성하였다.

실시예	화합물	¹ H NMR	^{m/z}	SM
2	6-[2-[(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 (5-메탄술폰닐-피리딘-2-일메틸)-아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.85 (m, 6H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).	634.0	SM3 SM4
3	6-[2-(4-시아노-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 에틸아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 6H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	493.1	SM4

[0307]

[0308] 실시예 4

[0309] 6-[1-(4-시아노-페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르복스아미드

[0310] a) 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-벤조니트릴

[0311] 4-플루오로벤조니트릴 (0.847 g, 7 mmol), 1H-[1,2,3]트리아졸 (0.483 g, 7 mmol), Cs₂CO₃ (2.27 g, 7 mmol) 및 DMF (8 ml), 및 자기 교반기를 바이알에 넣었다. 혼합물을 3시간 동안 80℃에서 교반하면서 가열하였다. 추출 후처리하고 (EtOAc/H₂O) 이후 건조시켜 (Na₂SO₄) 조 생성물을 얻고, 이것을 실리카 상에서 정제하여 표제 중간체 0.55 g (46%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[0312]

[0313] b) 4-(5-트리부틸스탄나닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤조니트릴

[0314] 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-벤조니트릴 (0.105 g, 0.6 mmol) 및 무수 THF (6 ml), 및 자기 교반기를 플라스크에 넣었다. 플라스크를 아르곤으로 플러싱하고 불활성 분위기하에 유지하고 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에서, tert-BuLi (0.36 ml, 1.7M, 0.6 mmol)를 1 내지 2분 동안 적가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 15분 동안 교반하고, Bu₃SnCl (0.19 g, 0.6 mmol)을 1분 동안 첨가한 다음, 혼합물을 서서히 RT에 도달하게 하였다. 조 혼합물을 실리카 상에서 직접 정제하여 (헵탄: EtOAc 4:1) 표제 스탠단 0.12 g (43%)을 수득하였다.

[0315] APCI-MS m/z: 460 [MH⁺].

[0316] c) 6-[1-(4-시아노-페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르복사미드

[0317] 4-(5-트리부틸스탄나닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-벤조니트릴 (0.15 g, 0.32 mmol), 6-브로모-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드 (SM2, 0.054 g, 0.14 mmol), Pd(PBu^t₃)₂ (10 mg) 및 DME (2 ml)를 마이크로 합성용 튜브에 넣었다. 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 합성 마이크로파 가열기 (CEM) 내 100℃ (최대 150W)에서 10분 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 얻고, 이것을 실리카 상에서 정제한 다음 정제용 HPLC 상에서 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 동결 건조시켜 표제 화합물 27 mg (41%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.64-8.57 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.88 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.70 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 480.0 [MH⁺].

[0318]

[0319] 실시예 5 내지 9

[0320] 하기 화합물을 실시예 4와 유사한 방식으로 합성하였다.

실시예	화합물	¹ H NMR	m/z	SM
5	tert-부틸 2-[[6-[2-[(4-시아노페닐)피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르보닐]아미노]아세테이트	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.17 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).	579.4	
6	6-[3-(4-클로로-페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.65-8.57 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.87 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 2H), 2.72 (d, J=4.7 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H).	489.3	SM2
7	6-[2-(4-클로로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3,4-디히드로-피라진-2-카르복실산 메틸아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.74-8.65 (m, 1H), 8.01-7.68 (m, 6H), 7.62-7.44 (m, 3H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H).	488.0	SM2

[0321]

실시 예	화합물	¹ H NMR	m/z	SM
8	6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.63 (m, 4H), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.31 (d, J = 9.7 Hz, 5H), 1.86 (s, 3H).	523.0	
9	6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드	¹ H NMR (400, CD ₃ CN) δ 8.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.61 (t, J = 8.7 Hz, 4H), 6.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.27 (d, J = 10.6 Hz, 6H).	537.1	

[0322]

[0323] 실시예 10

[0324] 6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드

[0325] a) 5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실산

[0326] NaOH (1M, 6 ml)를 EtOH (12 ml) 중에 용해된 메틸 5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트 (0.60 g, 1.92 mmol)에 첨가하고, 상기 혼합물을 15분 동안 교반하였다. HCl (1M, 7 ml)을 첨가함으로써 수성상을 pH 6 내지 7로 중성화시키고 에틸 아세테이트 (3 x 15 ml)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄) 여과하고 증발시켰다. 더 이상의 정제를 수행하지 않았다.

[0327] APCI-MS m/z: 299.0 [MH⁺].

[0328] b) N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드

[0329] DMF (2 ml) 중 5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실산 (0.21 g, 0.7 mmol), HATU (0.266 g, 0.7 mmol) 및 Et₃N (0.293 g, 2.9 mmol)의 혼합물을 디메틸아민 HCl과 반응시켰다. 2 시간 후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트 (3 x 5 ml)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄) 여과하고 증발시켰다. 더 이상의 정제를 수행하지 않았다.

[0330] APCI-MS m/z: 326.0 [MH⁺].

[0331] c) 6-브로모-N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드

[0332] N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드 (0.14 g, 0.43 mmol)를 아르곤하에 바이알에서 DMF (2 ml) 중에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드 (0.089 g, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 바이알 밀봉하고 30분 동안 교반하였다. 조 혼합물을 정제용 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물 0.100 g (57%)을 고체로서 수득하였다.

[0333] APCI-MS m/z: 403.9 [MH⁺].

[0334] d) 6-(3,3-디에톡시프로프-1-일)-N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드

[0335] THF (1 ml) 중 6-브로모-N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드 (0.10 g, 0.247 mmol), 프로파르길알데히드 디에틸 아세탄 (0.48 mg, 0.370 mmol), 구리(I) 요오다이드

(0.001 mg, 0.005 mmol) 및 Et₃N (1 ml)을 마이크로파 합성용 유리 튜브에 넣었다. 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 Pd(Cl₂)(PPh₃)₂ (0.007 g)를 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고 60℃ (150W)에서 마이크로파 가열기 내에서 20분 동안 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (5 ml)로 희석하고 여과하였다. 상기 용액을 진공하에 농축한 다음 실리카 상에서 정제하여 표제 화합물 (28 mg, 25%)을 수득하였다.

[0336] e) 6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드

[0337] 6-(3,3-디에톡시프로프-1-이닐)-N,N,5-트리메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드 (0.028 g, 0.062 mmol)를 마이크로파 바이알 내에서 DMF (1 ml) 중에 용해시켰다. 4-시아노페닐히드라진 히드로클로라이드 (0.013 g, 0.074 mmol)를 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 5분 동안 120℃로 교반하면서 가열하였다. 조 혼합물을 정제용 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물 9 mg (29%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (399.99 MHz, CD₃CN) δ 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 6.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).
APCI-MS m/z: 493.0 [MH⁺].

[0338]
[0339] 실시예 11

[0340] 하기 화합물을 실시예 10과 유사한 방법으로 합성하였다.

실시예	화합물	¹ H NMR	m/z
11	6-[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]-N-시클로프로필-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 4H), 7.72 (t, 3H), 7.67 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.93 (dq, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.83 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 0.59 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 2H).	505.0

[0341]
[0342] 실시예 12

[0343] 6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-N-시클로프로필-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드

[0344] a) 메틸 6-요오도-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트

[0345] 메틸 5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트 (SM2의 합성에 기재되어 있음, 1.5 g, 4.8 mmol), 무수 DCM (7.0 mL), 트리플루오로아세트산 (3.0 mL) 및 N-요오도숙신이미드 (1.0 g, 4.5 mmol)를 혼합하고 어둡게 하여 (플라스크를 알루미늄 호일로 덮음) RT에서 교반하였다. 5시간 후에, 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 회전 증발기로 농축하였다. 물 (3 mL)을 한번 더 첨가하고, 혼합물을 상기 기재된 바와 같이 농축하였다. 생성된 혼합물을 아세트니트릴로 총 부피 50 mL로 희석시켰다. 용출액 (중성 용출액)으로서 아세트니트릴-물을 사용하여 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 0.905 g (수율 46%)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.93 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
APCI-MS m/z 438.8 (MH⁺).

[0346]
[0347] b) 메틸 6-(3,3-디에톡시프로프-1-이닐)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트

[0348] 메틸 6-요오도-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트 (1.2 g, 2.8 mmol), 알릴팔라듐(II)클로라이드 이량체 (0.0072 g), 헥산 중 10 중량% 트리(tert-부틸)포스핀 (2.1 mL), 및 무수 DMF (3.0 mL)를 투명한 용액이 얻어질 때까지 교반하였다. 무수 DMF (2.3 mL) 중 프로파르길알데히드 디

에틸 아세탄 (0.44 mL, 3.1 mmol)을 첨가한 다음, 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄 (0.63 g, 5.6 mmol)을 소량씩 첨가하였다. 적색 용액을 무색 아르곤으로 5분 동안 퍼징한 다음 아르곤하에 RT에서 교반하였다. 4시간 후에, 용매를 오일 펌프를 사용하여 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (10 mL) 중에 용해시키고 유리-울을 통해 여과한 다음 실리카를 사용하여 농축하였다. 용출액으로서 에틸 아세테이트-헵탄 (1:10 및 1:2)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.46 g (37%)을 황색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

APCI-MS m/z 439 (MH^+), 393 (M-45).

[0349]

[0350]

c) 메틸 6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트

[0351]

디옥산 (3 mL) 중 메틸 6-(3,3-디에톡시프로프-1-이닐)-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트 (0.073 g, 0.17 mmol) 및 5-히드라지노피리딘-2-카르보니트릴 트리플루오로아세테이트 (0.050 g, 0.20 mmol)를 바이알에 넣었다. 2M HCl (0.188 mL)을 첨가하고, 혼합물을 55°C에서 15분 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, NaHCO_3 (0.048 g)을 첨가하고, 혼합물을 DCM 및 물로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 증발시켰다. 잔류물을 아세트산 (10 mL) 중에 용해시키고, 상기 바이알을 밀봉하였다. 상기 용액을 90°C에서 10시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후에, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 0.023 g (28%)을 수득하였다.

[0352]

APCI-MS m/z : 481.0 [MH^+].

[0353]

d) 6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-N-시클로프로필-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드

[0354]

아세토니트릴 (0.33 mL) 및 에탄올 (0.074 mL) 중 메틸 6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트 (0.026 g, 0.054 mmol)를 바이알에 넣었다. 시클로프로필아민 (0.14 mL, 2.0 mmol)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 60°C에서 10시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후에, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 0.010 g (37%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.45 - 0.36 (m, 2H).

APCI-MS m/z : 506.0 [MH^+].

[0355]

[0356]

실시예 13 내지 15

[0357] 하기 화합물을 실시예 12와 유사한 방법으로 합성하였다.

실시예	화합물	¹ H NMR	m/z	SM
13	6-[1-(6-시아노피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 3H), 7.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H).	480.0	
14	6-[1-(5-시아노피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일]-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.88 - 8.81 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.84 (s, 3H).	480.0	
15	6-[1-(5-시아노피리딘-2-일)-1H-피라졸-5-일]-N-시클로프로필-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.72 - 0.65 (m, 2H), 0.49 - 0.43 (m, 2H).	506.0	

[0358]

[0359] 실시예 16

[0360] 2-[[6-[2-(4-시아노페닐)피라졸-3-일]-5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로-피라진-2-카르보닐]아미노]아세트산

[0361] 표제 화합물을 실시예 5의 화합물로부터 t-부틸 에스테르의 산성 절단 및 HPLC 정제 후에 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.71 (s, 1H), 9.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H).
APCI-MS m/z: 523.3 [MH⁺].

[0362]

[0363] 출발 물질의 제조

[0364] 상기 실시예를 위한 출발 물질은 시판 구입가능하거나 또는 공지된 물질로부터 표준 방법으로 용이하게 제조된다. 예를 들어, 하기 반응으로 일부 출발 물질의 제조가 설명되지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0365] 출발 물질 SM1

[0366] 3-브로모-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2(1H)-온

[0367] 3-트리플루오로메틸아닐린 (5.0 g, 31 mmol) 및 트리에틸아민 (3.54 g, 35 mmol)을 DCM (60 ml, 무수) 중에 용해시켰다. 혼합물을 얼음 상에서 냉각시키고, 교반된 용액에 DCM (15 ml) 중 에틸 옥살릴 클로라이드 (4.36 g, 32 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응물을 10분 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 물 (50

ml)로 세척한 다음 염수 (30 ml)로 세척하고, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시켜 에틸 옥소{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}아세테이트 8.04 g (99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);
APCI-MS m/z : 262.0 $[\text{MH}^+]$.

[0368]

에틸 옥소{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}아세테이트 (8.04 g, 30.7 mmol)를 에탄올 (50 ml, 99.5%) 중에 용해시켰다. 교반된 용액에 1-아미노-2-프로판올 (라세미, 2.32 g, 31 mmol)을 한번에 첨가하고, 혼합물을 90분 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 증발 건조시켜 N-(2-히드록시프로필)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄디아미드 8.80 g (99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (bs, 1H), 8.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.78 (p, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H);
APCI-MS m/z : 273.1 $[\text{MH}^+ - 18]$.

[0370]

N-(2-히드록시프로필)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄디아미드 (2.2 g, 7.58 mmol)를 CH_3CN (50 ml) 및 물 (7 ml) 중에 용해시켰다. 교반된 용액에 NaBrO_3 (1.15 g, 7.58 mmol) 및 CH_3CN 중 $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 용액 (3 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 반응을 LC-MS 및 TLC로 모니터링하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 DCM (200 ml) 및 물 (200 ml)에 분배하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 N-(2-옥소프로필)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄디아미드 2.0 g (91%)을 회-백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 9.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).

[0372]

N-(2-옥소프로필)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에탄디아미드 (1.6 g, 5.5 mmol) 및 빙초산 (15 ml)을 바이알 (20 ml)에 넣었다. 이 용액에 진한 황산 (40 방울)을 첨가하고, 플라스크를 밀봉하고 100°C로 90분 동안 교반하면서 가열하였다. 추가 40방울의 황산을 첨가하고, 반응을 추가 90분 동안 진행시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 아세트산을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (60 ml) 및 물 (40 ml)에 분배하였다. NaOH 용액을 첨가하여 수성상을 pH 6 내지 7로 중성화시켰다. 유기상을 건조시키고, 여과 및 증발시켜 조 생성물을 얻고, 이것을 실리카 상에서 정제하여 6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로피라진-2,3-디온 1.1 g (74%)을 황색빛 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 (bs, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H);
APCI-MS m/z : 271.0 $[\text{MH}^+]$.

[0374]

6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로피라진-2,3-디온 (0.52 g, 1.92 mmol) 및 1,2-디클로로에탄 (10 ml)을 바이알 (20 ml)에 넣었다. 생성된 현탁액에 옥살릴 브로마이드 (0.53 ml, 1.24 g, 5.75 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 첨가 동안 발포체가 형성되고, 발포체가 가라앉으면 교반을 시작하였다. DMF (3 방울)를 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 추가 부분의 옥살릴 브로마이드 (0.2 ml, 0.46 g, 2.23 mmol) 및 DMF (3 방울)를 첨가하고, 반응을 추가 24시간 동안 진행하였다. 혼합물을 DCM (20 ml) 및 물 (20 ml)에 분배하고, 유기상을 건조시켰다. 여과 및 증발시켜 조 생성물을 얻고, 이것을 실리카 상에서 정제하여 3-브로모-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2(1H)-온 0.59 g (93%)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 1.84 (s, 3H);
APCI-MS m/z : 232.9 and 234.9 $[\text{MH}^+]$.

[0376]

출발 물질 SM2

[0377]

- [0378] 6-브로모-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사아미드
- [0379] CO-기체 유입구가 있는 고압 강철 반응기 (Parr)에 3-브로모-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2(1H)-온 (SM1, 0.25 g, 0.75 mmol), Pd(OAc)₂ (0.015 g, 0.067 mmol), PPh₃ (0.030 g, 0.11 mmol) 및 메탄올 (25 ml)을 채웠다. 이 혼합물에 트리에틸아민 (0.5 ml, 0.36 g, 3.6 mmol) 및 자기 교반 막대를 첨가하였다. 상기 반응기를 CO로 환기시키고, 6기압 CO-압을 시스템에 인가하였다. 반응기를 90℃로 교반하면서 가열하고, 혼합물을 격렬하게 교반하고, 반응을 4시간 동안 진행시켰다. 휘발물질을 진공하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 상에서 정제하여 메틸 5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트 0.11 g (47%)을 고체로서 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.94 (s, 3H);
- APCI-MS ^{m/z}: 313.0 [MH⁺].
- [0380]
- [0381] 메틸 5-메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복실레이트 (0.11 g, 0.35 mmol)를 바이알 내 메틸아민 용액 (에탄올 중 33%, 5 ml) 중에 용해시켰다. 상기 바이알을 밀봉하고 50℃에서 30분 동안 교반하면서 가열하였다. 휘발물질을 진공하에 제거하여 조 생성물을 얻고, 이것을 정제용 HPLC 상에서 분석용으로 정제하여 N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사아미드 0.079 g (73%)을 고체로서 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.95 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H);
- APCI-MS ^{m/z}: 312.0 [MH⁺].
- [0382]
- [0383] N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사아미드 (0.079 g, 0.25 mmol)를 바이알 내 DMF (1.5 ml) 중에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드 (0.066 g, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 50℃로 90분 동안 교반하면서 가열하였다. 조 혼합물을 자기 교반하에 물 (20 ml)에 적가하였다. 침전물을 여과로 분리하여 6-브로모-N,5-디메틸-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사아미드 0.078 g (80%)을 고체로서 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.96 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.86 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H);
- APCI-MS ^{m/z}: 389.9 및 391.9 [MH⁺].
- [0384]
- [0385] 출발 물질 SM3
- [0386] 6-브로모-5-메틸-N-{[5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]메틸}-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사아미드
- [0387] CO-기체 유입구가 있는 고압 강철 반응기 (Parr)에 메탄올 (25 ml) 중 3-브로모-6-메틸-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피라진-2(1H)-온 (SM1, 0.30 g, 0.89 mmol), Pd(OAc)₂ (0.035 g, 0.16 mmol), PPh₃ (0.070 g, 0.26 mmol) 및 5-메탄술폰닐-피리딘-2-일아민 (0.46 g, 1.79 mmol)을 충전시켰다. 이 혼합물에 트리에틸아민 (1.5 ml, 1.09 g, 10 mmol) 및 자기 교반 막대를 첨가하였다. 상기 반응기를 CO로 환기시키고, 6기압 CO-압을 시스템에 인가하였다. 반응기를 90℃로 가열하고, 혼합물을 격렬하게 교반하고, 반응을 4시간 동안이나 진행시킨 다음 냉각시켰다. 휘발물질을 진공하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하여, 순수한 분획을 동결 건조시킨 후에 5-메틸-N-{[5-(메틸술폰닐)-피리딘-2-일]메틸}-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복사아미드 0.22 g (53%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.3 및 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.01 (s, 3H);
- APCI-MS ^{m/z}: 467.0 [MH⁺].
- [0388]
- [0389] 5-메틸-N-{[5-(메틸술폰닐)-피리딘-2-일]메틸}-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카

르복스아미드 (0.097 g, 0.21 mmol)를 바이알 내 DMF (2 ml) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 N-브로모숙신이미드 (0.055 g, 0.31 mmol)를 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반하면서 가열하였다. 조 혼합물을 자기 교반하에 물 (40 ml)에 적가하였다. 침전물을 여과로 분리하여 6-브로모-5-메틸-N-[[5-(메틸술포닐)피리딘-2-일]메틸]-3-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-3,4-디히드로피라진-2-카르복스아미드 0.105 g (92%)을 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2 및 2.3 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.88 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H);
APCI-MS m/z : 544.9 및 546.9 [MH^+].

[0390]

출발 물질 SM4

[0391]

[1-(4-시아노페닐)-1H-피라졸-5-일]보론산

[0392]

무수 THF (50 ml) 중 4-(1H-피라졸-1-일)벤조니트릴 [Eur. J. Org. Chem. 2004, 695-709] (1.5 g, 8.87 mmol)을 아르곤하에 -78℃에서 교반하면서, 리튬 디이소프로필아미드 (THF/헥산/에틸 벤젠 중 1.8M 용액; 5.2 ml, 9.32 mmol)를 20분 동안 적가하였다. 교반 및 냉각을 1시간 동안 계속하고, 트리이소프로필 보레이트 (8 ml, 34.5 mmol)를 30분 동안 적가한 다음, 온도를 밤새 RT로 상승시켰다. 1M HCl로 반응 혼합물의 pH를 5로 조정한 다음, 혼합물을 최소 부피로 농축하고 에틸 아세테이트 (200 ml) 및 염수 (3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기상을 수집하고 건조시키고 (Na_2SO_4) 여과하고 갈색 고체 (1.32 g)로 증발시키고, 이것을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0394]

APCI-MS m/z : 214.1 [MH^+].

[0395]

인간 호중구 엘라스타제 켄칭된-FRET 검정법

[0396]

본 검정법은 혈청으로부터 정제된 인간 호중구 엘라스타제 (HNE)(칼비오켄 아트.(Calbiochem art.) 324681; 문헌 [Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841] 참조)를 사용한다. HNE를 30% 글리세롤을 첨가한 50 mM 나트륨 아세테이트 (NaOAc), 200 mM 염화나트륨 (NaCl) (pH 5.5) 중에 -20℃에서 저장하였다. 사용된 프로테아제 기질은 엘라스타제 서브스트레이트 V 플루오로제닉(Elastase Substrate V Fluorogenic), MeOSuc-AAPV-AMC (칼비오켄 아트. 324740; 문헌 [Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64] 참조)였다. 기질을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 -20℃에서 저장하였다. 검정 첨가는 다음과 같다: 시험 화합물 및 대조군을 흑색 96-웰 평바닥 플레이트 (그레이너(Greiner) 655076)(100% DMSO 중 1 μl)에 첨가한 후, 0.01% 트리톤(Triton)TM X-100 세제를 함유한 검정 완충액 중 HNE 30 μl 를 첨가하였다. 검정 완충액 구성성분은 100 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (트리스(TRIS))(pH 7.5) 및 500 mM NaCl이었다. 효소 및 화합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 검정 완충액 중 기질 30 μl 를 첨가하였다. 분석물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 동안 HNE 효소 및 기질의 농도는 각각 1.7 nM 및 100 μM 이었다. 그 후, 60 μl 의 정지 용액 (140 mM 아세트산, 200 mM 나트륨 모노클로로아세테이트, 60 mM 아세트산나트륨, pH 4.3)을 첨가함으로써 분석을 중지시켰다. 왈락(Wallac) 1420 빅터(Victor) 2 기기 상에서 다음의 설정으로 형광을 측정하였다: 여기 380 nm, 방출 460 nm. 모델 205를 사용하는 Xlfit 곡선 적합을 사용하여 IC_{50} 값을 결정하였다.

[0397]

상기 스크린에서 시험한 경우, 실시예의 화합물은 30 μM 미만의 인간 호중구 엘라스타제 활성의 억제에 대한 IC_{50} 값을 제공하였으며, 이는 본 발명의 화합물이 유용한 치료 성질을 가질 것으로 예상된다는 점을 시사한다. 표본 결과를 하기 표에 나타낸다.

화합물	인간 호중구 엘라스타제의 억제 IC_{50} (μM)
실시예 1	0.00033
실시예 2	0.00032
실시예 12	0.0010
실시예 16	0.00061

[0398]