(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048344
(43) 공개일자 2025년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/4162* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
A61K 31/527 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/4162 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7008293
(22) 출원일자(국제) 2023년08월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/072568
(87) 국제공개번호 WO 2024/038089
국제공개일자 2024년02월22일
(30) 우선권주장
22191022.7 2022년08월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
23160645.0 2023년03월08일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
미토디큐어 게엠베하
독일 65830 크리프텔 로베르트-슈만-링 104
(72) 발명자
비르트, 클라우스
독일 65830 크리프텔 로베르트-슈만-링 104
(74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 질환의 치료 및 예방을 위한 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 치료제의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 치료제 중 활성 성분으로서 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 물질 (PDE7 억제제)의 용도로서, PDE7 억제제를 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용하여 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 상이한 질환, 증후군, 질환 상태 또는 병태를 치료 및 예방하기 위한 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/433 (2013.01)
A61K 31/435 (2013.01)
A61K 31/527 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성의 치료 및 예방 및 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 질환의 치료 및 예방을 위한, 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 치료제 중 활성 성분으로서 사용하기 위한 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 물질 (PDE7 억제제).

청구항 2

제1항에 있어서, 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 질환이 근육통성 뇌척수염/만성 피로 증후군 (ME/CFS), 전신 운동 불내성, 운동 불내성, 롱 COVID 호소증상, Covid-19 후 증후군 (PCS), Covid 후 급성 증후군 (PACS), SARS-CoV-2 감염 후 급성 후유증 (PASC), COVID-19 백신접종 (Long Vax) 및 다른 세균, 바이러스 및 병원체에 대한 백신접종 후의 백신접종 후 증후군 (post-vac-증후군), 및 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염 후의 감염 후 피로, 특히 비-감염성, 비-염증성 및 비-면역학적 원인의 ME/CFS로 진단된 질환인 물질.

청구항 3

제1항에 있어서, 만성 피로 및 탈진이 암 (암-관련 피로), 섬유근육통, 엘러스-단로스 증후군, 마르팡 증후군, 걸프전 질병, 자가면역 질환인 류마티스 관절염, ANCA 혈관염 및 쇼그렌 증후군, 및 쇠약 증상으로서 피로 및 탈진을 동반한 다른 자가면역 질환의 증상이거나 또는 그와 연관된 것인 물질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, PDE7 억제 물질이 IC_{50} < 50 μM, 바람직하게는 IC_{50} ≤ 1 μM, 보다 바람직하게는 0.1 내지 600 nM의 IC_{50}, 특히 바람직하게는 약 0.2 내지 약 100 nM의 IC_{50}, 추가로 특히 바람직하게는 약 1 내지 약 100 nM의 IC_{50}으로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억제하는 물질인 물질.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, PDE7 억제 물질이 PDE7A의 효소 활성을 억제하는 물질이고, 바람직하게는 PDE7 억제 물질이 IC_{50} < 50 μM, 바람직하게는 IC_{50} ≤ 1 μM, 보다 바람직하게는 0.1 내지 600 nM의 IC_{50}, 특히 바람직하게는 약 0.2 내지 약 100 nM의 IC_{50}, 추가로 특히 바람직하게는 약 1 내지 약 100 nM의 IC_{50}으로 PDE7A의 효소 활성을 억제하는 물질인 물질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PDE7 억제제가 골격근에서 Na^+/K^+-ATPase 및 NCLX를 자극하고, cAMP를 상승시킴으로써 골격근 및 뇌로의 혈류를 개선시키는 것인 물질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, PDE7 억제제가, 바람직하게는 경구 약물, 정맥내, 피하, 근육내, 인두 및 비강 투여의 형태의 제약 제제에 존재하는 것인 물질.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, PDE7 억제제가 화학적 화합물, 단백질 또는 폴리펩티드, 핵산 분자, 리보자임, DNA자임, 단백질 분해제 또는 유전자 요법용 물질인 물질.

청구항 9

제8항에 있어서, 화학적 화합물이 저분자량을 갖는 천연 및 합성 물질을 포함하는 소분자 억제제, 예컨대 펩티드, 펩티드모방체 및 비-펩티드 억제제, 예컨대 전형적 소분자 화학적 화합물, 바람직하게는 약 750 g/mol 미만

의 분자량 및 IC_{50} < 50 μM, 바람직하게는 IC_{50} ≤ 1 μM, 보다 바람직하게는 0.1 내지 600 nM의 IC_{50}, 특히 바람직하게는 약 0.2 내지 약 100 nM의 IC_{50}, 추가로 특히 바람직하게는 약 1 내지 약 100 nM의 IC_{50}의 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B) 억제에 대한 IC_{50}을 갖는 소분자 억제제인 물질.

청구항 10

제8항에 있어서, 화학적 화합물이 저분자량을 갖는 천연 및 합성 물질을 포함하는 소분자 억제제, 예컨대 펩티드, 펩티드모방체 및 비-펩티드 억제제, 예컨대 전형적 소분자 화학적 화합물, 바람직하게는 약 750 g/mol 미만의 분자량을 갖는 소분자 억제제이고, PDE7 억제 물질이 PDE7A의 효소 활성을 억제하는 물질이고, 바람직하게는 PDE7 억제 물질이 IC_{50} < 50 μM, 바람직하게는 IC_{50} ≤ 1 μM, 보다 바람직하게는 0.1 내지 600 nM의 IC_{50}, 특히 바람직하게는 약 0.2 내지 약 100 nM의 IC_{50}, 추가로 특히 바람직하게는 약 1 내지 약 100 nM의 IC_{50}으로 PDE7A의 효소 활성을 억제하는 물질인 물질.

청구항 11

제8항에 있어서, PDE7 억제제가 단백질 또는 폴리펩티드, 예컨대 PDE7-결합 항체, 나노바디 또는 기능적으로 관련된 단백질 또는 단백질 단편 또는 융합 단백질, 예컨대 단일-쇄 가변 단편 또는 설계된 안키린 반복 단백질 또는 리포칼린/안티칼린인 물질.

청구항 12

제8항에 있어서, PDE7 억제제가 PDE7 발현을 억제하고, 안티센스 핵산 분자, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오티드, 안티센스 RNA, 안티센스 mRNA, 안티센스 DNA 또는 PDE7 RNAi 분자, siRNA, 마이크로RNA 또는 다른 이러한 분자, 또는 PDE7 변경 리보자임 또는 PDE7 변경 DNA자임인 물질.

청구항 13

제8항에 있어서, PDE7 억제제가 단백질 분해제, 예컨대 PROTAC, SNIPER, HaloPROTAC, HyT, LYTAC, AUTAC, ATTEC, RIBOTEC, 단량체 분해제, 이중-메카니즘 분해제, SARD, TF-PROTAC, 이중-PROTAC, SERD, 이중특이적 압타머 키메라, AbTAC, GlueTAC, AUTOTAC, CMA-기반 분해제, MADTAC, ATAC, 분자 접착제, 생분해제, 생분해제 단백질에 대한 mRNA, 지질 나노입자 제제 중 생분해제 단백질에 대한 mRNA이며, 모두 PDE7을 표적화하는 것인 물질.

청구항 14

제8항에 있어서, PDE7 억제제가 PDE7 유전자를 변형, 완성, 대체 또는 결실시키는 유전자 요법인 물질.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, PDE7 억제제가 구조 단위 피라졸로피리미디논, 스피로사이클, 스피로시클릭 퀴나졸린, 8'-클로로-2',3'-디히드로-2'-옥소스피로[시클로헥산-1,4'(1'H)-퀴나졸린]-5'-일, 티아디아졸 및 옥사디아졸, 피리디닐피라졸로피리미디논, 아릴인데노피리딘, 티에노피라졸, 3-메틸-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카르복스아미드, 3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카르복스아미드, 이미다조트리아지논, 벤젠술폰아미드, 티아졸-2-일-이민, (4,2-이치환된-티아졸-5-일)아민, 아민-치환된 티오페노[2,3-d] 피리미딘, 질소-함유 비사이클, 4-치환된 융합된 헤테로피리미딘 및 융합된 헤테로-4-피리미돈, 2-아민-치환된 퀴나졸린 및 피리도[2,3-d]피리미딘, 퓨린, 아민-치환된 피리미딘, 아민-치환된 퓨린, 2-아민-치환된 피리미딘을 함유하는 융합된 헤테로사이클, 프탈라지논, 3,4-디히드로이소퀴놀린 및 이소퀴놀린, 1-페닐-유도체-치환된 3,4-디히드로이소퀴놀린, 술폰아미드, 헤테로비아릴 술폰아미드, 디히드로퓨린-6-온의 나프탈레닐, 스피로축합된 퀴나졸린-2-온, 스피로시클릭 및 치환된 퀴나졸린, 이미다조트리아진, 스피로축합된 4-아미노-부탄카르복실산, 4-아민-치환된 티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴, 피리미딘-2-일 술피드, 5-옥소-피롤-3-카르복실레이트, 티에노[2,3-b]티오펜-3-아민, 인돌로[2,3-b]퀴녹살린, 메틸페난트렌, 스피로시클릭 및 5,8-치환된 (1H,3H)-퀴나졸린, 피롤로피리미딘, 이미다졸, 이속사졸, 4-시아노-1H-피롤-2-카르복실레이트, 이미다조[4,5-c]피리딘, 퀴나졸린, 3-치환된 2,3-디히드로-2-티옥소-4(1H)-퀴나졸리논 및 3-치환된 2,3-디히드로-2-옥소-4(1H)-퀴나졸리논, 3-치환된 2,3-디히드로-2-티옥소티에노[3,2-d]피리미딘-4(1H)-온, 3-치환된 2,3-디히드로-2-티옥소[1]벤조티에노[3,2-d]피리미딘-4(1H)-온, 에틸-치환된 퓨린-2-아민, 퀴나졸린디온, 아미노 기로 치환된

비시클릭 질소-함유 헤테로사이클, 3,5-치환된 1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민, 비시클릭 3-치환된 1,2,4-트리아졸, 2-피리미디논, 이소크로메논, 5-이미노-1,2,4-티아디아졸, 4,5-디히드로이속사졸-치환된 피라졸로피리미딘, 이미다조피리딘, 디히드로퓨린, 피롤, 벤조티오피라노이미다졸론, 구아닌, 아릴인데노피리미딘, 술포닐벤젠, 트랜스-아코니트산, 티에노피리미딘/티에노피리미디논, 2-(이소프로필아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온, 이소티아졸 및 이속사졸 융합된 피리미돈, 이미다조피리다지논, 술피드, 스테로이드, 포도카르판, 융합된 티오펜, 디히드로나프티리딘디온, 푸란, S-치환된 퀴나졸린, 메틸크산틴 및 벤조티에노티아디아진을 함유하는 물질로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원인 물질.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제가 화학 초록 서비스 (CAS)에 의해 배정된 CAS 등록 번호 553669-13-9, 553668-77-2, 460346-28-5, 756535-34-9, 873540-36-4, 873537-95-2, 873538-20-6, 873538-81-9, 873541-44-7, 873541-70-9, 873541-14-1, 873541-04-9, 433695-36-4, 1086424-30-7, 16081-93-9, 1062094-00-1, 1062094-26-1, 873541-45-8, 908570-13-8, 908570-12-7, 873541-45-8 (·H2O), 906079-12-7, 1041846-43-8, 1374784-19-6, 1041846-46-1, 1140589-61-2, 1140589-71-4, 1140589-76-9, 1140590-16-4, 1162649-94-6, 1162650-34-1, 1140590-71-1, 1162650-04-5, 1162650-22-7, 1162650-24-9, 1251701-48-0, 1251701-62-8, 1251702-51-8, 1251702-23-4, 1251702-27-8, 1251701-58-2, 1251702-08-5, 1281681-33-1, 1281681-33-1 (2 HBr 부재), 58-32-2, 6493-05-6, 873539-34-5, 18741-24-7 및 28822-58-4의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원인 물질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 PDE7 억제제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, (i) 제9항에 따른 적어도 1종의 PDE7 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 다형체, 에스테르, 에테르, 거울상이성질체, 전구약물 또는 대사물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 희석제 또는 부형제, 또는 (ii) 제14항 또는 제16항에 따른 화학식의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공-결정, 다형체, 에스테르, 에테르, 거울상이성질체, 전구약물 또는 대사물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 희석제 또는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 19

만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성의 치료 및 예방을 위한 의약의 제조를 위한 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 화합물 (PDE7 억제제)의 용도로서, 바람직하게는 상기 PDE7 억제 화합물이 IC_{50} < 50 μM, 바람직하게는 IC_{50} ≤ 1 μM, 보다 바람직하게는 0.1 내지 600 nM의 IC_{50}, 특히 바람직하게는 약 0.2 내지 약 100 nM의 IC_{50}, 추가로 특히 바람직하게는 약 1 내지 약 100 nM의 IC_{50}으로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억제하는 것인 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 치료제 중 활성 성분으로서 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 물질 (PDE7 억제제)의 용도로서, PDE7 억제제를 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용하여 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 상이한 질환, 증후군, 질환 상태 또는 병태를 치료 및 예방하기 위한 용도에 관한 것이다. 이들 질환, 증후군, 질환 상태 또는 병태는 용어 "만성 피로와 연관된 질환"에 포함될 것이고, (DACF)로 약칭되며, 근육통성 뇌척수염/만성 피로 증후군 (ME/CFS), 전신 운동 불내성, 운동 불내성, 롱 COVID 호소증상, Covid-19 후 증후군 (PCS), Covid 후 급성 증후군 (PACS), SARS-CoV-2 감염 후 급성 후유증 (PASC), COVID-19 백신접종 (Long Vax) 및 다른 세균, 바이러스 및 병원체에 대한 백신접종 후의 백신접종 후 증후군 (post-vac-증후군), 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염 후의 감염 후 피로, 특히 비-감염성, 비-염증성 및 비-면역학적 원인의 ME/CFS 후의 감염 후 피로, 암-관련 피로 (여기서 만성 피로 및 탈진은 암의 증상이거나 또는 암과 연관됨), 및 섬유근육통과 연관된 피로, 엘러스-단로스 증후군, 마르팡 증후군, 걸프전 질병 및 자가

면역 질환인 류마티스 관절염, ANCA 혈관염 (항-호중구 세포질 항체 (ANCA)-연관 혈관염) 및 쇼그렌 증후군, 및 쇠약 증상으로서 피로 및 탈진을 동반한 다른 자가면역 질환으로서 진단된 질환을 포함한다.

배 경 기 술

[0002] PDE7 억제제는 공지되어 있고, 치료는 염증, 면역조정, 면역계와 관련된 신생물성 질환, 호흡기 질환, 심혈관 질환 (급성 심근경색, 뇌졸중), 신경변성 장애 (다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병), 다른 신경계 장애 (척수 손상, 정신분열증) 및 상이한 중독들로부터 벗어나기과 관련하여, 예를 들어 US 11,207,275, US 8,846,654에 기재되어 있다. 신경변성 및 신경계 질환을 치료하기 위한 주장은 PDE7 억제가 신경계에서 항염증 효과를 발휘하고 자가면역 메카니즘을 치료한다는 가정에 기초한다.

[0003] 만성 피로와 연관된 질환 (DACF)의 병리생리상태는 전적으로 불가해하였기 때문에 합리적인 기준으로 약리학적 또는 치료 전략을 유도하거나 개발할 수 없었다. 따라서, 이들 질환 및 그의 병리생리상태의 이해의 결여로 인해 구체적인 유효 치료는 존재하지 않는다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 골격근에서 나트륨-칼륨 ATPase (Na^+/K^+ATPase)를 자극함으로써 DACF가 치료될 수 있다는 것을 밝혀낸 본 발명자들에 의해 상술된 통합적이고 포괄적인 질환 가설에 의해 확립되었다. 본 발명자들은 골격근 (근세포)에서의 PDE7-억제를 통한 cAMP (시클릭 아데노신 모노포스페이트)의 상승이 나트륨-칼륨 ATPase (Na^+/K^+ATPase)를 자극하여, 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성의 발생 및 영속화에 있어서 강한 병리생리학적 역할을 하는 세포내 나트륨 (Na^+) 및 후속적으로 세포내 및 미토콘드리아 칼슘 (Ca^{2+})의 불리한 이온 변화를 방지한다는 것을 발견하였다. 미토콘드리아 칼슘 과부하의 방지에 동등하게 중요한 제2 수송체는 나트륨에 대한 교환으로 미토콘드리아로부터 칼슘을 유출시켜 미토콘드리아 칼슘 과부하를 제한 및 방지하는, NCLX로 약칭되는 미토콘드리아 나트륨-칼슘 교환체이다. NCLX의 활성은 cAMP에 의해 동등하게 자극된다. 따라서, PDE7-억제에 의한 cAMP의 상승은 세포 및 미토콘드리아 칼슘 과부하 및 손상을 방지하는 2종의 이온 수송체에 대한 상승작용적 작용을 갖는다. cAMP의 상승은 cAMP의 가수분해를 억제하여 그의 수준을 상승시키는 PDE7 억제제를 투여함으로써 달성될 수 있다. 추가적으로, PDE7-억제에 의한 cAMP의 상승은 또한 골격근 및 뇌의 혈관에서 발생하고, 추가의 개선을 위해 기관 혈류를 증진시킨다. PDE7A 변이체는 변이체 PDE7B보다 골격근에서 훨씬 더 높은 발현을 갖기 때문에, PDE7A에 대해 특히 강한 억제 효과를 갖는 PDE7-억제제가 바람직하다.

[0005] 오늘날 현재, 포스포디에스테라제 (PDE)의 11종의 패밀리가 확인되었다. 이들은 그의 1차 구조, 그의 기질 특이성 및 PDE에 특이적인 다양한 이펙터 및 억제제에 관한 그의 감수성에 의해 구별된다. 각각의 패밀리는 스플라이싱 변이체의 형태로 다양한 조직에서 발현되는 1종 이상의 유전자로 구성된다. 예를 들어, PDE4, PDE7 및 PDE8은 cAMP를 특이적으로 가수분해하고, PDE5, PDE6 및 PDE9는 cGMP를 특이적으로 가수분해한다.

[0006] 패밀리 PDE7은 이소형 PDE7A와 그의 변이체 PDE7A1, PDE7A2 및 PDE7A3 및 PDE7B와 그의 변이체 PDE7B1, PDE7B2 및 PDE7B3으로 나타내어지며, 이들은 2종의 별개의 유전자로부터 유래된다. PDE7은 cAMP에 대해 고도로 선택적이다. cAMP에 대한 PDE7B의 미카엘리스 상수 K_m 값은 0.13 μM 내지 0.2 μM의 범위이다. cAMP에 대한 PDE7A1 및 PDE7A2의 K_m 값은 각각 0.2 μM 및 0.1 μM이다. PDE7B의 촉매 부분은 PDE7A의 촉매 부분과 대략 70% 상동성을 나타낸다.

[0007] 결론적으로, PDE7의 억제는 cAMP만을 상승시킬 것이고, PDE7 억제제의 작용은 PDE7이 발현되는 조직에 크게 제한될 것이다.

[0008] 골격근 (근세포)에서의 PDE7 동종효소의 존재는 공지되어 있고, PDE7B 변이체에 비해 PDE7A 변이체의 더 높은 발현이 존재한다. 적절한 억제제에 의한 PDE7의 억제는 골격근의 적절한 기능을 위한 주요 제2 메신저인 제2 메신저 cAMP의 농도를 상승시킨다. 혈관 내 PDE7의 존재가 DACF의 치료를 위해 추가로 중요하다. 혈관에서의 PDE7의 억제는 혈관확장제 작용을 갖는 cAMP를 상승시키고, 기관 혈류를 개선시켜 대사 상황 및 성능을 개선시킨다. 종합하면, 골격근 (근세포) 및 골격근 및 특히 뇌에 공급되는 혈관에서 cAMP를 상승시키는 것은 DACF를 개선시키거나 치유하거나 또는 재발을 방지하거나 또는 감염 후 예방적으로 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성을 방지할 것이다. PDE7의 조직 분포, 특히 골격근 (근세포)에서의 그의 발현 및 골격근 (근세포) 및 골격근 및 뇌의 혈관 내의 cAMP의 분해에서의 그의 역할로 인해, PDE7 억제제는 최소 부작용으로 DACF의 질환을 치료

및 예방할 수 있다.

[0009] 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 질환 중에서, 근육통성 뇌척수염/만성 피로 증후군 (ME/CFS)이 가장 쇠약한 상태이다. ME/CFS는 심지어 Covid-19 전에도 인구의 대략 0.3%에 빈번하게 영향을 미쳤지만, 대부분의 의사에게 그다지 널리 알려져 있지 않다. ME/CFS는 극심한 피로, 운동 후 권태감 (PEM), 운동 불내성, 인지 기능장애, 기립성 불내성, 예컨대 체위성 빈맥 (POTS)을 특징으로 하며, 근육 약화 및 통증을 포함한 다수의 상이한 증상과 연관된다. 상쾌하지 않은 수면도 역시 전형적인 증상이고 상쾌하지 않은 수면이 환자의 상황을 악화시킬 수 있다는 사실에도 불구하고, 수면 장애는 극심한 피로 및 탈진에 대한 초기 원인이 아니라, 상태를 추가로 악화시킬 수 있는 ME/CFS의 결과이다.

[0010] 본 발명 이전에는, 어떠한 특정 치료도 이용가능하지 않았고, 현재의 대증 치료는 단지 약간의 증상 완화만을 제공하며 치유하지 않는다. ME/CFS를 갖는 많은 환자는 침상에 누워 있거나 휠체어에 있고; 대부분이 일할 수 없다. ME/CFS는 종종 엡스타인-바르 바이러스 (EBV), 엔테로바이러스, 인플루엔자 바이러스, 뎅기열 및 최근 예로서 코로나 바이러스 (SARS-CoV-2)와 같은 다양한 바이러스 감염에 의해 촉발되지만, 항상 그러한 것은 아니다. 과거 급성 코로나-바이러스 감염 후 지속되거나 새로 발생하는 호소증상은 롱 COVID 또는 COVID-19 후 증후군 (PCS) 또는 Covid 후 급성 증후군 (PACS) 또는 SARS-CoV-2 감염 후 급성 후유증 (PASC)으로 지칭된다. PCS에 대한 연구는 두 상태 사이에 증상학 및 메카니즘에 있어서 가장 넓은 중첩이 있다는 것을 보여준다. 일부 PCS 환자에서는 ME/CFS의 전반적 모습이 발생한다. 기립성 내성 시험에서의 증상 및 뇌 혈류의 감소와 관련하여, ME/CFS 환자와 PCS를 갖는 ME/CFS 환자는 구별불가능한 증상학을 나타냈다. ME/CFS의 유병률은 Covid-19에 의해 강하게 상승할 것으로 예상된다.

[0011] 따라서, 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 상이한 질환, 증후군, 질환 상태 (DACF)의 치료 및 예방에 사용될 수 있는 약물 또는 치료제에 대한 강한 요구가 존재한다.

[0012] 명확히, 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 상이한 질환, 증후군, 질환 상태 (DACF)를 치료 및 예방하기 위한 새로운 방법에 대한 강한 필요가 관련 기술분야에 존재한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 치료제 중 활성 성분으로서 포스포디에스테라제-7 억제 활성을 갖는 물질 (PDE7 억제제)을 사용함으로써 DACF를 치료 및 예방하기 위한 새로운 경로를 제공한다.

[0014] 본원에 사용된 용어 "PDE7 억제제"는 PDE7 단백질 (PDE7A, PDE7B)의 포스포디에스테라제 7 활성을 선택적 또는 비-선택적 방식으로 직접 또는 간접적으로 억제 또는 차단하는 화학적 화합물, 단백질 또는 폴리펩티드, 핵산, 리보자임, DNA자임, 단백질 분해제, 유전자 요법 또는 다른 이러한 작용제를 포함한다. 일부 경우에, 작용제는 PDE7 단백질에 직접 결합하거나 그와 상호작용할 수 있다. PDE7에 결합하는 작용제는 임의의 적합한 수단에 의해, 예컨대 cAMP 또는 기질 리간드와 PDE7의 결합을 억제함으로써 PDE7 활성화를 억제 또는 차단하는 작용을 할 수 있다. 다른 경우에, PDE7 억제제는 간접적으로, 예컨대 PDE7 단백질의 발현을 감소시킴으로써 PDE7 활성을 억제할 수 있다. 일부 경우에, PDE7 억제제는 PDE7의 세포 분포를 변경시킴으로써, 예를 들어 PDE7과 세포내 앵커링 단백질 사이의 회합을 방해함으로써 PDE7 활성을 억제할 수 있다.

[0015] 본원에 사용된 용어 만성 피로와 연관된 질환은 만성 피로, 탈진 및/또는 운동 불내성과 연관된 상이한 질환, 증후군, 질환 상태 또는 병태를 포함한다. 이는 근육통성 뇌척수염/만성 피로 증후군 (ME/CFS), 전신 운동 불내성, 운동 불내성, 롱 COVID 호소증상, Covid-19 후 증후군 (PCS), Covid 후 급성 증후군 (PACS), SARS-CoV-2 감염 후 급성 후유증 (PASC), Covid-19 백신접종 및 다른 세균, 바이러스 및 병원체에 대한 백신접종 후의 백신접종 후 증후군 (post-vac-증후군), 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염 후의 감염 후 피로 및 탈진, 특히 비-감염성, 비-염증성 및 비-면역학적 원인의 ME/CFS를 포함한다. 추가로, 이 용어는 만성 피로 및 탈진이 암 (암-관련 피로), 섬유근육통, 엘러스-단로스 증후군, 마르팡 증후군, 걸프전 질병, 자가면역 질환인 류마티스 관절염, ANCA 혈관염 및 쇼그렌 증후군, 및 쇠약 증상으로서 피로 및 탈진을 동반한 다른 자가면역 질환의 증상이거나 또는 그와 연관된 것인 질환을 포함한다. 하기에서 이들 질환, 증후군, 질환 상태, 증후군 또는 병태는 만성 피로와 연관된 질환 (DACF)으로서 포함된다.

[0016] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, PDE7 억제제는 IC_{50} < 50 μM, 바람직하게는 약 1 μM 이하로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억제하기에 충분히 강력한 화합물이다. 보다 더 바람직하게는, PDE7 억제제는 약 0.1 내지 약 600 nM의 IC_{50}으로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억

제하기에 충분히 강력하고, 특히 PDE7 억제제는 약 0.2 내지 약 100 nM의 IC_{50}, 바람직하게는 약 1 내지 약 100 nM의 IC_{50}으로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억제하기에 강력하다.

[0017] 본 발명에서, PDE7 억제제는 골격근에서 Na^+/K^+-ATPase 및 NCLX를 자극하여 골격근에서 미토콘드리아 및 에너지 기능장애를 유발하는 불리한 이온 변화를 방지한다. 유해한 나트륨 (Na^+)의 상승 및 뒤이은 칼슘 (Ca^{2+})의 변화는 PDE7-억제를 통한 Na^+/K^+-ATPase 및 NCLX의 자극에 의해 억제된다. PDE7-억제는 이중 효과로, 나트륨 (Na^+)의 상승에 의해 유발되는 골격근에서의 주요 이온성, 대사성 및 에너지 장애를 방지함으로써, 및 세포 및 미토콘드리아 칼슘의 후속적인 불리한 변화를 방지함으로써, 뿐만 아니라 근육으로의 혈류를 개선시킴으로써 골격근에서의 에너지 상황을 개선시킨다. 추가로, PDE7 억제는 뇌 혈류를 상승시킴으로써 뇌에서의 에너지 상황을 호전시켜 대사 상황 및 성능을 개선시킨다.

[0018] PDE7-억제로 인한 골격근에서의 에너지 상황의 개선은 골격근에서의 혈관활성 동통 (통증성) 매개체의 방출을 방지한다. 통상, 이들 매개체는 불량한 대사 상황을 보상하기 위해 방출되고, 생리학상 골격근에서 단지 국부로 작용하는 것으로 의도된다. 동통 특성을 갖는 이들 매개체는, 신체의 큰 근육량에서의 매우 불량한 대사 상황으로 인해 질환 상태에서 과도하게 생산되기 때문에, 체순환으로의 유출이 일어나, 신체 내의 모든 기관에 도달하여 그에 작용할 수 있다. 이들 매개체는 많은 매우 상이한 증상들을 유발한다. 연관된 피로 및 탈진 증상 이외에, 뇌 안개, 인지 장애, 수면 장애, 기립성 불내성, 근육 약화, 통증, 작은 또는 중간 수준의 운동 후의 전형적인 증상의 악화인 운동 후 권태감 (PEM) 및 많은 다른 호소증상을 포함한다.

[0019] 이들 조합된 유익한 효과에 의해, PDE7 억제는 DACF의 증상을 개선시키고, 잠재적으로 DACF의 질환을 치유하고, 재발을 방지하고, 예방적 방식으로 질환을 방지한다.

[0020] 본 발명에 사용된 PDE7 억제제에 대한 구체적 예는 이하 기재된 화학식 1A, 화학식 1B, 화합물 1, 화합물 2, 화학식 2A, 화학식 2B, 화학식 2C, 화합물 3, 화학식 3, 화합물 4, 화학식 4A, 화학식 4B, 화학식 5, 화학식 6, 화학식 6A, 화학식 6B, 화학식 6C, 화학식 6D, 화학식 6E, 화학식 6F, 화학식 6G, 화학식 6H, 화학식 7A, 화학식 7B, 화학식 8, 화학식 8A, 화학식 9, 화학식 10, 화학식 11, 화학식 12, 화학식 13, 화학식 14, 화학식 15A, 화학식 15B, 화학식 16, 화학식 16A, 화학식 17A, 화학식 17B, 화학식 18, 화학식 19, 화학식 20, 화학식 21, 화학식 22, 화학식 23, 화학식 24, 화학식 25, 화학식 26, 화학식 27A, 화학식 27B, 화학식 27C, 화학식 27D, 화학식 28, 화학식 29, 화학식 30, 화학식 31, 화학식 32, 화학식 33, 화학식 34, 화학식 35, 화학식 35A, 화학식 36, 화학식 37, 화학식 38, 화학식 39, 화학식 40, 화학식 41, 화학식 42, 화학식 42A, 화학식 43A, 화학식 43B, 화학식 44, 화학식 44A, 화학식 44B, 화학식 45, 화학식 46, 화학식 47, 화학식 48, 화학식 49, 화학식 50, 화학식 51, 화학식 52, 화학식 53, 화학식 54, 화학식 55, 화학식 55A, 화학식 55B, 화학식 55C, 화학식 55D, 화학식 55E, 화학식 55F, 화학식 55G, 화학식 55H, 화학식 55I, 화학식 55J, 화학식 56, 화학식 56B, 화학식 56C, 화학식 56D, 화학식 56E, 화학식 56F, 화학식 56G, 화학식 56H, 화학식 57, 화학식 57A, 화학식 57B, 화학식 57C, 화학식 57D, 화학식 57E, 화학식 58, 화학식 59, 화학식 60, 화학식 61, 화학식 62, 화학식 63, 화학식 63A, 화학식 64, 디피리다몰, 펜톡시필린, SUN11817, S14, S.14 및 IBMX의 물질이다.

[0021] PDE7 억제제(들)를 사용하여 만성 피로와 연관된 질환 (DACF)을 치료 및 예방하는 방법:

[0022] 따라서, 본 발명은 DACF를 갖거나 또는 DACF가 발생할 위험이 있는 대상체에게 1종 이상의 PDE7 억제제를 투여하는 것을 포함하는, DACF를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0023] 본원에 사용된 바와 같이, 문맥상 달리 명확하지 않는 한, "치료하다" 및 유사한 단어, 예컨대 "치료" 또는 "치료하는" 등은 유익한 또는 목적하는 결과, 예컨대 및 바람직하게는 임상 결과를 얻기 위한 접근법이다. 치료는 임의로 질환 또는 상태, 예를 들어 DACF의 감소 또는 호전, 또는 질환 또는 상태, 예를 들어 DACF의 진행의 지연을 수반할 수 있다.

[0024] 본원에 사용된 바와 같이, 문맥상 달리 명확하지 않는 한, "예방하다" 및 유사한 단어, 예컨대 "예방", "예방하는" 등은 질환 또는 상태 (예를 들어, DACF)의 발병 또는 재발을 예방하거나 또는 질환 또는 상태의 증상의, 예를 들어 엡스타인-바르 바이러스와 같은 바이러스 감염 후의 발생 또는 그의 재발을 예방하는 접근법, 또는 임의로 질환 또는 상태의 발병 또는 재발을 지연시키거나 또는 질환 또는 상태의 증상의 발생 또는 재발을 지연시키는 접근법이다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "PDE7"은 일반적으로 이들 2종의 유전자: PDE7A 및/또는 PDE7B 중 어느 하나 또는 둘 다의

전사체에 의해 코딩된 모든 번역 생성물을 지칭하는 것으로 사용된다.

[0026] 본원에 사용된, 물질, 예를 들어 PDE7 억제제의 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 목적하는 생물학적 또는 심리적 효과, 예컨대 임상 결과를 포함한 유익한 결과에 영향을 미치는 데 충분한 양이다. 예를 들어, 본 발명의 방법을 사용하여 DACF를 치료하는 것과 관련하여, PDE7 억제제의 유효량은 DACF를 치료 및 예방하기에 충분한 양이다. 일반적으로, 대상체에게 유효량의 PDE7 억제제가 제공된다.

[0027] 제약 조성물, 투여 경로, 단위 투여 형태, 키트:

[0028] 본 발명의 조성물은 제약 조성물 또는 제제로서 대상체에게 투여될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 조성물이 대상체에게 투여되도록 하는 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 고체, 액체 또는 기체 (에어로졸)의 형태일 수 있다. 전형적인 투여 경로는, 비제한적으로, 경구, 국소, 비경구, 설하, 직장, 질 및 비강내를 포함한다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 경막외, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0029] 본 발명에 따라 사용되는 제약 조성물은 PDE7 억제제, 또 다른 치료제 및 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0030] 치료 용도를 위한 "제약상 허용되는 담체"는 제약 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 생리학적 pH의 멸균 염수 및 포스페이트 완충 염수가 사용될 수 있다. 보존제, 안정화제, 염료 및 심지어 향미제가 제약 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 벤조산나트륨, 소르브산 및 p-히드록시벤조산의 에스테르가 보존제로서 첨가될 수 있다. 추가로, 항산화제 및 현탁화제가 사용될 수 있다.

[0031] 본 발명의 제약 조성물은 일반적으로 대상체에게 조성물의 투여 시 그 안에 함유된 활성 성분이 생체이용가능하도록 제제화된다. 대상체에게 투여될 조성물은 1개 이상의 투여 단위의 형태를 취할 수 있으며, 여기서 예를 들어 정제, 캡슐 또는 카쉐는 단일 투여 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 발명에 따른 작용제의 조합을 포함하는 용기는 복수의 투여 단위를 보유할 수 있다. 특정한 실시양태에서, PDE7 억제제 및 궁극적으로 또 다른 치료제를 포함하는 조성물은 전형적으로 경구 투여를 위해 정제 제제의 1회 이상의 용량으로 투여된다. 정제 제제는, 예를 들어 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제 또는 연장 방출 제제일 수 있다. 한 실시양태에서, 정제 제제는 PDE7 억제제 및 궁극적으로 또 다른 치료제를 포함하는 조성물의 유효량을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 정제는 조합되어 사용되는 경우 약 1, 5, 10, 20, 30, 50 100, 150, 200, 250 또는 300 mg의 PDE7 억제제 및 궁극적으로 약 1, 5, 10, 20, 30, 50 100, 150, 200, 250 또는 300 mg의 또 다른 치료제를 포함한다.

[0032] 예로서, 정제 형태의 본 발명에 따른 화합물의 단위 투여 형태는 하기 성분을 포함할 수 있다: 화학식 55E의 화합물 50 mg, 만니톨 223.75 mg, 크로스카르멜로스 소듐 6 mg, 옥수수 전분 15 mg, 히드록시프로필메틸셀룰로스 2.25 mg 및 스테아르산마그네슘 3 mg.

[0033] 대안적으로, 본 발명에 따르면, 캡슐 제제는, 예로서, 50 mg의 화학식 55E의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 부형제는 붕해제, 충전제 및 윤활제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함할 수 있고, 유효량의 결합제를 포함할 수 있다.

[0034] 바람직하게는, PDE7 억제제는 0.1-1000 mg/일, 1-1000 mg/일, 10-100 mg/일 또는 25-50 mg/일 범위의 양으로 대상체에게 제공된다.

[0035] PDE7 억제제 및 다른 치료제의 특정 조합은 공동제제에 용이하게 적응가능하지 않을 수 있다. 예를 들어, 작용제 중 하나는 정맥내 투여에 보다 잘 적용가능할 수 있는 반면, 작용제 중 또 다른 것은 경구 투여에 보다 잘 적용가능할 수 있다. 또는, 2종의 작용제의 혈청 반감기는 하나가 다른 것보다 더 빈번하게 투여되어야 하도록 하는 것일 수 있다. 따라서, 본 발명은 PDE7 억제제의 1개 이상의 단위 투여 형태 및 또 다른 치료제의 1개 이상의 단위 투여 형태를 포함하는 키트를 고려하며, 이에 따라 2개의 단위 투여 형태가 치료상 유효한 방식으로 대상체에게 제공될 수 있도록 한다.

[0036] PDE7 단백질 및 억제제

[0037] 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제 유형 7 (PDE7)은 그의 1차 아미노산 서열 및 별개의 효소 활성에 기초하여 독특한 패밀리로서 확인된다. PDE7로서 확인된 PDE 유전자 (PDE7A 및 PDE7B)는 cAMP-특이적 PDE를 코딩한다. PDE7의 생화학적 및 약리학적 특징화는 PDE7이 cGMP의 수준을 변화시키지 않는 고친화도 cAMP-특이적 PDE-동종효소라는 것을 나타낸다. PDE7은 다른 PDE-동종효소의 선택적 억제제에 의해 억제되지 않는다. PDE7 효소는 cAMP를 선택적으로 가수분해하며, 또 다른 별개의 cAMP-특이적 PDE 패밀리인 PDE4의 선택적 억제제인 롤리프

람에 의해 억제되지 않는 효소로서 특징화된다. PDE7 패밀리 내에 2종의 하위유형, PDE7A 및 PDE7B가 확인되었다.

[0038] PDE7A 및 PDE7B는 각각 염색체 8, g13-q22 및 6q23-q24 상에 위치한 2종의 별개의 유전자에 의해 코딩된다. 2종의 유전자 생성물은 그의 C-말단 촉매 도메인에서 70% 아미노산 서열 동일성을 나타낸다.

[0039] PDE7A (유니프롯 ID: Q13946)는 인간에서 3종의 스플라이스 변이체 (PDE7A1, PDE7A2 및 PDE7A3)를 가지며; 이들 변이체는 N- 또는 C-말단에서의 대안적 스플라이싱을 통해 생성된다. PDE7A1 및 PDE7A2는 97% 서열 동일성을 나타내고, 그의 N-말단 영역에서 달라지는 반면, PDE7A3은 PDE7A1의 C-말단 변이체이지만, 여전히 PDE7A1과 99% 서열 동일성을 나타내는 보다 짧은 단백질이다. PDE7A의 뉴클레오티드 서열인 전사체 변이체 1은 공공 데이터베이스에서 접근가능하다. 인간 PDE7A1 단백질은 482개 아미노산을 갖는다. PDE7A의 뉴클레오티드 서열인 전사체 변이체 2는 공공 데이터베이스에서 접근가능하다. 인간 PDE7A2 단백질은 456개 아미노산을 갖는다. 인간 PDE7A3 단백질은 424개 아미노산을 갖는다. PDE7A의 뉴클레오티드 서열인 전사체 변이체 3은 공공 데이터베이스에서 접근가능하다. PDE7A 단백질은 다른 cAMP-가수분해 PDE의 유사한 영역에 대해 유의한 유사성 (~23% 상동성)을 나타내는 카르복시 말단 단부에서의 약 270개 아미노산의 영역을 갖는다. 이 영역은 촉매 도메인으로서의 역할을 한다. 이 단백질의 아미노-말단 영역은 다른 PDE의 것과 상이하며, 아마도 이 효소 패밀리에 독특한 특유의 조절 특성을 매개한다. 골격근에서 PDE7은 우세한 PDE 동종효소이다. 변이체 PDE7A의 발현은 변이체 PDE7B의 발현보다 훨씬 더 높다.

[0040] PDE7B의 3종의 스플라이스 변이체가 보고되었다: 독특한 N-말단 서열을 갖는 PDE7B1, PDE7B2 및 PDE7B3. 인간 PDE7B의 단백질 서열 (유니프롯 ID: Q9NP56)은 공공 데이터베이스에서 접근가능하다. PDE7A 단백질과 유사하게, PDE7B 단백질의 아미노-말단 영역은 상이하고, 아마도 개별 PDE 패밀리에 독특한 특유의 조절 특성을 설명한다. PDE7B 단백질은 촉매 도메인 내에서 다른 cAMP-의존성 PDE에 대해 상동성 (~23%)을 나타낸다. PDE7B 폴리펩티드는 PDE7A에 대해 59% 상동이다.

[0041] PDE7은 또한 다른 PDE 패밀리에 비해 포유동물 대상체에 독특하게 국재화된다. PDE7A 발현은 골격근, 심장, 신장 및 비장을 포함한, 분석된 대다수의 조직에서 검출되었다. PDE7B 발현은 뇌, 말초 혈액 단핵 세포, 간, 심장, 신장, 소장 및 골격근에서 검출되었다. 골격근에서 PDE7A 발현은 변이체 PDE7B의 것보다 훨씬 더 높은 반면, 후자는 뇌에서 더 높은 발현을 나타낸다.

[0042] 본 발명의 방법의 실시에서, PDE7의 포스포디에스테라제 활성을 억제하는 대표적인 PDE7 억제제는 PDE7에 결합하여 PDE7의 효소 활성을 억제하는 분자 (예컨대 PDE7에 결합하여 효소 활성을 감소시키는 소분자 억제제 또는 차단 펩티드 또는 단백질/단백질 단편/융합 단백질), 전사 및/또는 번역 수준에서 PDE7의 발현을 감소시키는 분자 (예컨대 PDE7 안티센스 핵산 분자, PDE7 특이적 RNAi 분자 및 PDE7 리보자임, DNA자임), 및 PDE7-지정 유전자 요법을 포함하며, 이에 의해 PDE7이 cAMP를 절단하는 것을 방지한다. PDE7 억제제는 본원에 논의된 바와 같이, 1차 요법으로서 단독으로 사용될 수 있거나 또는 치료 이익을 증진시키기 위해 보조 요법으로서 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0043] PDE7의 억제는 본 발명의 방법에 따른 PDE7 억제제의 투여의 결과로서 발생하는 하기 변화 중 적어도 하나를 특징으로 한다: 5'-아데노신 모노포스페이트 (5'-AMP)를 형성하는 cAMP 내의 3'-포스포디에스테르 결합의 PDE7-의존성 효소적 절단의 억제, 예를 들어 유전자 발현 분석 (예를 들어, RT-PCR 분석) 또는 단백질 분석 (예를 들어, 웨스턴 블롯)에 의해 측정된 PDE7의 유전자 또는 단백질 발현 수준의 감소.

[0044] 일부 실시양태에서, PDE7 억제제는 PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B 둘 다의 발현을 억제하는 분자 또는 조성물, 예컨대 표적 PDE7의 유전자(들)에 상응하는 세포 mRNA 및/또는 게놈 DNA와 특이적으로 혼성화하여 그의 전사 및/또는 번역을 억제하는 안티센스 또는 소형 억제 뉴클레오티드 (예를 들어, siRNA), 또는 표적 PDE7의 mRNA를 특이적으로 절단하는 리보자임이다.

[0045] PDE7 억제제의 효력:

[0046] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 IC_{50} < 50 μM, 바람직하게는 약 1 μM 이하로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억제하기에 충분히 강력한 화합물이다. 한 실시양태에서, PDE7 억제제는 약 0.1 내지 약 600 nM의 IC_{50}으로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억제하기에 충분히 강력하다. 한 실시양태에서, PDE7 억제제는 약 0.2 내지 약 100 nM의 IC_{50}, 바람직하게는 약 1 내지 약 100 nM의 IC_{50}으로 PDE7 (PDE7A, PDE7B 또는 PDE7A 및 PDE7B)의 효소 활성을 억제하는 데 강력하다.

[0047] PDE7 (PDE7A 또는 PDE7B) 억제제에 대한 IC_{50}을 결정하기 위한 대표적인 방법, 예컨대 섬광 근접 검정 (SPA)은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0048] PDE7A 또는 PDE7B 선택적 억제제:

[0049] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 PDE7A 억제제이다. 한 실시양태에서, PDE7A 억제제는 약 0.1 내지 약 600 nM의 IC_{50}으로 PDE7A의 효소 활성을 억제하는 데 강력하다.

[0050] 일부 실시양태에서, PDE7 억제제는 PDE7A에 대해 동종효소-선택적 활성을 나타낸다. PDE7A 선택적 억제제는 PDE7A 활성을 PDE7B 활성보다 적어도 2배 더 많이, 보다 바람직하게는 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배 또는 적어도 100배 감소시킨다. 일부 실시양태에서, PDE7A 억제제는 임의의 다른 PDE (PDE1-6, 7B 및 8-11)의 효소 활성보다 PDE7A 활성을 억제하는 데 적어도 10배 (예컨대 적어도 20배 또는 적어도 50배 또는 적어도 100배) 더 선택적인 억제제이다.

[0051] 한 실시양태에서, PDE7B 억제제는 약 0.1 내지 약 600 nM의 IC_{50}으로 PDE7B의 효소 활성을 억제하는 데 강력하다.

[0052] 일부 실시양태에서, PDE7 억제제는 PDE7B에 대해 동종효소-선택적 활성을 나타낸다. PDE7B 선택적 억제제는 PDE7B 활성을 PDE7A 활성보다 적어도 2배 더 많이, 보다 바람직하게는 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배 또는 적어도 100배 감소시킨다. 일부 실시양태에서, PDE7B 억제제는 임의의 다른 PDE (PDE1-6, 7A 및 8-11)의 효소 활성보다 PDE7B 활성을 억제하는 데 적어도 10배 (예컨대 적어도 20배 또는 적어도 50배 또는 적어도 100배) 더 선택적인 억제제이다.

[0053] PDE7 억제제의 유형:

[0054] PDE7 억제제는 화학적 화합물, 단백질 또는 폴리펩티드, 펩티드모방체, 핵산 분자, 리보자임, DNA자임, 단백질 분해제 또는 유전자 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 유형의 작용제일 수 있다. 일부 실시양태에서, PDE7 억제제는 저분자량을 갖는 천연 및 합성 물질을 포함하는 소분자 억제제, 예컨대, 예를 들어 펩티드, 펩티드모방체 및 비펩티드 억제제, 예컨대 화학적 화합물이다.

[0055] 화학적 화합물:

[0056] 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 혈류 내로 통상적인 경로 (예를 들어, 경구, 근육내, 피하, 경피, 경협측, 정맥내 등)에 의해 투여되고 궁극적으로 혈관계를 통해 수송되어 골격근 및 혈관계에서 PDE7을 억제하는 작용제를 포함한다.

[0057] 하기는 본 발명의 방법에 유용한 예시적인 PDE7 억제제의 설명이다. 이들은 오르토스테릭, 알로스테릭 또는 다른 억제제일 수 있다. 이후에 명백하게 정의되지 않는 한, 하기 용어는 다음을 의미한다:

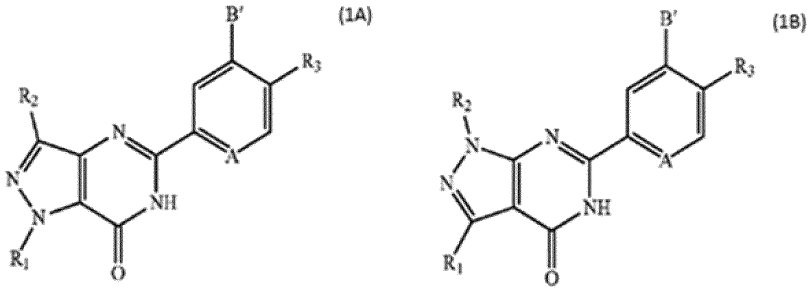
[0058] i) 아릴: 헤테로 원자를 갖거나 갖지 않는 방향족 고리 또는 고리계로부터 유래된, 1개의 수소가 이러한 고리 구조로부터 제거된 경우의 관능기,

[0059] ii) 알킬: 넓은 정의에서 수소 원자가 알칸, 알켄 또는 알킨 기로부터 제거된 경우에 형성된 탄화수소 기,

[0060] iii) 알콕시: 산소에 결합된 알킬 기를 함유하는 관능기,

[0061] iv) 아실: 화학식 R-C=O의 관능기 (R은 아릴, 알킬 또는 다른 구조임).

[0062] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 EP-A 1454897, WO 2003/053975 및 US 2005/0148604, 미국 특허 7,268,128 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 1A 또는 1B를 갖는다:

[0063] 

[0064] ((1A), (1B): 또한 피라졸로피리미디논 유도체로도 지칭됨.)

[0065] 상기 화합물 1A 및 1B에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0066] A는 N 또는 CR_4를 나타내고,

[0067] B'는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내고,

[0068] R_1은 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬 또는 tert-부틸을 나타내고,

[0069] R_2는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

[0070] R_3은 수소, 니트로, 시아노 또는 할로겐 원자, NR_5R_6, $C(=X)R_7$, $SO_2NR_5R_6$, OR_8, $NR_8CONR_5R_6$, $NR_8SO_2R_9$, $NR_8CO_2R_9$, 헤테로아릴 기, 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 알케닐, 또는 임의로 치환된 포화 또는 불포화 헤테로시클로알킬을 나타내고,

[0071] R_4는 수소, 또는 원하는 경우에 1개 이상의 플루오린 원자에 의해 치환된 C_{1-3} 알콕시를 나타내고,

[0072] R_5 및 R_6은 동일하거나 상이하고, 수소 원자, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의로 치환된 아실을 나타내거나, 또는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐 또는 호모피페라지닐을 형성하고, 이들 기 각각은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, OH, C_{1-3} 알콕시, CO_2H, NR_5R_6, 옥소 기, NR_9COR_7 또는 $C(=O)R_7$에 의해 임의로 치환되고,

[0073] R_7은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, OH, ORs 또는 NR_5R_6을 나타내고,

[0074] R_8은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 나타내고,

[0075] R_9는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 기를 나타내고,

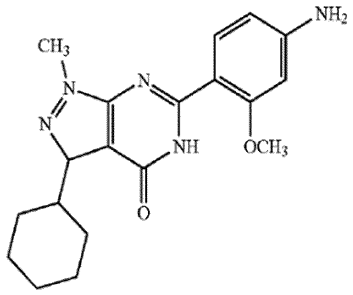
[0076] X는 O, S 또는 NH를 나타낸다.

[0077] 상기 화합물과 관련하여, "임의로 치환된"은 임의로 치환된 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 또는 시클로헥실; 히드록실 기; 시아노 기; 알콕시 기, 예컨대 메톡시 또는 에톡시; 임의로 치환된 아미노 기, 예컨대 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노; 임의로 치환된 아실 기, 예컨대 아세틸 또는 프로피오닐; 카르복실 기; 임의로 치환된 아릴 기, 예컨대 페닐 또는 나프틸; 임의로 치환된 헤테로아릴 기, 예컨대 피리디닐, 티아졸릴, 이미다졸릴 또는 피라질; 임의로 치환된 포화 또는 불포화 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 피페라지닐 또는 모르폴리닐; 임의로 치환된 카르바모일 기; 임의로 치환된 아미도 기; 할로겐 원자, 예컨대 염소, 플루오린 또는 브로민; 니트로 기; 임의로 치환된 술폰 기; 임의로 치환된 술포닐아미도 기; 옥소 기; 우레아 기; 및 임의로 치환된 선형, 분지형 또는 시클릭 알케닐 기, 예컨대 에테닐, 프로페닐 또는 시클로헥세닐을 지칭한다.

[0078] R^3으로서의 헤테로아릴 기의 예는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 산소 원자, 질소 원자 또는 황 원자로 이루어진 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴 기, 및 함께 융합된 2종 이상의 이러한 동일하거나 상이한 모노시클릭 화합물을 포함하는 폴리시클릭 헤테로아릴 기를 포함하며, 모노시클릭 및 폴리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피라질, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 및 테트라졸릴이다.

[0079] 한 실시양태에서, 본 발명에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

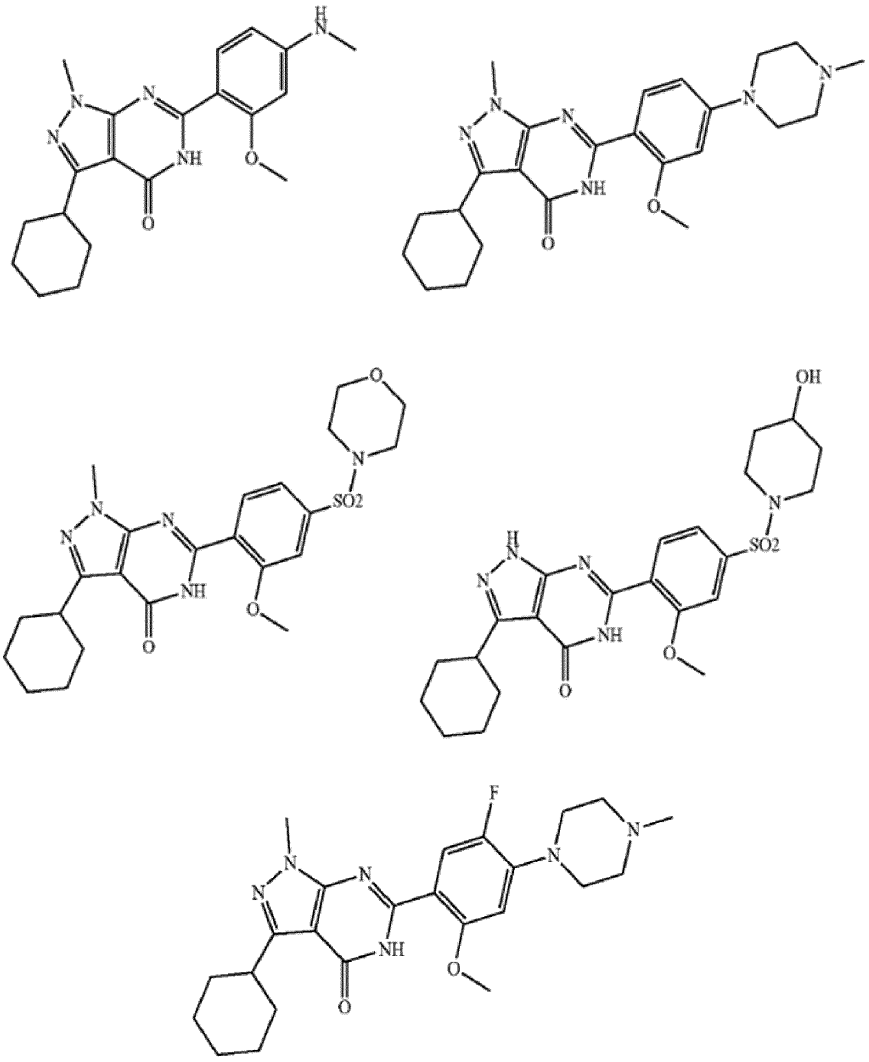
화합물 1



[0080]

[0081] 화학 초록 서비스 (CAS)에 의해 배정된 CAS 등록 번호: 553669-13-9.

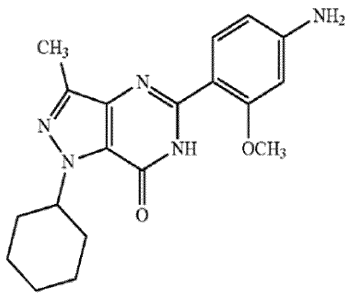
[0082] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



[0083]

[0084] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

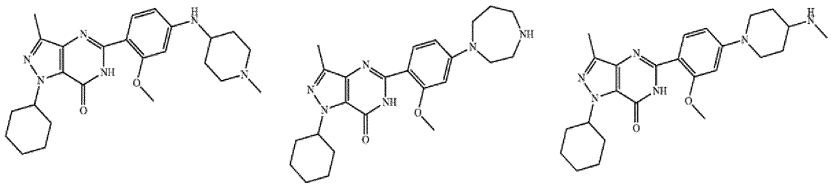
화합물 2



[0085]

[0086] CAS: 553668-77-2.

[0087] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

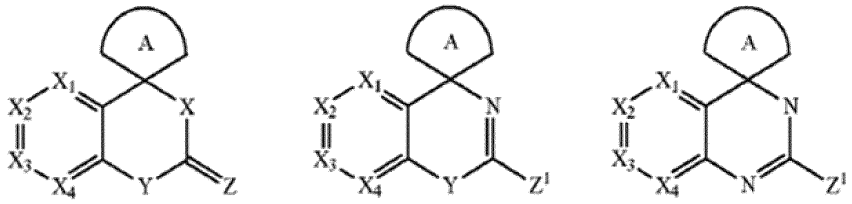


[0088]

[0089] 상기 화합물의 제조는 EPA-1454897, WO 2003/053975 및 US 2005/0148604에 기재되어 있다.

[0090] 상기 화학식 1A, 1B, 화합물 1, 화합물 2는 또한 미국 특허 11,207,275 및 WO 2012/064667, 미국 특허 9,220,715, US 2012/0115849, WO 2013/176877 및 US 2022/0062194에 언급되어 있다. 화학식 1A, 1B, 화합물 1, 화합물 2는 또한 미국 특허 9,119,822, 미국 특허 8,637,528 및 WO 2010/129036, 미국 특허 9,119,822 및 US 2019/0183824 및 WO 2008/119057에 언급되어 있다.

[0091] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2002/0198198, WO 2002/076953, WO 2002/074754, WO 2006/092691, 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4623-4626], US 2009/0111837 및 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4627-4631] (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



(2A) (2B) (2C)

[0092]

[0093] ((2A), (2B), (2C): 또한 스피로시클릭 유도체/스피로사이클로도 지칭됨.)

[0094] 상기 화합물 2A, 2B 및 2C에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0095] (a) X_1, X_2, X_3 및 X_4는 동일하거나 상이하고, 하기로부터 선택됨:

[0096] N (단, 기 X_1, X_2, X_3 및 X_4 중 2개 이하는 동시에 질소 원자 또는 C-R_1을 나타내고, 여기서 R_1은 Q_1 또는 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되고, 이들 기는 비치환되거나 또는 1개 또는 여러개의 기 Q_2로 치환됨); 기 X_5-R_5 (여기서 X_5는 단일 결합, 저급 알킬렌, 저급 알케닐렌 또는 저급 알키닐렌으로부터 선택되고; O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자가 임의로 개재되고, 이들 기의 탄소 원자는 비치환되거나 또는 SR_6, OR_6, NR_6R_7, =O, =S 또는 =NR_6으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1개 또는 여러개의 기

로 치환되고, 여기서 R_6 및 R_7은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급 알킬로부터 선택되고, R_5는 아릴, 헤테로아릴, C(=O) 또는 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬, C(=O) 또는 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알케닐, 또는 비시클릭 기로부터 선택되고, 이들 기는 비치환되거나 또는 Q_3, 헤테로아릴 또는 Q_3으로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 선택된 1개 또는 여러개의 기로 치환되고; 여기서 Q_1, Q_2 및 Q_3은 동일하거나 상이하고, 수소, 할로겐, CN, NO_2, SO_3H, $P(=O)(OH)_2$, OR_2, $OC(=O)R_2$, $C(=O)OR_2$, SR_2, $S(=O)R_2$, NR_3R_4, $Q\text{-}R_2$, $Q\text{-}NR_3R_4$, $NR_2\text{-}Q\text{-}NR_3R_4$ 또는 $NR_3\text{-}Q\text{-}R_2$로부터 선택되고, 여기서 Q는 C(=NR), C(=O), C(=S) 또는 SO_2로부터 선택되고, R은 수소 또는 저급 알킬로부터 선택되고, R_2, R_3 및 R_4는 동일하거나 상이하고, 수소, C(=O)가 임의로 개재된 저급 알킬, $(CH_2)_n$-아릴, $(CH_2)_n$-헤테로아릴, C(=O)가 임의로 개재되거나 또는 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자가 임의로 개재된 $(CH_2)_n$-시클로알킬 (여기서 n은 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택된 정수임)로부터 선택되고; 이들 기는 비치환되거나 또는 저급 알킬, 할로겐, CN, CH_3, SO_3H, SO_2CH_3, CF_3, $C(=O)NHSO_2CH_3$, OR_6, $COOR_6$, $C(=O)R_6$, NR_6R_7, $C(=O)NR_6R_7$ 또는 $SO_2NR_6R_7$로부터 선택된 1개 또는 여러개의 기로 치환되고, 여기서 R_6 및 R_7은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 OR, COOR 또는 NRR_8로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고, 여기서 R 및 R_8은 수소 또는 저급 알킬이고, R_6 및 R_7 및/또는 R_3 및 R_4는 이들이 연결되어 있는 질소 원자와 함께, 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리로 치환될 수 있고, 이 고리는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며 저급 알킬 또는 OR', NR'R", C(=O)NR'R" 또는 COOR'로 임의로 치환된 저급 알킬로 치환될 수 있고, 여기서 R' 및 R"는 동일하거나 상이하고, H, OR 또는 COOR로 임의로 치환된 저급 알킬 (여기서 R은 수소 또는 저급 알킬임)로부터 선택되고, R' 및 R"는 이들이 연결되어 있는 질소 원자와 함께, O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있음); 또는

[0097] (b) X는 O, S 또는 NR_9이고, 여기서 R_9는 수소, CN, OH, NH_2, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되고, 이들 기는 비치환되거나 또는 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, OR_{10} 또는 $NR_{10}R_{11}$로 치환되고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급 알킬로부터 선택됨;

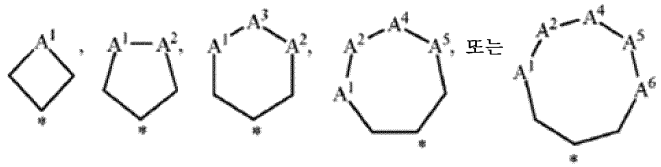
[0098] (c) Y는 O, S 또는 $N\text{-}R_{12}$로부터 선택되고, 여기서 R_{12}는 수소, CN, OH, NH_2, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되고, 이들 기는 비치환되거나 또는 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, OR_{10} 또는 $NR_{10}R_{11}$로 치환되고, 여기서 R_{10} 및 R_{11}은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급 알킬로부터 선택됨;

[0099] (d) Z는 $CH\text{-}NO_2$, O, S 또는 NR_{13}으로부터 선택되고, 여기서 R_{13}은 수소, CN, OH, NH_2, 아릴, 헤테로아릴, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알케닐, $C(=O)R_{14}$, $C(=O)NR_{14}R_{15}$, OR_{14}, 또는 비치환되거나 또는 동일하거나 상이하고 OR_{14} 또는 $NR_{14}R_{15}$로부터 선택된 1개 또는 여러개의 기로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고; R_{14} 및 R_{15}는 수소 또는 저급 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_{14} 및 R_{15}는 이들이 연결되어 있는 질소 원자와 함께, O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며 저급 알킬로 치환될 수 있는 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있음;

[0100] (e) Z^1은 H, CH_3 또는 $NR_{16}R_{17}$로부터 선택되고, 여기서 R_{16} 및 R_{17}은 동일하거나 상이하고, 수소, CN, 아릴, 헤테로아릴, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬,

O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알케닐, $C(=O)R_{14}$, $C(=O)NR_{14}R_{15}$, OR_{14}, 또는 비치환되거나 또는 OR_{14} 또는 $NR_{14}R_{15}$로부터 선택된 1개 또는 여러개의 기로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고, R_{14} 및 R_{15}는 수소 또는 저급 알킬로부터 선택되고, R_{14} 및 R_{15} 및/또는 R_{16} 및 R_{17}은 이들이 연결되어 있는 질소 원자와 함께, O, S 또는 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며 저급 알킬로 치환될 수 있는 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있음;

[0101] (f) A는 하기로부터 선택된 사이클임:



[0102]

[0103] 여기서

[0104] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 및 A^6은 동일하거나 상이하고, O, S, C, C(=O), SO, SO_2 또는 NR_{18}로부터 선택되고, 여기서 R_{18}은 수소, 아릴, 헤테로아릴, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알케닐, 비치환되거나 또는 아릴, 헤테로아릴, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬, O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개 또는 여러개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알케닐로 치환된 저급 알킬, CN, $NR_{19}R_{20}$, $C(=O)NR_{19}R_{20}$, OR_{19}, $C(=O)R_{19}$ 또는 $C(=O)OR_{19}$로부터 선택되고, 여기서 R_{19} 및 R_{20}은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급 알킬로부터 선택되고;

[0105] 사이클 A와 X 및/또는 Y를 함유하는 백본 사이클 사이에 공유되는 탄소 원자를 나타내고;

[0106] 사이클 A의 각각의 탄소 원자는 비치환되거나 또는 OR_{21}, $NR_{21}R_{22}$, $COOR_{21}$ 또는 $CONR_{21}R_{22}$로 임의로 치환된 저급 알킬, 저급 할로알킬, CN, F, =O, $SO_2NR_{19}R_{20}$, OR_{19}, SR_{19}, $C(=O)OR_{19}$, $C(=O)NR_{19}R_{20}$ 또는 $NR_{19}R_{20}$로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 기로 치환되고, 여기서 R_{19} 및 R_{20}은 동일하거나 상이하고, 수소 또는 OR_{21}, $NR_{21}R_{22}$, $COOR_{21}$ 또는 $CONR_{21}R_{22}$로 임의로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고, 여기서 R_{21} 및 R_{22}는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 저급 알킬로부터 선택되고, R_{19} 및 R_{20} 및/또는 R_{21} 및 R_{22}는 이들이 연결되어 있는 질소 원자와 함께 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0107] 인접하지 않은 사이클 A의 2개의 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자가 개재될 수 있는 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 쇄에 의해 연결될 수 있으며; 단, 기 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 및 A^6 중 2개 이하는 동시에 헤테로원자를 나타냄; 및

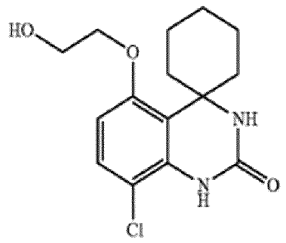
[0108] 그의 호변이성질체 형태, 그의 라세미 형태, 그의 이성질체 및 그의 제약상 허용되는 유도체.

[0109] 상기 화합물과 관련하여, 할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. 바람직한 할로겐은 F 및 Cl이다. 저급 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 및 분지형 탄소 쇄를 포함한다. 이러한 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸을 포함한다. 저급 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 직쇄형 및 분지형 탄화수소 라디칼을 포함한다. 이러한 알케닐 기의 예는 에테닐, 3-부텐-1-일, 2-에테닐부틸 및 3-헥센-1-일이다. 저급 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는 직쇄형 및 분지형 탄화수소 라디칼을 포함한다. 이러한 알키닐 기의 예는 에티닐, 3-부틴-1-일, 프로피닐, 2-부틴-1-일 및 3-펜틴-1-일이다. 저급 할로알킬은 1개 또는 여러개의 할로겐으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬을 포함한다. 할로알킬의 예는 트리플루오로메틸이다. 아릴은 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 카르보사이클을 지칭하는 것으로 이해된다. 아릴 기의 예는 페닐이다. 헤테로아릴은 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 방향족 사이클을 포함하며, 이들 중 1 내지 4개는 독립적으로 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대표적인 헤테로아릴 기는 5- 또는 6-원 방향족 고리에 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 기의 예는 테트라졸, 피리딜 및 티에닐이다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 8개의

탄소 원자를 함유한다. 이러한 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이다. 용어 "개재된"은 백본 쇄에서 탄소 원자가 헤테로원자 또는 본원에 정의된 바와 같은 기에 의해 대체된 것을 의미한다. 예를 들어, "C(=O) 또는 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자가 임의로 개재된 시클로알킬 또는 시클로알케닐"에서, 용어 "개재된"은 C(=O) 또는 헤테로원자가 고리의 탄소 원자를 대체할 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 기의 예는 모르폴린 또는 피페라진이다. 시클로알케닐은 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 3- 내지 10-원 시클로알킬을 포함한다. 헤테로시클릭 고리는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 및 O, S, S(=O), SO_2 또는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자가 개재된 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 또는 시클로알케닐을 포함한다. 비시클릭 치환기는, 함께 융합되어 상기 비시클릭 치환기를 형성하는, 동일하거나 상이하고 아릴, 헤테로시클릭 고리, 시클로알킬 또는 시클로알케닐로부터 선택된 2개의 사이클을 지칭한다. 비시클릭 치환기의 예는 인돌릴이다.

[0110] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

화합물 3



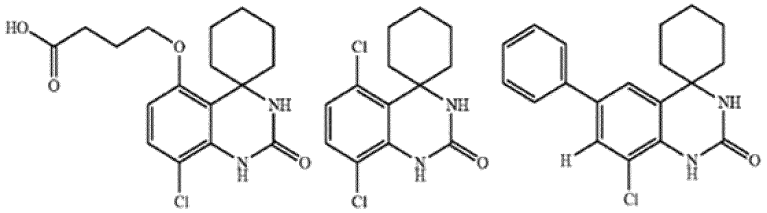
[0111]

[0112] CAS: 460346-28-5.

[0113] 상기 화학식 2A, 2B, 2C 및 화합물 3은 또한 미국 특허 11207275 및 WO 2012/064667, 미국 특허 9,220,715, US 2012/0115849, WO 2013/176877 및 US 2022/0062194에 언급되어 있다.

[0114] 화학식 2A, 2B, 2C 및 화합물 3은 또한 미국 특허 9,119,822, 미국 특허 8637528 및 WO 2010/129036 및 US 2019/0183824 및 WO 2008/119057에 언급되어 있다.

[0115] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



[0116]

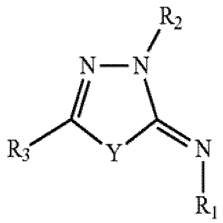
[0117] 화학식 2A의 임의의 이러한 및 모든 클로로-유도체는 8'-클로로-2',3'-디히드로-2'-옥소스피로[시클로헥산-1,4'(1'H)-퀴나졸린]-5'-일 유도체로 지칭된다.

[0118] 상기 화합물의 제조는 US 2002/0198198, WO 2002/076953, WO 2002/074754, WO 2006/092691, 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4623-4626] 및 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4627-4631]에 기재되어 있다.

[0119] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용할 수 있는 PDE7 억제제는 X_1 및 X_2 위치에서 치환기를 갖는 또 다른 헤테로사이클이 고리화되고 X_1 및 X_2는 탄소 원자인 화학식 2A의 화합물로부터 유래될 수 있다 (또한 스피로시클릭 퀴나졸린 유도체로도 지칭됨).

[0120] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 EP-A-1193261, WO 2002/28847, US 2003/0045557, 미국 특허 번호 7,122,565, 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4607-4613] 및 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4615-4621] (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (3)을 갖는다:

(3)



[0121]

[0122] ((3): 또한 티아디아졸 및 옥사디아졸 유도체로도 지칭됨.)

[0123] 상기 화학식 (3)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0124] Y는 S 또는 O이고;

[0125] R_1은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴 또는 폴리시클릭 기이고; 각각은 동일하거나 상이한 1개 또는 여러개의 X_1-R_4 기로 임의로 치환되고, 여기서 X_1은 단일 결합, 저급 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 시클로알킬렌, 아릴렌 또는 2가 헤테로사이클이고, R_4는 하기이고:

[0126] (1) H, =O, NO_2, CN, 할로겐, 저급 할로알킬, 저급 알킬, 카르복실산 생동배체;

[0127] (2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5;

[0128] (3) $C(=O)NR_7R_8$, $C(=S)NR_7R_8$, $C(=CH-NO_2)NR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_7R_8$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_7R_8$, $C(=NR_7)NHR_8$, $C(=NR_7)R_8$, $C(=NR_9)NHR_8$, $C(=NR_9)R_8$, $SO_2NR_7R_8$ 또는 NR_7R_8 (여기서 R_7 및 R_8은 동일하거나 상이하고, OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ 또는 $C(=S)NR_9R_{10}$ 으로부터 선택됨);

[0129] R_2는 저급 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 아릴이고; 이들 각각은, 동일하거나 상이하고 하기로부터 선택된 1개 또는 여러개의 기로 임의로 치환되고:

[0130] (1) H, 카르복실산 생동배체, 저급 할로알킬, 할로겐,

[0131] (2) $COOR_5$, OR_5, SO_2R_5,

[0132] (3) $SO_2NR_{11}R_{12}$, $C(=O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}R_{12}$ (여기서 R_{11} 및 R_{12}는 동일하거나 상이하고, OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ 또는 $C(=NR_9)R_{10}$ 으로부터 선택됨);

[0133] R_3은 X_2-R'_3이고, 여기서 X_2는 단일 결합이거나 또는 C_1-C_4 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, C_2-C_6 알키닐렌으로부터 선택된 기이고, 이들 각각은, 동일하거나 상이하고 하기로부터 선택된 1개 또는 여러개의 기로 임의로 치환되고:

[0134] (1) H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_4 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, =O, CN,

[0135] (2) OR_5, $=NR_5$; 또는

[0136] (3) $NR_{13}R_{14}$ (여기서 R_{13} 및 R_{14}는 동일하거나 상이하고, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ 또는 $C(=NR_9)R_{10}$으로부터 선택됨);

[0137] R'_3은 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클 또는 폴리시클릭 기이고; 이들 각각은 1개 또는 여러개의 기 X_3-R_{17}로 임의로 치환되고, 여기서 X_3은 단일 결합, 저급 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, C_2-C_6 알키닐렌, 시클로알킬렌, 아릴렌, 2가 헤테로사이클 또는 2가 폴리시클릭 기이고, R_{17}은 하기이고:

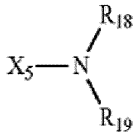
[0138] (1) H, =O, NO_2, CN, 저급 할로알킬, 할로겐, 카르복실산 생동배체, 시클로알킬,

[0139] (2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5, SOR_5, SO_3R_5, SR_5, OR_5;

[0140] (3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ 또는 $NR_{15}R_{16}$ (여기서 R_{15} 및 R_{16}은 동일하거나 상이하고, OH, R_5, R_6, $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5, $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ 또는 $C(=NR_9)R_{10}$으로부터 선택됨),

[0141] (4) 1개 또는 여러개의 기 R_5로 임의로 치환된 헤테로사이클;

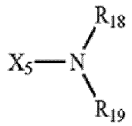
[0142] 여기서 R_5 및 R_6은 동일하거나 상이하고, H, 저급 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, X_4-시클로알킬, X_4-시클로알케닐, X_4-아릴, X_4-헤테로사이클 또는 X_4-폴리시클릭 기로부터 선택되고, 여기서 X_4는 단일 결합, 저급 알킬렌 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고; 각각은, 동일하거나 상이하고, 할로겐, =O, $COOR_{20}$, CN, OR_{20}, OR_{20}으로 임의로 치환된 O-저급 알킬, C(=O)-저급 알킬, 저급 할로알킬, 하기로부터 선택된 1개 또는 여러개의 기로 임의로 치환되고

[0143] 

[0144] (여기서 X_5는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고, R_{18}, R_{19} 및 R_{20}은 동일하거나 상이하고, H 또는 저급 알킬로부터 선택됨);

[0145] X_6-헤테로사이클, X_6-아릴, X_6-시클로알킬, X_6-시클로알케닐 또는 X_6-폴리시클릭 기 (여기서 X_6은 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고, 이들 기는 할로겐, $COOR_{21}$, OR_{21} 또는 $(CH_2)_nNR_{21}R_{22}$ (여기서 n은 0, 1 또는 2이고, R_{21} 및 R_{22}는 동일하거나 상이하고, H 또는 저급 알킬로부터 선택됨)로부터 선택된 동일하거나 상이한 1개 또는 여러개의 기로 임의로 치환됨);

[0146] R_9는 H, CN, OH, 저급 알킬, O-저급 알킬, 아릴, 헤테로사이클, SO_2NH_2 또는 하기로부터 선택되고

[0147] 

[0148] (여기서 X_5는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고, R_{18} 및 R_{19}는 동일하거나 상이하고, H 또는 저급 알킬로부터 선택됨);

[0149] R_{10}은 수소, 저급 알킬, 시클로프로필 또는 헤테로사이클로부터 선택됨;

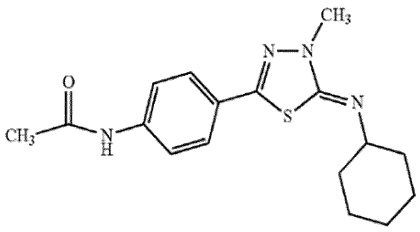
[0150] 또는 그의 제약상 허용되는 유도체.

[0151] 상기 화합물과 관련하여, 아릴은 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸을 포함한, 독점적으로 시클릭 구조에 탄소 원자를 포함하며 그 수가 5 내지 10인 불포화 카르보사이클을 지칭한다. 헤테로사이클은 시클릭 구조에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 시클릭 구조에 적어도 1개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소 또는 황, 바람직하게는 질소, 황 및 산소 원자로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 비포화 또는 포화 모노사이클을 지칭한다. 적합한 헤테로사이클은 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피리미디닐, 2- 및 3-푸라닐, 2- 및 3-티에닐, 2-피리딜, 2- 및 3-피라닐, 히드록시피리딜, 피라졸릴, 이속사졸릴, 테트라졸, 이미다졸, 트리아졸 등을 포함한다. 폴리시클릭 기는 아릴, 헤테로사이클, 시클로알킬, 함께 융합되어 상기 폴리시클릭 기를 형성하는 시클로알케닐 기, 예컨대 2- 및 3-벤조티에닐, 2- 및 3-벤조푸라닐, 2-인돌릴, 2- 및 3-퀴놀리닐, 아크리디닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴 벤조[1,3]디옥솔릴 및 9-티오크산타닐로부터 선택된 동일하거나 상이한 적어도 2개의 사이클을 포함한다. 비시클릭 기는 함께 융합되어 상기 비시클릭 기를 형성하는, 동일하거나 상이하고 아릴, 헤테로사이클, 시클로알킬 또는 시클로알케닐로부터 선택된 2개의 사이클을 지칭한다. 할로겐은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 지칭한다. 저급 알킬은 선형 또는 분지형이고 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬을 지칭한다. 저급 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, n-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다. 알케닐은 1개 또는 여러개의 이중 결합, 바람직

하게는 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 불포화 탄소 원자 쇄를 지칭한다. 알키닐은 1개 또는 여러개의 삼중 결합, 바람직하게는 1 또는 2개의 삼중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 불포화 탄소 원자 쇄를 지칭한다. 저급 할로알킬은 1개 또는 여러개의 할로겐으로 치환된 저급 알킬을 지칭하며; 바람직한 저급 할로알킬 기는 퍼할로알킬 기, 예컨대 CF_3을 포함한다. 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 포화 모노카르보사이클을 지칭하며; 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다. 시클로알케닐은 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 불포화 모노카르보사이클을 지칭한다. 적합한 시클로알케닐의 예는 3-시클로헥센 및 3-시클로헵텐이다. 카르복실산 생동배체는 전형적 의미를 가지며; 통상의 카르복실산 생동배체는 테트라졸-5-일, C(=O)N(H)OH, 이속사졸-3-일, 히드록시티아디아졸릴, 술폰아미도, 술포닐카르복스아미도, 포스폰산, 포스폰아미도, 포스핀산, 술폰산, 아실 술폰아미도, 메르캅토아졸, 아실 시안아미드이다.

[0152] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다: 화합물 4:

화합물 4



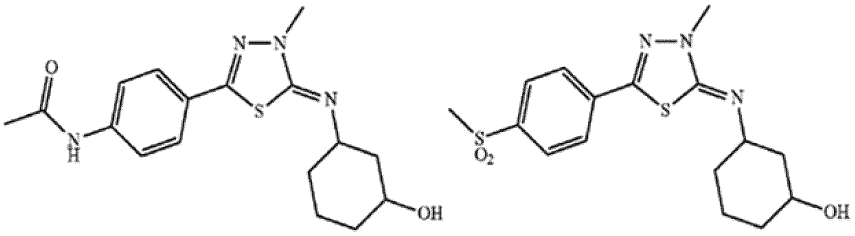
[0153]

[0154] CAS: 756535-34-9.

[0155] 상기 화학식 3 및 화합물 4는 또한 미국 특허 11,207,275 및 WO 2012/064667, 미국 특허 9,220,715, US 2012/0115849, WO 2013/176877 및 US 2022/0062194에 언급되어 있다.

[0156] 화학식 3 및 화합물 4는 또한 미국 특허 9,119,822, 미국 특허 8,637,528 및 WO 2010/129036, US 2019/0183824 및 WO 2008/119057에 언급되어 있다.

[0157] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

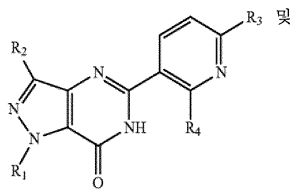


[0158]

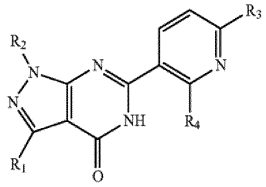
[0159] 상기 화합물의 제조는 EP-A-1193261, WO 02/28847, US 2003/0045557, 미국 특허 번호 7,122,565, 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4607-4613 및 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4615-4621]에 기재되어 있다.

[0160] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2004/111054, US 20060128728 및 US 20070270419 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 4A 및/또는 4B를 갖는다:

(4A)



(4B)



[0161]

[0162] ((4A), (4B): 또한 피리디닐피라졸로피리미디논 유도체로도 지칭됨)

[0163] 상기 화합물 4A 및 4B에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0164] R_1은 치환 또는 비치환된 C_{3-8} 시클로알킬 기 또는 tert-부틸 기이고;

[0165] R_2는 수소 원자 또는 C_{1-3} 알킬 기이고;

[0166] R_3은 기 NR_5R_6, $C(=O)R_7$ 또는 $S(O)_{0-2}R_8$이고;

[0167] R_4는 수소 원자, 또는 비치환되거나 또는 1개 이상의 플루오린 원자(들)에 의해 치환된 C_{1-3} 알콕실 기이고;

[0168] R_5 및 R_6은 서로 동일하거나 상이하고, 수소 원자, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 기, 치환 또는 비치환된 아실 기, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기, 및 R_5 및 R_6에 결합하는 질소 원자와 함께 형성된 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 고리이고;

[0169] R_7은 기 OR_9 또는 NR_5R_6이고;

[0170] R_8은 수소 원자, 할로겐 원자, 기 NR_5R_6, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환된 아릴 기이고;

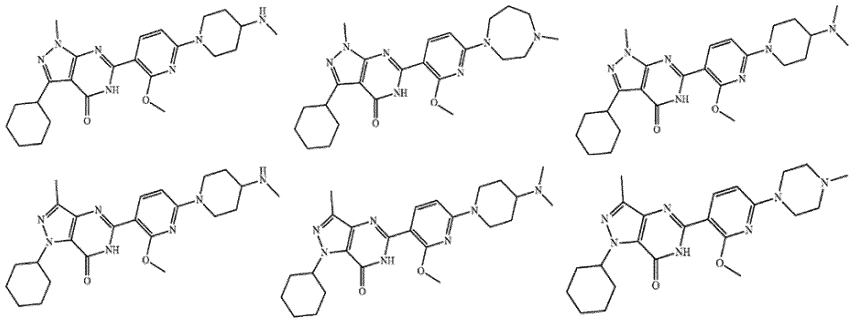
[0171] R_9는 수소 원자 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 기임;

[0172] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

[0173] 상기 화합물과 관련하여, 용어 "C_1-C_3 알킬 기"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 포함한다. 용어 "C_3-C_8 시클로알킬 기"는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로옥틸을 포함한다. 용어 "헤테로시클로알킬 기"는 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 헤테로 원자(들), 예컨대 산소, 질소 또는 황 원자(들)를 함유하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 기이고, 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐 및 아제티디닐을 포함할 수 있다. 용어 "C_1-C_3 알콕시 기"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 의미한다. 용어 "아실 기"는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 아실 기를 의미한다. 용어 "아릴 기"는 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 페닐, 나프틸, 비페닐 기이고, 용어 "헤테로아릴 기"는 2 내지 8개의 탄소 원자 및 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 헤테로 원자(들), 예컨대 산소, 질소, 황 원자(들)를 함유하는 5 내지 7원 모노시클릭 또는 그의 폴리시클릭 기이다. 예는 피롤, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐 및 피리미디닐을 포함한다. "치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 기"의 적합한 치환기의 예는 히드록실 기 및 할로겐 원자를 포함하고, "치환 또는 비치환된 아실 기"의 적합한 치환기의 예는 할로겐 원자 및 니트로 기를 포함한다. 추가로, "치환 또는 비치환된 아릴 기"의 적합한 치환기의 예는 C_1-C_3 알킬, 할로겐 원자, 아미노 기, 아실 기, 아미드 기, 히드록실 기, 아실아미노 기, 카르복실 기 및 술포닐 기를 포함한다. "치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬 기"의 적합한 치환기의 예는 C_1-C_3 알킬, 히드록실 기 및 옥소 기이고, "치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기"의 적합

한 치환기의 예는 카르복시 기, 아실 기, 알콕시 기, 아미노 기, 알킬아미노 기, 아실아미노 기, 히드록실 기, 옥소 기, 에틸렌디옥시 기, 메틸 기, 에틸 기 및 히드록시에틸 기를 포함할 수 있다.

[0174] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

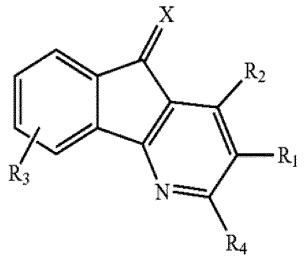


[0175]

[0176] 상기 화합물의 제조는 WO 2004/111054, US 2006/0128728 및 US 2007/0270419에 기재되어 있다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,903,109, US 2004/0082578, WO 2003/088963 및 US 2006/0154949 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (5)를 갖는다:

(5)



[0178]

[0179] ((5): 또한 아릴인데노피리딘 유도체로도 지칭됨.)

[0180] 상기 화합물 (5)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0181] (a) R_1은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0182] (i) COR_5 (여기서 R_5는 H, 임의로 치환된 C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아릴알킬로부터 선택되고; 여기서 알킬, 아릴 및 아릴알킬 기 상의 치환기는 C_{1-8} 알콕시, 페닐아세틸옥시, 히드록시, 할로겐, p-토실옥시, 메실옥시, 아미노, 시아노, 카르보알콕시 또는 $NR_{20}R_{21}$로부터 선택되고, 여기서 R_{20} 및 R_{21}은 독립적으로 수소, C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 벤질 또는 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0183] (ii) $COOR_6$ (여기서 R_6은 H, 임의로 치환된 C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아릴알킬로부터 선택되고; 여기서 알킬, 아릴 및 아릴알킬 기 상의 치환기는 C_{1-8} 알콕시, 페닐아세틸옥시, 히드록시, 할로겐, p-토실옥시, 메실옥시, 아미노, 시아노, 카르보알콕시 또는 $NR_{20}R_{21}$로부터 선택되고, 여기서 R_{20} 및 R_{21}은 독립적으로 수소, C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 벤질 또는 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0184] (iii) 시아노;

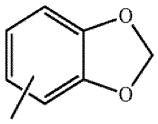
[0185] (iv) R_4와 함께 형성된 락톤 또는 락탐;

[0186] (v) $CONR_7R$ (여기서 R_7 및 R_8은 독립적으로 H, C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 아실, 알킬카르보닐, 카르복실, 아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되

고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 아실, 알킬카르보닐, 카르복실, 아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 카르복실, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 히드록삼산, 술폰아미드, 술포닐, 히드록시, 티올, 알콕시 또는 아릴알킬로 치환될 수 있거나; 또는 R_7 및 R_8은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기를 형성함);

[0187] (vi) 임의로 치환된 헤테로아릴 기를 포함하는 카르복실산 에스테르 또는 카르복실산 생동배체;

[0188] (b) R_2는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 C_{3-7} 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클릴은 1,3-디옥솔란 또는 푸란이거나, 또는 R_2는 하기이고:

[0189]  ;

[0190] (c) R_3은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기이고;

[0191] (i) 수소, 할로, C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 아릴알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, C_{1-4} 카르보알콕시, 트리플루오로메틸, C_{1-8} 알킬술포닐, 할로겐, 니트로, 히드록시, 트리플루오로메톡시, C_{1-8} 카르복실레이트, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴;

[0192] (ii) $NR_{10}R_{11}$ (여기서 R_{10} 및 R_{11}은 독립적으로 H, C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 아릴알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 카르복시알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R_{10} 및 R_{11}은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기를 형성함);

[0193] (iii) $NR_{12}COR_{13}$ (여기서 R_{12}는 수소 또는 알킬로부터 선택되고, R_{13}은 수소, 알킬, 치환된 알킬, C_{1-3} 알콕실, 카르복시알킬, $R_{30}R_{31}N(CH_2)_p$, $R_{30}R_{31}NCO(CH_2)_p$, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R_{12} 및 R_{13}은 카르보닐 기와 함께 카르보닐 함유 헤테로시클릴 기를 형성하고, 여기서 R_{30} 및 R_{31}은 독립적으로 H, OH, 알킬 및 알콕시로부터 선택되고, p는 1-6의 정수이고, 여기서 알킬 기는 카르복실, 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 히드록삼산, 술폰아미드, 술포닐, 히드록시, 티올, 알콕시 또는 아릴알킬로 치환될 수 있음);

[0194] (d) R_4는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0195] (i) 수소,

[0196] (ii) C_{1-3} 직쇄 또는 분지쇄 알킬,

[0197] (iii) 벤질 및 (iv) $NR_{13}R_{14}$ (여기서 R_{13} 및 R_{14}는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 C_{1-3} 알킬 및 벤질 기는 C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-8} 알콕시, 시아노, C_{1-4} 카르보알콕시, 트리플루오로메틸, C_{1-8} 알킬술포닐, 할로겐, 니트로, 히드록시, 트리플루오로메톡시, C_{1-8} 카르복실레이트, 아미노, $NR_{13}R_{14}$, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환됨);

[0198] (e) X는 S 및 O로부터 선택됨;

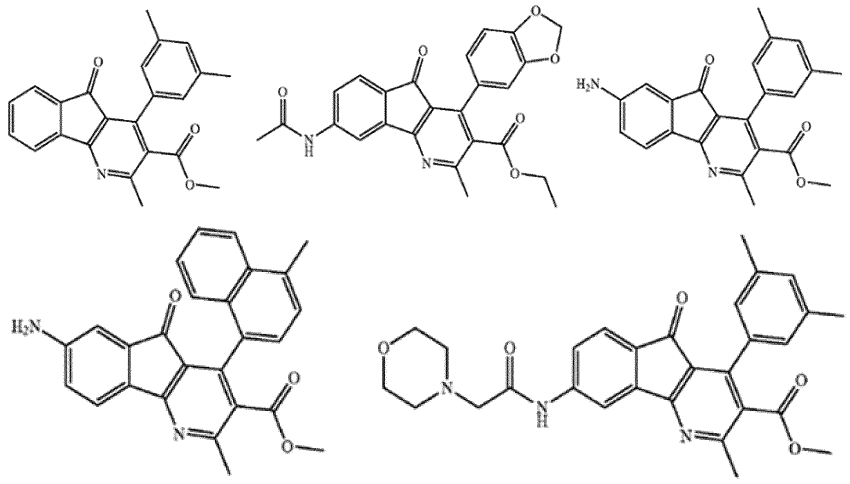
[0199] 및 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르 및 전구약물 형태.

[0200] 대안적 실시양태에서, R_1, R_3 및 R_4는 상기와 같고, R_2는 $NR_{15}R_{16}$이며, 여기서 R_{15} 및 R_{16}은 독립적으로 수소, C_{1-8} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 아릴알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되거나, 또는 R_{15} 및 R_{16}은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기를 형성한다.

[0201] 상기 화합물과 관련하여, "알킬"은 직쇄, 시클릭 및 분지쇄 알킬을 지칭한다. 알킬 기는 1개 이상의 기, 예컨대 할로겐, OH, CN, 메르캅토, 니트로, 아미노, C_1-C_8-알킬, C_1-C_8-알콕실, C_1-C_8-알킬티오, C_1-C_8-알킬-아미노,

디(C_1-C_8-알킬)아미노, (모노-, 디-, 트리- 및 퍼-) 할로-알킬, 포르밀, 카르복시, 알콕시카르보닐, C_1-C_8-알킬-CO-O-, C_1-C_8-알킬-CO-NH-, 카르복스아미드, 히드록삼산, 술폰아미드, 술포닐, 티올, 아릴, 아릴(c_1-c_8)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "생동배체"는 "광범위하게 유사한 생물학적 특성을 생성하는 화학적 및 물리적 특성을 갖는 기 또는 분자"로서 정의된다 (Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M. E. Wolff, ed. Fifth Edition, Vol. 1, 1995, Pg. 785). 본원에 사용된 용어 "아실"은, 단독으로 사용되든지 또는 치환기의 일부로서 사용되든지, 히드록실 기의 제거에 의해 유기 산으로부터 유래된 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 유기 라디칼 (분지쇄 또는 직쇄)을 의미한다. "아릴" 또는 "Ar"은, 단독으로 사용되든지 또는 치환기의 일부로서 사용되든지, 페닐, 1- 또는 2-나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 카르보시클릭 방향족 라디칼이다. 카르보시클릭 방향족 라디칼은 그 위의 1 내지 5개의 수소 원자를 할로겐, OH, CN, 메르캅토, 니트로, 아미노, C_1-C_8-알킬, C_1-C_8-알콕실, C_1-C_8-알킬티오, C_1-C_8-알킬-아미노, 디(C_1-C_8-알킬)아미노, (모노-, 디-, 트리- 및 퍼-) 할로-알킬, 포르밀, 카르복시, 알콕시카르보닐, C_1-C_8-알킬-CO-O-, C_1-C_8-알킬-CO-NH- 또는 카르복스아미드로 독립적으로 대체함으로써 치환될 수 있다. 예시적인 아릴 라디칼은, 예를 들어 페닐, 나프틸, 비페닐, 플루오로페닐, 디플루오로페닐, 벤질, 벤조일옥시페닐, 카르보에톡시페닐, 아세틸페닐, 에톡시페닐, 페녹시페닐, 히드록시페닐, 카르복시페닐, 트리플루오로메틸페닐, 메톡시에틸페닐, 아세트아미도페닐, 톨릴, 크실릴, 디메틸카르바밀페닐 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 1개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 선택되고; 0-2개의 고리 원자가 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자이고; 나머지 고리 원자가 탄소인, 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 시클릭, 완전 불포화 라디칼을 지칭한다. 라디칼은 임의의 고리 원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 및 "헤테로사이클"은, 예를 들어 적어도 1개의 탄소 원자 함유 고리에 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 모노시클릭, 7- 내지 11-원 비시클릭 또는 10- 내지 15-원 트리시클릭 고리계인, 임의로 치환된, 완전 또는 부분 포화 시클릭 기를 지칭한다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 기의 각각의 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 또한 임의로 산화될 수 있다. 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다.

[0202] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



[0203]

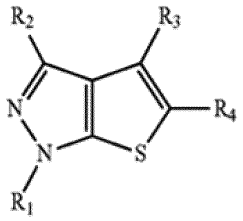
[0204] 상기 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,903,109, US 2004/0082578, WO 2003/088963 및 US 2006/0154949에 기재되어 있다.

[0205] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,958,328, WO 2002/085894 및 US 2003/0212089 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 이들 PDE7 억제제는, R_1이 카르복실산 에스테르 또는 카르복실산 생동배체가 아닌 것을 제외하고는, 상기 기재된 것 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,903,109)과 동일한 화학식을 갖는다. 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,958,328, US 2003/0212089 및 WO 2002/085894에 기재되어 있다.

[0206] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2006/004040, 미국 특허 7,932,250 및 EP-A-1775298 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합

물로부터 선택된다.

[0207] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (6)을 갖는다:



(6)

[0208]

[0209] ((6): 또한 티에노피라졸 유도체로도 지칭됨.)

[0210] 상기 화합물 (6)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0211] R_1은 치환 또는 비치환된 C_{3-8} 알킬 기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기 (예를 들어, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 테트라히드로피라닐)이고;

[0212] R_2는 수소 원자 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬 기 (예를 들어, 메틸)이고;

[0213] R_3은 수소 원자, 치환 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬 기 또는 할로겐 원자이고;

[0214] R_4는 치환 또는 비치환된 아릴 기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기, 또는 기 $CONR_5R_6$ 또는 CO_2R_7이고,

[0215] 여기서 R_5 및 R_6은 서로 동일하거나 상이하고, 수소 원자; 할로겐 원자, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기, 기 NR_7COR_8, COR_8, NR_9R_{10}에 의해 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬 기; 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기; 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기; 치환 또는 비치환된 아릴 기; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기이고, 여기서 고리는 R_5 및 R_6에 결합하는 질소 원자와 함께 형성되고;

[0216] 여기서 R_7은 수소 원자 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬 기이고;

[0217] 여기서 R_8은 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기, 또는 기 OH, OR_7 또는 NR_9R_{10}이고;

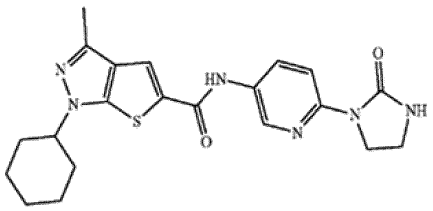
[0218] 여기서 R_9 및 R_{10}은 서로 동일하거나 상이하고, 수소 원자; 치환 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬 기, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기; 치환 또는 비치환된 아실; 기 SO_2R_7, 또는 고리가 R_5 및 R_6에 결합하는 질소 원자와 함께 형성된 것인 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기임;

[0219] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

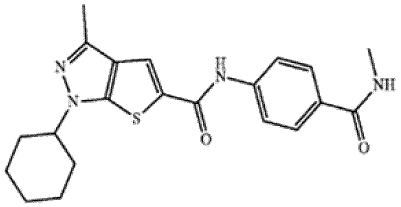
[0220] 상기 화합물과 관련하여, 용어 "시클로알킬 기"는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 의미한다. 용어 "헤테로시클로알킬 기"는 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 헤테로 원자(들), 예컨대 산소, 질소 또는 황 원자(들)를 함유하는 3 내지 7원 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 기일 수 있고, 예는 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 헥사히드로피롤리디닐, 옥타히드로인돌리디닐, 옥타히드로퀴놀리닐, 옥타히드로인돌릴 및 그의 옥소-유도체를 포함할 수 있다. 용어 "아릴 기"는 모노-벤젠 고리 또는 결합 또는 축합 벤젠 고리로 이루어진 방향족 탄화수소 기, 예컨대 페닐, 나프틸, 비페닐 등; 및 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리와 축합된 벤젠 고리로 이루어진 디시클릭 또는 트리시클릭 기, 예컨대 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌, 2,3-디히드로인덴, 인돌린, 쿠마론 등일 수 있다. 용어 "헤테로아릴 기"는 5 내지 7원 모노시클릭 헤테로아릴 기 또는 폴리시클릭 헤테로아릴 기일 수 있고, 1 내지 4개의 헤테로 원자(들), 예컨대 산소, 질소, 황 원자(들)를 갖는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 여기서 폴리시클릭 헤테로아릴 기는 서로 동일하거나 상이한 모노시클릭 헤테로아릴 또는 벤젠 고리에 의해 축합된 고리계를 갖거나; 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 축합된 헤테로아릴 기로 이루어진 폴리시클릭 기이다. 본 발명의 적합한 치환기의 예는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C_1-C_8 알킬 기 (이는 1개 이상의 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 메톡시메틸, 히드록시

메틸, 트리플루오로메틸, C_1-C_3 알콕시 기, 할로겐 원자 및 히드록실 기에 의해 치환될 수 있음); 히드록실 기; 시아노 기; 치환 또는 비치환된 알콕시 기, 예컨대 메톡시, 에톡시 기; C_1-C_6 알킬 기 또는 아실 기에 의해 치환될 수 있는 아미노 기, 예컨대 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 아실아미노 등; 카르복실 기; 치환 또는 비치환된 에스테르 기; 포스페이트 기; 술폰산 기; 치환 또는 비치환된 아릴 기; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기; 포화 또는 불포화 헤테로시클로알킬 기 (이는 치환될 수 있음); 치환 또는 비치환된 카르바모일 기; 치환 또는 비치환된 아미드 기; 치환 또는 비치환된 티오아미드 기; 할로겐 원자; 니트로 기; 치환 또는 비치환된 술폰 기; 치환 또는 비치환된 술포닐아미드 기; 옥소 기; 치환 또는 비치환된 우레아 기; 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알케닐 기, 예컨대 에테닐, 프로페닐, 시클로헥세닐 등을 포함할 수 있다.

[0221] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G 및 6H를 갖는다:



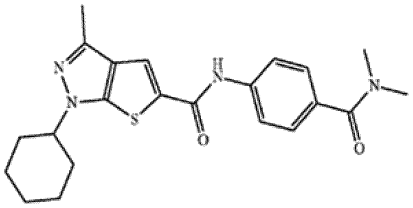
(6A)



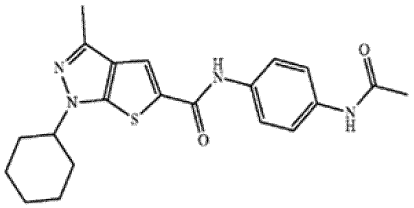
(6B)

CAS: 873540-36-4, CAS: 873537-95-2,

[0222]

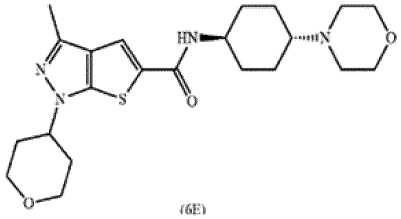


(6C)

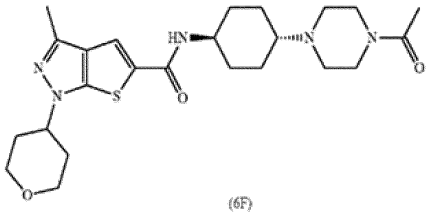


(6D)

CAS: 873538-20-6, CAS: 873538-81-9,

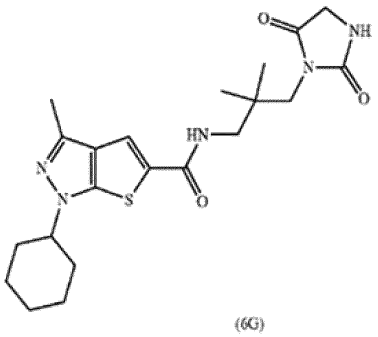


(6E)

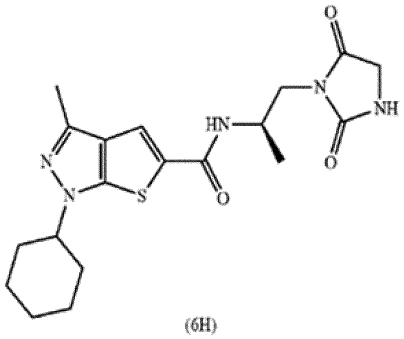


(6F)

CAS: 873541-44-7, CAS: 873541-70-9,



(6G)



(6H)

CAS: 873541-14-1, CAS: 873541-04-9

[0223]

[0224] ((6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H): 또한 3-메틸-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카르복스아미드 유도체로도 지칭됨.)

[0225] ((6E, 6F): 또한 3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카르복스아미드 유도체로도 지칭됨.)

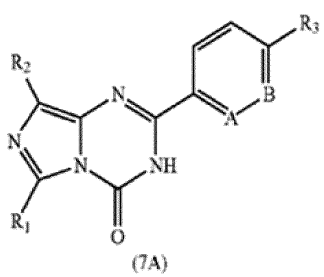
[0226] 상기 화합물 6A 내지 6H의 제조는 EP-A-1775298, 미국 특허 7,932,250 및 WO 2006/004040 및 EP-A-2433943 및 미국 특허 8901315에 기재되어 있다.

[0227] 화학식 6, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G 및 6H는 또한 미국 특허 11,207,275 및 WO 2012/064667, 미국 특허 9,220,715, US 2012/0115849, WO 2013/176877 및 US 2022/0062194에 언급되어 있다. 이들 설명에서, 특히 미국 특허 11,207,275에서, 또한 화학식 6 및 OMS182399 (각각 OMS527)를 참조한다. 또한, JP 6082058, KR 101741853, AU 2010245250, CA 2760786, CN115192711 및 RU 2600869 ((6E) 및 (6F))를 참조한다.

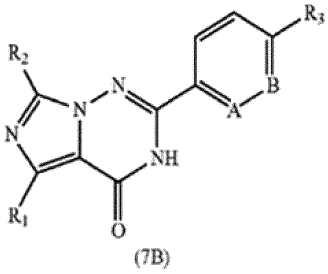
[0228] 화학식 6, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G 및 6H는 또한 미국 특허 9,119,822, 미국 특허 8,637,528 및 WO 2010/129036, 미국 특허 9,119,822 및 US 2019/0183824 및 WO 2008/119057에 언급되어 있다.

[0229] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2004/111053 및 US 2006/0128707 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0230] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (7A) 및 (7B)를 갖는다:



(7A)



(7B)

[0231]

[0232] ((7A), (7B): 또한 이미다조트리아지논 유도체로도 지칭됨.)

[0233] 상기 화합물 7A 및 7B에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0234] A는 N 또는 CR_4이고;

[0235] B는 N 또는 CH이고;

[0236] R_1은 치환 또는 비치환된 C_{3-8} 시클로알킬 기 또는 tert-부틸 기이고;

[0237] R_2는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬 기이고;

[0238] R_3은 수소 원자; 니트로 기; 시아노 기; 할로겐 원자; 헤테로아릴 기; 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 기; 치환 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐 기; 치환 또는 비치환된 포화 또는 불포화 헤테로시클로알킬 기; 기 NR_5R_6, $C(O)R_7$, SO_2R_7, OR_8, NR_8COR_7, $NR_8SO_2R_7$이고;

[0239] R_4는 수소 원자, 또는 비치환되거나 또는 1개 이상의 플루오린 원자(들)에 의해 치환된 C_{1-3} 알콕시 기이고;

[0240] R_5 및 R_6은 서로 동일하거나 상이하고, 수소 원자; 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 기; 치환 또는 비치환된 아실 기; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기이고;

[0241] R_7은 수소 원자; 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 기; 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기; OH; OR_8 또는 NR_5R_6이고;

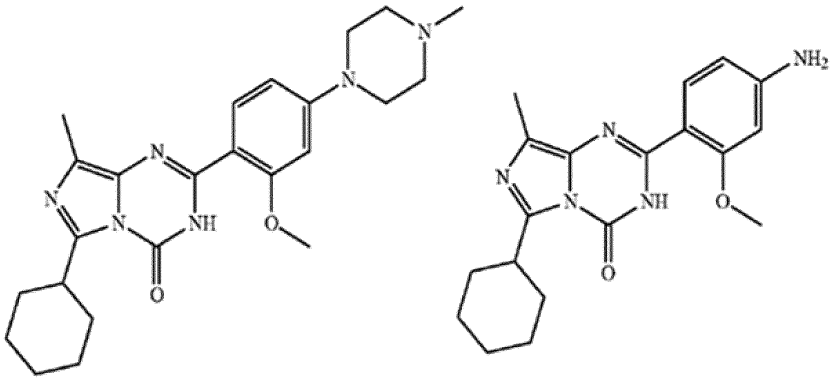
[0242] R_8은 수소 원자, 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬 기; 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기임;

[0243] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

[0244] 상기 화합물과 관련하여, 용어 "C_1-C_6 알킬 기"는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 지칭하고, 용어 "C_2-C_6 알케닐 기"는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기를 지칭한다.

용어 "시클로알킬 기"는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 지칭한다. 용어 "헤테로시클로알킬 기"는 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 헤테로 원자(들), 예컨대 산소, 질소 또는 황 원자(들)를 함유하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 기이고, 예는 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 아제티디닐 및 호모피페라지닐을 포함할 수 있다. 용어 "헤테로아릴 기"는 2 내지 8개의 탄소 원자 및 동일하거나 상이한 1 내지 4개의 헤테로 원자(들), 예컨대 산소, 질소 또는 황 원자(들)를 함유하는 5 내지 7원 모노시클릭 또는 그의 폴리시클릭 기이다. 예는 피롤, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐 및 피리미디닐을 포함한다. "할로겐 원자"는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 포함한다. "치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 기", "치환 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬 기", "치환 또는 비치환된 알케닐 기", "치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 기" 및 "치환 또는 비치환된 아실 기"의 적합한 치환기의 예는 직쇄 또는 분지쇄 또는 치환 또는 비치환된 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸; 히드록실 기; 시아노 기; 알콕시 기, 예컨대 메톡시 및 에톡시; 치환 또는 비치환된 아미노 기, 예컨대 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노 및 디메틸아미노; 치환 또는 비치환된 아실 기, 예컨대 아세틸 및 프로피오닐; 치환 또는 비치환된 아릴 기; 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 기; 포화 또는 불포화 헤테로시클로알킬 기 (이는 치환 또는 비치환됨); 치환 또는 비치환된 카르바모일 기; 치환 또는 비치환된 아미드 기; 할로겐 원자; 니트로 기; 치환 또는 비치환된 술폰 기; 옥소 기; 우레아 기; 직쇄 또는 분지쇄 또는 시클릭 알케닐 기 (이는 치환 또는 비치환됨), 예컨대 에테닐, 프로페닐 및 시클로헥세닐을 포함한다.

[0245] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

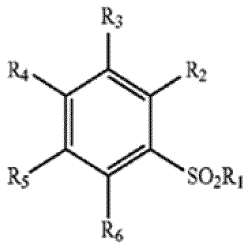


[0246]

[0247] 상기 화합물의 제조는 US 2006/0128707 및 WO 2004/111053에 기재되어 있다.

[0248] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,617,357, US 2002/0156064 및 문헌 [Molecular Pharmacology 66:1679-1689, 2004] (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0249] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (8)을 갖는다:



(8)

[0250]

[0251] ((8): 또한 벤젠술폰아미드 유도체로도 지칭됨.)

[0252] 상기 화학식 (8)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0253] R_1은 NR_aR_b이고, 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 탄소로 구성되거나 또는 탄소 및 O, N 또는 S로부터 선택된 1개 이상의 추가의 헤테로원자로 구성된 5 내지 7원 고리를 나타내고;

[0254] R_2는 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-3} 알킬-Ar, C_{1-3} 알킬-C_{3-6} 시클로알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-4} 알케닐-Ar 또는 C_{2-4} 알케닐-C_{3-6} 시클로알킬이고, 여기서 Ar은 치환 또는 비치환된 페닐이고;

[0255] R_3은 NO_2, 할로, CN, $C(O)OR_7$, COR_1 또는 NR_aR_b이고, 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0256] R_4는 H, OC_{1-6} 알킬, 할로, $C(O)NR_aR_b$, $C(O)OR_7$, C_{1-8} 알킬, $OCHF_2$, CH_2OR_8, OC_{1-3} 알킬-Ar 또는 $CH_2NHC(O)CH_3$이고;

[0257] R_5는 H, 할로 또는 알킬이고;

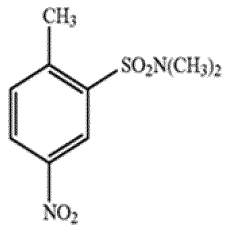
[0258] R_6은 C_{1-8} 알킬, OC_{1-4} 알킬 또는 할로이고;

[0259] R_7은 수소 또는 에스테르 또는 아미드-형성 기이고;

[0260] R_8은 수소 또는 C_{1-6} 알킬임;

[0261] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

[0262] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 8A를 갖는다:



(8A)

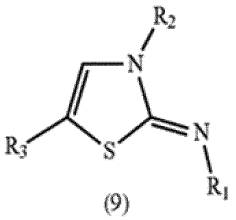
[0263]

[0264] CAS: 433695-36-4.

[0265] 상기 화합물 8A의 제조는 미국 특허 번호 6,617,357, US 2002/0156064 및 문헌 [Molecular Pharmacology 66:1679-1689, 2004]에 기재되어 있다.

[0266] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,852,720, EP-A-1348433 및 WO 2003/082277 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0267] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (9)를 갖는다:



(9)

[0268]

[0269] ((9): 또한 티아졸-2-일-이민 유도체로도 지칭됨.)

[0270] 상기 화학식 (9)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0271] R_1은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고, 이들 기는 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로, 시아노, 옥소, NR_4R_5, CO_2R_4, $CONR_4R_5$, OR_4, $S(O)_nR_4$, $S(O)_nNR_4R_5$, 테트라졸릴 및 (C_1-C_6) 알킬 (이는 OR_4, NR_4R_5 및 CO_2R_4로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n은

0 내지 2의 정수 (경계값 포함)이고, R_4 및 R_5는 동일하거나 상이하고, 서로 독립적으로 수소 원자 또는 화학식 X_1-R_a의 기이고, 여기서 X_1은 단일 결합 또는 (C_1-C_6) 알킬렌 기이고, R_a는 (C_1-C_6) 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고,

[0272] R_2는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 아릴 및 시클로알킬로부터 선택된 기이고,

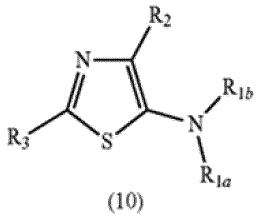
[0273] R_3은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고, 이들 기는 할로겐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 옥소, (C_1-C_6) 알킬, OR_6, NR_6R_7, COR_6, CO_2R_6, CONHOH, $CONR_6R_7$, $S(O)_mR_6$, $S(O)_mNR_6R_7$, NR_6COR_7, $NR_6SO_2R_7$, $N(SO_2R_7)_2$, $NR_6CONR_7R_8$, $C(=NCN)NR_6R_7$, $NR_8C(=NCN)NR_6R_7$ 및 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환된 테트라졸릴로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 m은 0 내지 2의 정수 (경계값 포함)이고, R_6 및 R_7은 동일하거나 상이하고, 서로 독립적으로 수소 원자 또는 화학식 X_2-R_b의 기이고, 여기서 X_2는 단일 결합 또는 (C_1-C_6) 알킬렌 기이고, R_b는 (C_1-C_6) 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고, 이들 기는 히드록시, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 아미노, 모노(C_1-C_6) 알킬아미노, 디(C_1-C_6) 알킬아미노 (각각의 알킬 아미노는 서로 독립적으로 동일하거나 상이함), 카르복시, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐 및 벤질로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환되고, R_8은 수소 원자 또는 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타냄;

[0274] 그의 라세미 형태, 그의 이성질체, 그의 N-옥시드 또는 그의 제약상 허용되는 산 또는 염기 염.

[0275] 상기 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,852,720, EP-A-1348433 및 WO 2003/082277에 기재되어 있다.

[0276] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,753,340, US 2003/0191167, EP-A-1348701 및 WO 2003/082839 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0277] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (10)을 갖는다:



(10)

[0278]

[0279] ((10): 또한 (4,2-이치환된-티아졸-5-일)아민 유도체로도 지칭됨.)

[0280] 상기 화학식 (10)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0281] R_{1a}는 수소, (C_1-C_6) 알킬 및 아릴(C_1-C_6) 알킬로부터 선택된 기이고,

[0282] R_{1b}는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고, 이들 기는 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로, 시아노, 옥소, NR_4R_5, CO_2R_4, $CONR_4R_5$, OR_4, $S(O)_nR_4$, $S(O)_nNR_4R_5$, 테트라졸릴 및 (C_1-C_6) 알킬 (이는 OR_4, NR_4R_5 및 CO_2R_4로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n은 0 내지 2의 정수 (경계값 포함)이고, R_4 및 R_5는 동일하거나 상이하고, 서로 독립적으로 수소 원자 또는 화학식 X_1-R_a의 기이고, 여기서 X_1은 단일 결합 또는 (C_1-C_6) 알킬렌 기이고, R_a는 (C_1-C_6) 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고,

[0283] R_2는 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 아릴 및 시클로알킬로부터 선택된 기이고,

[0284] R_3은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고, 이들 기는 할로겐, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 옥소, (C_1-C_6) 알킬, OR_6, NR_6R_7, COR_6, CO_2R_6, CONHOH, $CONR_6R_7$, $S(O)_mR_6$, $S(O)_mNR_6R_7$,

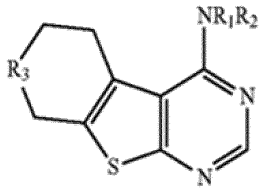
NR_6COR_7, $NR_6SO_2R_7$, $N(SO_2R_7)_2$, $NR_6CONR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_6R_7$, $NR_8C(=N-CN)NR_6R_7$ 및 (C_1-C_4) 알킬로 임의로 치환된 테트라졸릴로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 m은 0 내지 2의 정수 (경계값 포함)이고, R_6 및 R_7은 동일하거나 상이하고, 서로 독립적으로 수소 원자 또는 화학식 X_2R_b의 기이고, 여기서 X_2는 단일 결합 또는 (C_1-C_6) 알킬렌 기이고, R_b는 (C_1-C_6) 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 기이고, 이들 기는 히드록시, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, 아미노, 모노(C_1-C_6) 알킬아미노, 디(C_1-C_6) 알킬아미노 (각각의 알킬 아미노는 서로 독립적으로 동일하거나 상이함), 카르복시, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐 및 벤질로부터 서로 독립적으로 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환되고, R_8은 수소 원자 또는 (C_1-C_6) 알킬 기임;

[0285] 또는 그의 라세미 형태, 그의 이성질체, 그의 N-옥시드 또는 그의 제약상 허용되는 산 또는 염기 염.

[0286] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,753,340, US 2003/0191167, EP-A-1348701 및 WO 2003/082839에 기재되어 있다.

[0287] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,849,638, US 20030119829 및 WO 2002/088138 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0288] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (11)을 갖는다:



(11)

[0289]

[0290] ((11): 또한 아민-치환된 티오페노[2,3-d]피리미딘 유도체로도 지칭됨.)

[0291] 상기 화학식 (11)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0292] R_1 및 R_2는 독립적으로 수소, 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 완전 포화 헤테로사이클, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1, 2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_4-R_5 또는 R_1 및 R_2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, NH, NR_8, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5-7원 포화 고리를 형성하거나, 또는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5-7원 불포화 고리를 형성하고,

[0293] 여기서 상기 포화 또는 불포화 고리는 OH, 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 완전 포화 헤테로사이클, 할로겐, 1-2개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시 및 R_9-R_{10}으로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 치환기로 치환될 수 있거나; 또는

[0294] R_1 및 R_2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 8-10원 비시클릭 포화 고리를 형성하고;

[0295] R_3은 NH, S, $S(=O)_2$ 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0296] R_4는 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, C(=C), $S(=O)_2$ 및 C(=O)O로부터 선택되고;

[0297] R_5는 수소, OH, 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, 1-8개 탄소 원자의 알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 6-12개 탄소 원자의 아릴 및 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 및 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 완전 포화 헤테로사이클 및 NR_6R_7로부터 선택되고,

[0298] R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 1-8개의 탄소 원자의 알킬, 2-8개의 탄소 원자의 알케닐 및 2-8개의 탄소 원자의 알키닐로부터 선택되거나, 또는 R_6 및 R_7은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, N, S 및 O로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5-7원 불포화 고리를 형성하거나 또는 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5-7원 포화 고리를 형성하고;

[0299] R_8은 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, R_{11}-R_{12}, 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 완전 포화 헤테로사이클, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0300] R_9는 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐 및 2-8개 탄소 원자의 알키닐로부터 선택되고,

[0301] R_{10}은 OH, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 및 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0302] R_{11}은 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐 및 2-8개 탄소 원자의 알키닐로부터 선택되고;

[0303] R_{12}는 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 완전 포화 헤테로사이클, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐

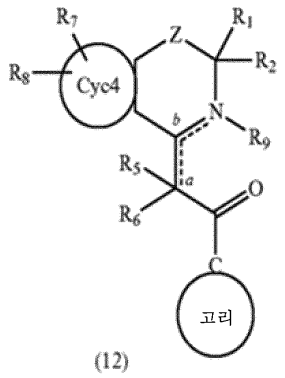
원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 및 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음)로부터 선택됨;

[0304] 및 그의 제약상 허용되는 염.

[0305] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,849,638, US 2003/0119829 및 WO 2002/088138에 기재되어 있다.

[0306] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2005222138 및 WO 2003/064389 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0307] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (12)를 갖는다:

[0308] 

(12)

[0309] ((12): 또한 질소-함유 비시클릭 화합물 유도체로도 지칭됨.)

[0310] 상기 화학식 (12)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0311] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 (1) 수소 원자 또는 (2) C_{1-8} 알킬이거나 또는

[0312] R_1 및 R_2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 Cyc1을 형성할 수 있고,

[0313] 여기서 R_1 및 R_2는 동시에 수소 원자를 나타내지는 않고;

[0314] Z는 (1) CR_3R_4, (2) O, (3) S 또는 (4) 결합이고;

[0315] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, (2) C_{1-8} 알킬, (3) C_{1-8} 알콕시 또는 (4) 히드록시이거나 또는

[0316] R_3 및 R_4는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 Cyc1 또는 C(O)를 형성할 수 있고;

[0317] R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 (1) 수소 원자 또는 (2) C_{1-8} 알킬이거나 또는

[0318] R_5 및 R_6은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 Cyc1을 형성할 수 있고;

[0319] R_1 및 R_2, R_3 및 R_4, R_5 및 R_6에 의해 나타내어지는 Cyc1은 각각 독립적으로 (1) C_{3-10} 시클로알킬 또는 (2) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 3-10원 모노시클릭 헤테로-고리이고, Cyc1은 R_{10}으로 치환될 수 있고;

[0320] R_{10}은 (1) C_{1-8} 알킬, (2) C_{1-8} 알콕시, (3) 히드록시, (4) $COOR_{11}$, (5) 옥소, (6)SO_2R_{12} 또는 (7) COR_{13}이고;

[0321] R_{11}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0322] R_{12} 및 R_{13}은 (1) C_{1-8} 알킬 또는 (2) C_{1-8} 알킬로 치환될 수 있는 페닐이고;

[0323] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, (2) C_{1-8} 알킬, (3) C_{1-8} 알콕시, (4) 히드록시, (5) 시아노, (6) 할로겐 원자, (7) $COOR_{14}$, (8) $CONR_{15}R_{16}$, (9) Cyc2, (10) C_{2-8} 알케닐, (11) C_{2-8} 알키닐, (12) $NR_{51}R_{52}$, (13) 니트로, (14) 포르밀, (15) C_{2-8} 아실, (16) 히드록시로 치환된 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, Cyc2, $NR_{51}R_{52}$ 또는 NR_{53}-Cyc2, (17) $NR_{54}COR_{55}$, (18) $NR_{56}SO_2R_{57}$, (19) $SO_2NR_{58}R_{59}$, (20) $COOR_{14}$로 치환된 C_{2-8} 알케닐, (21) CH=N-OH, (22) C_{1-8} 알킬렌-NR_{60}-(C_{1-8} 알킬렌)-R_{61}, (23) C_{1-8} 알킬티오, (24) 1-3개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-8} 알킬, (25) 1-3개의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-8} 알콕시, (26) Cyc2로 치환된 C_{1-8} 알콕시, (27) O-Cyc2, (28) OSO_2R_{65} 또는 (29) CH=N-OR_{137}이고;

[0324] R_{14}는 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0325] R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0326] R_{51} 및 R_{52}, R_{58} 및 R_{59}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0327] R_{53}, R_{54}, R_{56} 및 R_{60}은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

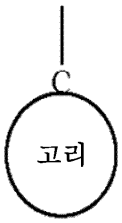
[0328] R_{55}는 수소 원자, C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고; R_{57}은 C_{1-8} 알킬이고;

[0329] R_{61}은 $NR_{62}R_{63}$ 또는 히드록시이고;

[0330] R_{62} 및 R_{63}은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0331] R_{65}는 C_{1-8} 알킬이고;

[0332] R_{137}은 C_{1-8} 알킬이고;

[0333] 

[0334] (이하, 이는 고리로서 약칭됨)는 Cyc2이고, 여기서 카르보닐에 부착되는 기는 탄소이고;

[0335] 고리에 의해 나타내어지는 R_7, R_8 및 Cyc2는 각각 독립적으로 (1) C_{3-15} 모노-, 비- 또는 트리-시클릭 (융합 또는 스피로)카르보고리 또는 (2) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 3-15원 모노-, 비- 또는 트리-시클릭 (융합 또는 스피로)헤테로고리이고;

[0336] Cyc2는 1-5개의 R_{17} 또는 $R_{17'}$로 치환될 수 있고;

[0337] R_{17}은 (1) C_{1-8} 알킬, (2) C_{2-8} 알케닐, (3) C_{2-8} 알키닐, (4) C_{1-8} 알콕시, (5) C_{1-8} 알킬티오, (6) 히드록시, (7) 할로겐 원자, (8) 니트로, (9) 옥소, (10) 카르복시, (11) 포르밀, (12) 시아노, (13) $NR_{18}R_{19}$, (14) 1-5개의 R_{20}으로 치환될 수 있는 페닐, 페녹시 또는 페닐티오, (15) 1-5개의 R_{21}로 치환될 수 있는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{1-8} 알콕시 또는 C_{1-8} 알킬티오, (16) $OCOR_{22}$, (17) $CONR_{23}R_{24}$, (18) $SO_2NR_{25}R_{26}$, (19) $COOR_{27}$, (20) $COCOOR_{28}$, (21) COR_{29}, (22) $COCOR_{30}$, (23) $NR_{31}COR_{32}$, (24) SO_2R_{33}, (25) $NR_{34}SO_2R_3$-5 또는 (26) SOR_{64}이고;

[0338] R_{18} 및 R_{19}, R_{31} 및 R_{34}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0339] R_{20} 및 R_{21}은 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 히드록시, 할로겐 원자, 니트로 또는 $COOR_{36}$이고;

[0340] R_{22} 및 R_{64}는 각각 독립적으로 C_{1-8} 알킬이고; R_{23}, R_{24}, R_{25} 및 R_{26}은 각각 독립적으로 수소 원자, C_{1-8} 알킬 또는

페닐이고;

[0341] R_{27}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{32}, R_{33} 및 R_{35}는 (1) C_{1-8} 알킬, (2) C_{2-8} 알케닐, (3) 1-5개의 R_{37}로 치환된 C_{1-8} 알킬, (4) 디페닐메틸, (5) 트리페닐메틸, (6) Cyc3, (7) Cyc3으로 치환된 C_{1-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알케닐, (8) O-Cyc3, S-Cyc3 또는 SO_2-Cyc3으로 치환된 C_{1-8} 알킬이고;

[0342] R_{36}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0343] R_{37}은 C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 알킬티오, 벤질옥시, 할로겐 원자, 니트로 또는 $COOR_{38}$이고;

[0344] R_{38}은 수소 원자, C_{1-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알케닐이고;

[0345] Cyc3은 (1) C_{3-15} 모노-, 비- 또는 트리-시클릭 (융합 또는 스피로)카르보고리 또는 (2) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 3-15원 모노-, 비- 또는 트리-시클릭 (융합 또는 스피로)헤테로고리이고;

[0346] Cyc3은 1-5개의 R_{39}로 치환될 수 있고;

[0347] R_{39}는 (1) C_{1-8} 알킬, (2) C_{2-8} 알케닐, (3) C_{2-8} 알키닐, (4) C_{1-8} 알콕시, (5) C_{1-8} 알킬티오, (6) 히드록시, (7) 할로겐 원자, (8) 니트로, (9) 옥소, (10) 시아노, (11) 벤질, (12) 벤질옥시, (13) 1-5개의 R_{40}으로 치환된 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시 또는 C_{1-8} 알킬티오, (14) 1-5개의 R_{41}로 치환될 수 있는 페닐, 페녹시, 페닐티오, 페닐술포닐 또는 벤조일, (15) $OCOR_{42}$, (16) SO_2R_{43}, (17) $NR_{44}COR_{45}$, (18) $SO_2NR_{46}R_{47}$, (19) $COOR_{48}$ 또는 (20) $NR_{49}R_{50}$이고;

[0348] R_{40}은 할로겐 원자이고;

[0349] R_{41}은 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 할로겐 원자 또는 니트로이고;

[0350] R_{42}, R_{43} 및 R_{45}는 C_{1-8} 알킬이고;

[0351] R_{44} 및 R_{48}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0352] R_{46} 및 R_{47}, R_{49} 및 R_{50}은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0353] R_{17}은 (1) SH, (2) $NR_{66}CHO$, (3) Cyc5, (4) Cyc5로 치환된 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐, (5) CO-(NH-아미노산 잔기-CO)$_n$-OH, (6) $NR_{67}CONR_{68}R_{69}$, (7) $CONR_{70}NR_{71}R_{72}$, (8) $CONR_{73}OR_{74}$, (9) $CONR_{75}COR_{76}$, (10) $C(S)NR_{77}R_{78}$, (11) $CONR_{79}C(S)COOR_{80}$, (12) $NR_{81}COCOOR_{82}$, (13) $NR_{83}COOR_{84}$, (14) $CONR_{85}C(S)R_{86}$, (15) $OCOR_{87}$, (16) SOR_{88}, (17) $CONR_{89}R_{90}$, (18) $SO_2NR_{91}R_{92}$, (19) $COOR_{93}$, (20) $COCOOR_{94}$, (21) COR_{95}, (22) $COCOR_{96}$, (23) $NR_{97}COR_{98}$, (24) SO_2R_{99}, (25) $NR_{100}SO_2R_{101}$ 또는 (26) $NR_{102}R_{103}$이고;

[0354] n은 1 또는 2의 정수이고;

[0355] R_{66}, R_{73}, R_{75}, R_{77}, R_{79}, R_{81}, R_{83}, R_{85}, R_{97}, R_{100} 및 R_{102}는 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0356] R_{67} 및 R_{68}, R_{70} 및 R_{71}은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0357] R_{89} 및 R_{91}은 (1) 수소 원자, (2) C_{1-8} 알킬, (3) 페닐 또는 (4) 시아노로 치환된 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고; R_{103}은 Cyc6이고;

[0358] R_{69}, R_{72}, R_{74}, R_{76}, R_{78}, R_{80}, R_{82}, R_{84}, R_{86}, R_{87}, R_{88}, R_{90} 및 R_{92}는 (1) 수소 원자, (2) C_{1-8} 알킬, (3) C_{2-8} 알케닐, (4) C_{2-8} 알키닐, (5) 1-5개의 R_{104}로 치환된 C_{1-8} 알킬, (6) 디페닐메틸, (7) 트리페닐메틸, (8) Cyc6, (9) Cyc6으로 치환된 C_{1-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알케닐 또는 (10) O-Cyc6, S-Cyc6 또는 SO_2-Cyc6으로 치환된 C_{1-8} 알킬이고;

[0359] R_{104}는 (1) C_{1-8} 알콕시, (2) C_{1-8} 알킬티오, (3) 벤질옥시, (4) 할로겐 원자, (5) 니트로, (6) $COOR_{105}$, (7) 시아

노, (8) $NR_{106}R_{107}$, (9) $N_{108}COR_{109}$, (10) 히드록시, (11) SH, (12) SO_3H, (13) S(O)OH, (14) OSO_3H, (15) C_{2-8} 알케닐옥시, (16) C_{2-8} 알키닐옥시, (17) COR_{110}, (18) SO_2R_{111} 또는 (19) 히드록시로 치환된 C_{1-8} 알콕시 또는 C_{1-8} 알킬티오이고;

[0360] R_{105}는 수소 원자, C_{1-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알케닐이고;

[0361] R_{106} 및 R_{107}은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0362] R_{108}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0363] R_{109} 및 R_{111}은 C_{1-8} 알킬이고;

[0364] R_{110}은 C_{1-8} 알킬 또는 할로겐 원자이고;

[0365] R_{93}, R_{94}, R_{95}, R_{96}, R_{98}, R_{99} 및 R_{101}은 (1) C_{2-8} 알키닐, (2) 1 내지 4개의 R_{29}로 치환될 수 있는 R_{128}로 치환된 C_{1-8} 알킬, (3) Cyc8, (4) Cyc8로 치환된 C_{1-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알케닐 또는 (5) O-Cyc8, S-Cyc8 또는 SO_2-Cyc8로 치환된 C_{1-8} 알킬이고; R_{128}은 (1) 시아노, (2) $NR_{106}R_{107}$, (3) $NR_{108}COR_{109}$, (4) 히드록시, (5) SH, (6) SO_3H, (7) S(O)OH, (8) OSO_3H, (9) C_{2-8} 알케닐옥시, (10) C_{2-8} 알키닐옥시, (11) COR_{110}, (12) SO_2R_{111} 또는 (13) 히드록시로 치환된 C_{1-8} 알콕시 또는 C_{1-8} 알킬티오이고;

[0366] R_{129}는 R_{104}와 동일한 의미를 갖고;

[0367] Cyc5 및 Cyc6은 1-5개의 R_{112}로 치환될 수 있고;

[0368] R_{112}는 (1) C_{1-8} 알킬, (2) C_{2-8} 알케닐, (3) C_{2-8} 알키닐, (4) C_{1-8} 알콕시, (5) C_{1-8} 알킬티오, (6) 히드록시, (7) 할로겐 원자, (8) 니트로, (9) 옥소, (10) 시아노, (11) 벤질, (12) 벤질옥시, (13) 1-5개의 R_{113}으로 치환된 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시 또는 C_{1-8} 알킬티오, (14) 1-5개의 R_{114}로 치환될 수 있는 페닐, 페녹시, 페닐티오 또는 벤조일, (15) COR_{115}, (16) SO_2R_{116}, (17) $NR_{117}COR_{118}$, (18) $SO_2NR_{119}R_{120}$, (19) $COOR_{121}$, (20) $NR_{122}R_{123}$, (21) COR_{124}, (22) $CONR_{125}R_{126}$, (23) SH, (24) 히드록시 또는 NR_{127}-벤조일로 치환된 C_{1-8} 알킬 또는 (25) Cyc7이고;

[0369] R_{113}은 할로겐 원자이고;

[0370] R_{114}는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 할로겐 원자 또는 니트로이고;

[0371] R_{115}, R_{116} 및 R_{118}은 C_{1-8} 알킬이고;

[0372] R_{117}, R_{121}, R_{124} 및 R_{127}은 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0373] R_{119} 및 R_{120}, R_{122} 및 R_{123}, R_{125} 및 R_{126}은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0374] Cyc7은 (1) C_{1-8} 알킬, (2) C_{1-8} 알콕시, (3) 할로겐 원자 또는 (4) 니트로로부터 선택된 1-5개의 기로 치환될 수 있고;

[0375] Cyc8은 R_{130}으로 치환될 수 있고, 추가로 1-4개의 R_{131}로 치환될 수 있고;

[0376] R_{130}은 (1) COR_{124}, (2) $CONR_{125}R_{126}$, (3) SH, (4) 히드록시 또는 NR_{127}-벤조일로 치환된 C_{1-8} 알킬 또는 (5) Cyc7이고;

[0377] R_{131}은 R_{112}와 동일한 의미를 갖고;

[0378] Cyc5, Cyc6, Cyc7 및 Cyc8은 (1) C_{3-15} 모노-, 비- 또는 트리-시클릭 (융합 또는 스피로)카르보고리 또는 (2) 1-4개의 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 3-15원 모노-, 비- 또는 트리-시클릭 (융합 또는 스피로)헤테로고리이고;

[0379] 여기서 R_{17}이 Cyc5인 경우에, Cyc5는 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 히드록시, 할로겐 원자, 니트로, COOH 또는 COO(C_{1-8} 알킬)로부터 선택된 1-5개로 치환될 수 있는 페닐이 아니고;

[0380] 여기서 Cyc7은 페닐이 아니고;

[0381] Cyc4는 (1) C_{5-7} 모노시클릭 카르보고리 또는 (2) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 5-7원 모노시클릭 헤테로고리이고; (이하 파선 a로 약칭됨) 및 (이하 파선 b로 약칭됨)는 (1) 결합 또는 (2) 이중 결합이고;

[0382] R_9는 (1) 부재하거나 또는 (2) 수소 원자이고;

[0383] 여기서

[0384] (1) 파선 a가 결합인 경우에, 파선 b는 이중 결합이고, R_9는 부재하고,

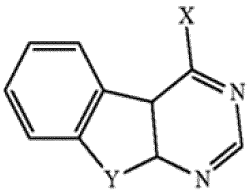
[0385] (2) 파선 a가 이중 결합인 경우에, 파선 b는 결합이고, R_9는 수소 원자이고, R_6은 부재하고,

[0386] (3) 2-(3,3-디메틸-3,4-디히드로-(2H)-이소퀴놀린-1-일리덴)-1-페닐에탄-1-온 또는 그의 약리학상 허용되는 염은 제외된다.

[0387] 이들 화합물의 제조는 US 2005/222138 및 WO 2003/064389에 기재되어 있다.

[0388] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2003/057149 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0389] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (13)을 갖는다:

[0390] 

(13)

[0391] ((13): 또한 4-치환된 융합된 헤테로피리미딘 및 융합된 헤테로-4-피리미돈 유도체로도 지칭됨.)

[0392] 상기 화학식 (13)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0393] (1) X는 할로겐 및 NR_1R_2로부터 선택되고,

[0394] (2) Y는 NR_3, S 및 O로부터 선택되고, 단 X가 C_1인 경우에 Y는 S가 아니고,

[0395] (3) R_1 및 R_2는 독립적으로 수소, 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 5-9개 탄소 원자의 폴리시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로시클로알킬, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음)로부터 선택되고, R_4R_5 또는 R_1 및 R_2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, NH, NR_6, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-7원 모노시클릭 포화 고리를 형성하거나, 또는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, NH, NR_6, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유

하는 6-10원 융합된 폴리시클릭 포화 고리를 형성하거나, 또는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-7원 불포화 고리를 형성하고, 여기서 상기 모노시클릭 포화 고리, 폴리시클릭 포화 고리 또는 불포화 고리는 OH, 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로시클로알킬, 할로겐, 1-2개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시 및 R_7R_8로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 치환기로 치환될 수 있고,

[0396] (4) R_3은 수소, 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 및 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음)로부터 선택되고,

[0397] (5) R_4는 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, C(=O), $S(=O)_2$ 및 C(=O)O로부터 선택되고,

[0398] (6) R_5는 수소, OH, 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐, 2-8개 탄소 원자의 알키닐, 1-8개 탄소 원자의 알콕시, 1-8개 탄소 원자의 티옥시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 3-7개 탄소 원자의 시클로알킬, 2-6개 탄소 원자 및 NH, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로시클로알킬 및 NR_9R_{10}으로부터 선택되고,

[0399] (7) R_6 및 R_7은 독립적으로 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐 및 2-8개 탄소 원자의 알키닐로부터 선택되고,

[0400] (8) R_8은 OH, 6-12개 탄소 원자의 아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알콕시, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음), 및 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴 (이는 1-6개 탄소 원자의 알킬, 2-6개 탄소 원자의 알케닐, 2-6개 탄소 원자의 알키닐, 1-6개 탄소 원자의 알콕시, 할로겐, 1-6개 탄소 원자 및 퍼할로 수준까지의 개수의 할로겐 원자의 할로알킬, 6-12개 탄소 원자의 아릴 또는 4-11개 탄소 원자 및 N, S 및 O로부터 선택된 1-2개 헤테로원자의 헤테로아릴로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0401] (9) R_9 및 R_{10}은 독립적으로 수소, 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐 및 2-8개 탄소 원자의 알키닐로부터 선택되거나, 또는 R_9 및 R_{10}은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, N, S 및 O로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5-7원 불포화 고리를 형성하거나 또는 NH, NR_{11}, S 및 O로부터 선택된 1-2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5-7원 포화 고리를 형성하고;

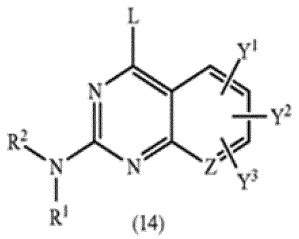
[0402] (10) R_1은 1-8개 탄소 원자의 알킬, 2-8개 탄소 원자의 알케닐 및 2-8개 탄소 원자의 알키닐로부터 선택됨, 및 그의 제약상 허용되는 염.

[0403] 이들 화합물의 제조는 WO 2003/057149에 기재되어 있다.

[0404] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2003/0092721, 미국 특허 번호 7,022,849,

WO 2002/102315 및 US 2006/116516, 미국 특허 번호 7,601,836 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0405] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (14)를 갖는다:



(14)

[0406]

[0407] ((14): 또한 2-아민-치환된 퀴나졸린 및 피리도[2,3-d]피리미딘 유도체로도 지칭됨.)

[0408] 상기 화학식 (14)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0409] R^1은 H 또는 알킬이고;

[0410] R^2는 (a) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 (이들 중 어느 하나는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음); 또는 (b) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 고리에 융합된 아릴 (여기서 조합된 고리계는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음)이고;

[0411] L은 (a) OR_4, $C(O)R_4$, $C(O)OR_4$, SR_4, NR_3R_4, $C(O)NR_3R_4$, $NR_3SO_2R_{4b}$, 할로겐, 니트로 또는 할로알킬; 또는 (b) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 또는 시클로알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 및/또는 T3a로 임의로 치환될 수 있고;

[0412] Y^1, Y^2 및 Y^3은 독립적으로 (a) 수소, 할로 또는 $-OR_{4a}$; 또는 (b) 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1b, T2b 및/또는 T3b로 임의로 치환될 수 있고;

[0413] R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴) 알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴) 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬) 알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로) 알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 및/또는 T3a로 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0414] R_3 및 R_4는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 및/또는 T3a로 임의로 치환된 4- 내지 8-원 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고;

[0415] R_{4a}는 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, (아릴) 알킬, (헤테로아릴) 알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로) 알킬, 시클로알킬 또는 (시클로알킬) 알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1b, T2b 및/또는 T3b로 임의로 치환될 수 있고;

[0416] R_{4b}는 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴) 알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴) 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬) 알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로) 알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 및/또는 T3a로 임의로 치환될 수 있고;

[0417] Z는 N 또는 CH이고;

[0418] T1-1b, T2-2b 및 T3-3b는 각각 독립적으로 하기이고;

[0419] (1) 수소 또는 T6 (여기서 T6은 (i) 알킬, (히드록시)알킬, (알콕시)알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐)알킬, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, 헤테로아릴 또는 (헤테로아릴)알킬; (ii) 그 자체가 동일하거나 상이한 기 (i) 중 1개 이상에 의해 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하기 T1-1b, T2-2b 및 T3-3b의 정의의 기 (2) 내지 (13) 중 1개 이상에 의해 독립적으로 치환된 기 (i) 또는 (ii)임);

[0420] (2) -OH 또는 -OT6;

[0421] (3) -SH 또는 -ST6;

[0422] (4) $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT6$ 또는 $-O-C(O)T6$ (여기서 t는 1 또는 2임);

[0423] (5) $-SO_3H$, $-S(O)_tT6$ 또는 $S(O)_tN(T9)T6$;

[0424] (6) 할로;

[0425] (7) 시아노;

[0426] (8) 니트로;

[0427] (9) -T4-NT7T8;

[0428] (10) -T4-N(T9)-T5-NT7T8;

[0429] (11) -T4-N(T10)-T5-T6;

[0430] (12) -T4-N(T10)-T5-H; 및

[0431] (13) 옥소;

[0432] T4 및 T5는 각각 독립적으로 단일 결합, $T11S(O)_tT12-$, T11C(O)T12-, T11C(S)T12, T11OT12, T11ST12, T11OC(O)T12, T11C(O)OT12, T11C(=NT9a)T12 또는 T11C(O)C(O)T12이고;

[0433] T7, T8, T9, T9a 및 T10은

[0434] (1) 각각 독립적으로 수소 또는 T6의 정의에 제공된 기이거나 또는

[0435] (2) T7 및 T8은 함께 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1b, T2-2b 및 T3-3b의 설명에 열거된 1개 이상의 기로 치환되거나 또는

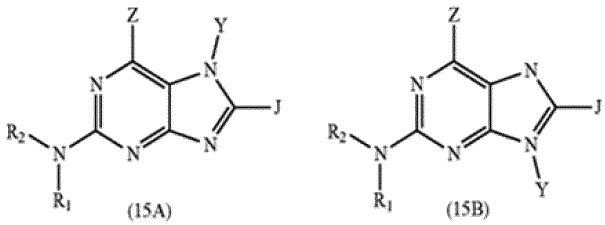
[0436] (3) T7 또는 T8은, T9와 함께, 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1b, T2-2b 및 T3-3b의 설명에 열거된 1개 이상의 기로 치환되거나 또는

[0437] (4) T7 및 T8 또는 T9 및 T10은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 기 N=CT13T14를 형성할 수 있고, 여기서 T13 및 T14는 각각 독립적으로 H 또는 T6의 정의에 제공된 기이고; T11 및 T12는 각각 독립적으로 단일 결합, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌이다.

[0438] 이들 화합물의 제조는 US 2003/0092721, 미국 특허 번호 7,022,849, WO 2002/102315 및 US 2006/116516, 미국 특허 번호 7,601,836에 기재되어 있다.

[0439] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,838,559, 미국 2003/0100571 및 WO 2002/102314 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0440] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 15A 및/또는 15B를 갖는다:



[0441]

[0442] ((15A), (15B): 또한 퓨린 유도체로도 지칭됨.)

[0443] 상기 화학식 15A 및 15B에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0444] R_1은 H 또는 알킬이고;

[0445] R_2는 (a) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 (이들 중 어느 하나는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음); (b) 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 치환된 아릴 (단, T1, T2, T3 중 적어도 1개는 H 이외의 것); 또는 (c) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 고리에 융합된 아릴 (여기서 조합된 고리계는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음)이고;

[0446] Y는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로, 헤테로아릴, (아릴)알킬 또는 (헤테로아릴) 알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 치환될 수 있고;

[0447] J는 (a) 수소, 할로 또는 OR_4 또는 (b) 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 또는 시클로알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1b, T2b, T3b로 임의로 치환될 수 있고;

[0448] Z는 (a) OR_4, SR_4, NR_3R_4, $NR_3SO_2R_{4a}$, 할로겐, 니트로, 할로알킬; 또는 (b) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 또는 시클로알킬 (이는 1 내지 3개의 기 T1c, T2c, T3c로 임의로 치환될 수 있음)이고;

[0449] R_3은 H, 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1c, T2c, T3c로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0450] R_4는 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1d, T2d 또는 T3d로 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0451] R_3 및 R_4는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 1 내지 3개의 기 T1c, T2c 또는 T3c로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고;

[0452] R_{4a}는 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, 시클로알킬 또는 (시클로알킬)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1d, T2d 또는 T3d로 임의로 치환될 수 있고; T1, T1a, T1b, T1c, T1d, T2, T2a, T2b, T2c, T2d, T3, T3a, T3b, T3c 및 T3d (이하 T1-1d, T2-2d 및 T3-3d로 약칭됨)는 독립적으로 하기이고:

[0453] (1) 수소 또는 T6 (여기서 T6은

[0454] (a) 알킬, (히드록시) 알킬, (알콕시) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬) 알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐) 알킬, 아릴, (아릴) 알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로) 알킬, 헤테로아릴 또는 (헤테로아릴) 알킬;

[0455] (b) 그 자체가 동일하거나 상이한 기 (a) 중 1개 이상에 의해 치환된 기 (a); 또는

[0456] (c) 하기 T1-1d, T2-2d 및 T3-3d의 정의의 기 (2) 내지 (13) 중 1개 이상 (바람직하게는 1 내지 3개)에 의해 독립적으로 치환된 기 (a) 또는 (b)임),

[0457] (2) OH 또는 OT6,

[0458] (3) SH 또는 ST6,

[0459] (4) $C(O)_tH$, $C(O)_tT6$ 또는 $OC(O)T6$ (여기서 t는 1 또는 2임);

[0460] (5) SO_3H, $S(O)_tT6$ 또는 $S(O)_tN(T9)T6$,

[0461] (6) 할로,

[0462] (7) 시아노,

[0463] (8) 니트로,

[0464] (9) T4NT7 T8,

[0465] (10) T4N(T9)-T5NT7 T8,

[0466] (11) T4N(T10)-T5-T6,

[0467] (12) T4N(T10)-T5H,

[0468] (13) 옥소,

[0469] T4 및 T5는 각각 독립적으로 단일 결합, T11-S(O)$_t$-T12, T11-C(O)-T12, T11-C(S)-T12, T11-O-T12, -T11S-T12, -T11OC(O)-T12, -T11-C(O)O-T12, -T11C(=NT9a)-T12 또는 T11-C(O)-C(O)-T12이고; T7, T8, T9, T9a 및 T10은

[0470] (1) 각각 독립적으로 수소 또는 T6의 정의에 제공된 기이거나 또는

[0471] (2) T7 및 T8은 함께 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1d, T2-2d 및 T3-3d의 설명에 열거된 1개 이상의 기로 치환되거나 또는

[0472] (3) T7 또는 T8은, T9와 함께, 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1d, T2-2d 및 T3-3d의 설명에 열거된 1개 이상의 기로 치환되거나 또는

[0473] (4) T7 및 T8 또는 T9 및 T10은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 기 N=CT13T14를 형성할 수 있고, 여기서

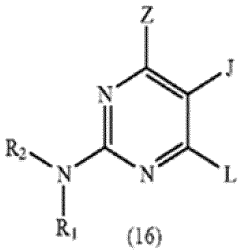
[0474] T13 및 T14는 각각 독립적으로 H 또는 T6의 정의에 제공된 기이고;

[0475] T11 및 T12는 각각 독립적으로 단일 결합, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌이다.

[0476] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,838,559, 미국 2003/0100571 및 WO 2002/102314에 기재되어 있다.

[0477] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 7,087,614, 미국 2003/0162802 및 WO 2002/102313 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

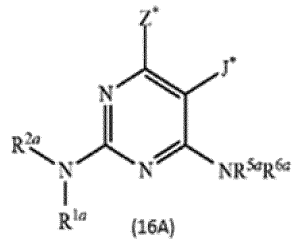
[0478] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (16)을 갖는다:

[0479] 

(16)

[0480] 상기 화학식 (16)에 대한 치환기는 하기 화학식 (16A)에 대해서와 같이 기재된다.

[0481] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (16A)를 갖는다:

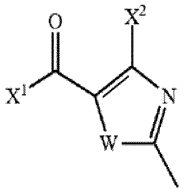
[0482] 

(16A)

[0483] ((16), (16A), (54): 또한 아민-치환된 피리미딘 유도체로도 지칭됨.)

[0484] 상기 화학식 (16) 및 (16A)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0485] R^{1a}는 수소 또는 알킬이고; R^{2a}는 하기이고:



[0486]

[0487] W는 O 또는 S이고; X^1은 알콕시이고; X^2는 알킬이고;

[0488] Z*는 할로겐, 할로알킬, 옥사졸릴, $NR_{3a}R_{4a}$, C(O)-N(H)-알킬렌-COOH, 또는 비치환되거나 또는 헤테로아릴, CO_tH 또는 CO_tT_6으로 치환된 페닐이고;

[0489] R_{3a}는 수소 또는 알킬이고;

[0490] R_{4a}는 알킬, 알콕시, 비치환 또는 치환된 (헤테로아릴) 알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로, 비치환 또는 치환된 (헤테로시클로) 알킬 또는 (아릴) 알킬이고, 여기서 아릴 기는 1 또는 2개의 기 T1 및/또는 T2로 치환되고/거나 기 T3으로 추가로 치환되거나; 또는 R_{3a} 및 R_{4a}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 비치환 또는 치환된 헤테로시클로 고리를 형성하고;

[0491] R^{5a}는 비치환 또는 치환된 (헤테로아릴) 알킬 또는 (아릴) 알킬이고, 여기서 아릴 기는 1 또는 2개의 기 T1 및/또는 T2로 치환되고/거나 기 T3으로 추가로 치환되거나; 또는 R_{5a} 및 R_{6a}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 비치환 또는 치환된 헤테로시클로 고리를 형성하고;

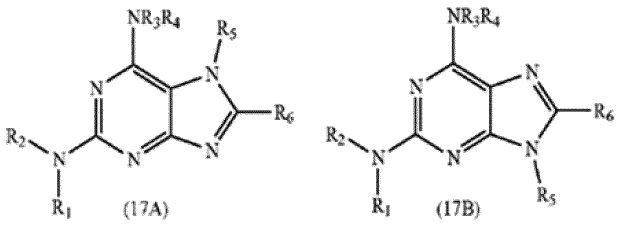
[0492] R^{6a}는 수소 또는 알킬이고;

[0493] J*는 수소 또는 알킬이고; T1 및 T2는 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 헤테로아릴, SO_3H 또는 SO_2R_{8a}이고, 여기서 R_{8a}는 알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이거나; 또는 T1 및 T2는 이들이 부착되어 있는 아릴 고리와 함께 조합되어 비시클릭 고리를 형성하고; T3은 H, 알킬, 할로, 할로알킬 또는 시아노이고; t는 1 또는 2이고; T6은 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 알콕시 또는 헤테로아릴이다.

[0494] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 7,087,614, 미국 2003/0162802 및 WO 2002/102313에 기재되어 있다.

[0495] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2003/0104974, WO 2002/088080 및 WO 2002/088079 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0496] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (17A) 및/또는 (17B)를 갖는다:



[0497]

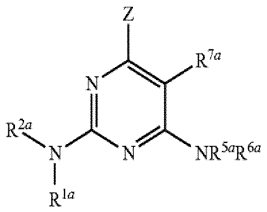
[0498] ((17A), (17B): 또한 아민-치환된 퓨린 유도체로도 지칭됨.)

[0499] 상기 화학식 (17A) 및 (17B)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0500] R_1은 H 또는 알킬이고; R_2는 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 4-치환된 아릴이고; R_3은 수소 또는 알킬이고; R_4는 알킬, 임의로 치환된 (아릴)알킬, 임의로 치환된 (헤테로아릴)알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로 또는 임의로 치환된 (헤테로시클로)알킬이거나; 또는 R_3 및 R_4는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치

환된 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고; R_5는 알킬, 임의로 치환된 (아릴)알킬 또는 임의로 치환된 (헤테로아릴)알킬이고; R_6은 수소 또는 알킬이다.

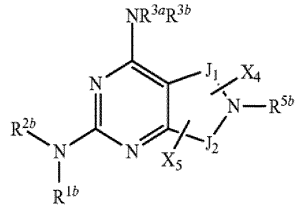
[0501] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



[0502]

[0503] 여기서 R^{1a}는 H 또는 알킬이고; R^{2a}는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; Z는 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 할로알킬 또는 $NR_{3a}R_{4a}$이고; R_{3a}는 수소 또는 알킬이고; R_{4a}는 알킬, 임의로 치환된 (헤테로아릴) 알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로, 임의로 치환된 (헤테로시클로) 알킬 또는 (아릴) 알킬이고, 여기서 아릴 기는 1 또는 2개의 기 T1 및 T2로 치환되고, 기 T3으로 임의로 추가로 치환되거나; 또는 R_{3a} 및 R_{4a}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고; R^{5a}는 (아릴) 알킬이고, 여기서 아릴 기는 1 또는 2개의 기 T1 및 T2로 치환되고, 기 T3으로 임의로 추가로 치환되고; R^{6a}는 수소 또는 알킬이고; R^{7a}는 수소 또는 알킬이고; T1 및 T2는 독립적으로 알콕시, 알콕시카르보닐, 헤테로아릴 또는 SO_2R_{8a}이고, 여기서 R_{8a}는 알킬, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이거나; 또는 T1 및 T2는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 조합되어 고리 (예를 들어, 벤조디옥솔)를 형성할 수 있고; T3은 H, 알킬, 할로, 할로알킬 또는 시아노이다.

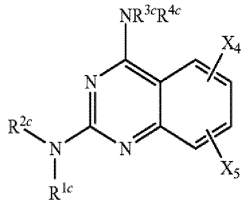
[0504] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



[0505]

[0506] 여기서 R^{1b}는 H 또는 알킬이고; R^{2b}는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^{3a}는 H 또는 알킬이고; R^{3b}는 임의로 치환된 (아릴)알킬이고; R^{5b}는 H, 알킬 또는 $C(O)(CH_2)_vOYR_{6b}$이고, 여기서 Y는 결합 또는 C(O)이고, R_{6b}는 수소 또는 알킬이고, v는 0 내지 2의 정수이고; J_1 및 J_2는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌이고, 단 J_1 및 J_2는 둘 다 C_2 알킬렌보다 크지 않고; X_4 및 X_5는 J_1 및 J_2 중 하나 또는 둘 다에서의 임의의 이용가능한 탄소 원자에 결합된 임의적인 치환기이고, 수소, OR_7, NR_8R_9, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; R_7은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, C(O)알킬, C(O)치환된 알킬, C(O)시클로알킬, C(O) 치환된 시클로알킬, C(O)아릴, C(O)치환된 아릴, C(O)O-알킬, C(O)O-치환된 알킬, C(O)헤테로시클로알킬, C(O)헤테로아릴, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴이고; R_8 및 R_9는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, C(O) 알킬, C(O) 치환된 알킬, C(O) 시클로알킬, C(O)치환된 시클로알킬, C(O)아릴, C(O)치환된 아릴, C(O)O 알킬, C(O)O 치환된 알킬, C(O) 헤테로시클로알킬, C(O) 헤테로아릴, $S(O)_2$알킬, $S(O)_2$ 치환된 알킬, $S(O)_2$ 시클로알킬, $S(O)_2$ 치환된 시클로알킬, $S(O)_2$아릴, $S(O)_2$ 치환된 아릴, $S(O)_2$ 헤테로시클로알킬, $S(O)_2$ 헤테로아릴, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_8 및 R_9는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 고리를 완성한다.

[0507] 추가의 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

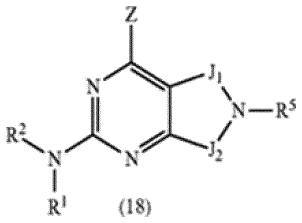
[0508] 

[0509] 여기서 R^{1c}는 H 또는 알킬이고; R^{2c}는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^{3c}는 H 또는 알킬이고; R^{4c}는 임의로 치환된 (아릴)알킬이고; X_4 및 X_5는 J_1 및 J_2 중 하나 또는 둘 다에서의 임의의 이용가능한 탄소 원자에 결합된 임의적인 치환기이고, 수소, OR_7, NR_8R_9, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0510] 이들 화합물의 제조는 US 2003/0104974, WO 2002/088080 및 WO 2002/088079에 기재되어 있다.

[0511] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2003/0092908 및 WO 2002/087513 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0512] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (18)을 갖는다:

[0513] 

[0514] ((18): 또한 2-아민-치환된 피리미딘을 함유하는 융합된 헤테로시클릭 유도체로도 지칭됨.)

[0515] 상기 화학식 (18)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0516] R^1은 수소 또는 알킬이고;

[0517] R^2는 (a) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 (이들 중 어느 하나는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음); (b) 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 치환된 아릴 (단, T1, T2, T3 중 적어도 1개는 H 이외의 것); 또는 (c) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 고리에 융합된 아릴 (여기서 조합된 고리계는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음)이고;

[0518] Z는 NR_3R_4, $NR_3SO_2R_{4a}$, OR_4, SR_4, 할로알킬 또는 할로겐이고;

[0519] R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 또는 T3a로 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나; 또는

[0520] R_3 및 R_4는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 또는 T3a로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있고;

[0521] R_{4a}는 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 또는 T3a로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0522] R_{3b} 및 R_{4b}는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고;

[0523] R^5는 하기이고:

[0524] (1) 수소 또는 시아노;

[0525] (2) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, 헤테로아릴 또는 (헤테로아릴)알킬 (이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1b, T2b 또는 T3b로 임의로 독립적으로 치환될 수 있음); 또는

[0526] (3) $C(O)R_6$, $C(O)OR_6$, $C(O)-C(O)OR$ 또는 SO_2R_{6a};

[0527] R_6은 H, 알킬, 알케닐, $NR_{3b}R_{4b}$, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, (히드록시)알킬, (알콕시)알킬, (아릴옥시)알킬, $(NR_{3b}R_{4b})$알킬, 헤테로아릴, 아릴 또는 (아릴)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1b, T2b 또는 T3b로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0528] R_{6a}는 알킬, 알케닐, $NR_{3b}R_{4b}$, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, (히드록시)알킬, (알콕시)알킬, (아릴옥시)알킬, $(NR_{3b}R_{4b})$알킬, 헤테로아릴, 아릴 또는 (아릴)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1b, T2b 또는 T3b로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0529] J_1 및 J_2는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬렌이고, 단 J_1 및 J_2는 둘 다 C_2 알킬렌보다 크지 않고;

[0530] T1-1b, T2-2b 및 T3-3b는 각각 독립적으로 하기이고:

[0531] (1) 수소 또는 T6 (여기서 T6은 (i) 알킬, (히드록시)알킬, (알콕시)알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐)알킬, 아릴, (아릴) 알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, 헤테로아릴 또는 (헤테로아릴)알킬; (ii) 그 자체가 동일하거나 상이한 기 (i) 중 1개 이상에 의해 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하기 T1-1b, T2-2b 및 T3-3b의 정의의 기 (2) 내지 (13) 중 1개 이상 (바람직하게는 1 내지 3개)에 의해 독립적으로 치환된 기 (i) 또는 (ii)임),

[0532] (2) OH 또는 OT6,

[0533] (3) SH 또는 ST6,

[0534] (4) C(O)tH, C(O)tT6 또는 OC(O)T6 (여기서 t는 1 또는 2임),

[0535] (5) SO_3H, $S(O)_tT6$ 또는 $S(O)_tN(T9)T6$,

[0536] (6) 할로,

[0537] (7) 시아노,

[0538] (8) 니트로,

[0539] (9) T4-NT7T8,

[0540] (10) T4-N(T9)-T5-NT7T8,

[0541] (11) T4-N(T10)-T5-T6,

[0542] (12) T4-N(T10)-T5H,

[0543] (13) 옥소,

[0544] T4 및 T5는 각각 독립적으로 (1) 단일 결합, (2) $T11-S(O)_t-T12$, (3) T11-C(O)-T12, (4) T11-C(S)-T12, (5) -T11-O-T12, (6) T11-S-T12, (7) T11-O-C(O)-T12, (8) T11-C(O)-O-T12, (9) T11-C(=NT9a)-T12 또는 (10) T11-C(O)-C(O)-T12이고,

[0545] T7, T8, T9, T9a 및 T10은

[0546] (1) 각각 독립적으로 수소 또는 T6의 정의에 제공된 기이거나 또는

[0547] (2) T7 및 T8은 함께 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1b, T2-2b 및 T3-3b의 설명에 열거된 1개 이상

의 기로 치환되거나 또는

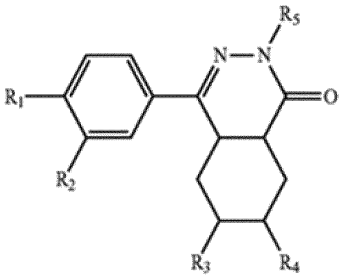
[0548] (3) T7 또는 T8은, T9와 함께, 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1b, T2-2b 및 T3-3b의 설명에 열거된 1개 이상의 기로 치환되거나 또는

[0549] (4) T7 및 T8 또는 T9 및 T10은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 기 N=CT13T14를 형성할 수 있고, 여기서 T13 및 T14는 각각 독립적으로 H 또는 T6의 정의에 제공된 기이고; T11 및 T12는 각각 독립적으로 단일 결합, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌이다.

[0550] 이들 화합물의 제조는 US 20030092908 및 WO 2002/087513에 기재되어 있다.

[0551] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 20040127707 및 WO 2002/085906 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0552] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (19)를 갖는다:

[0553] 

(19)

[0554] ((19): 또한 프탈라지논 유도체로도 지칭됨.)

[0555] 상기 화학식 (19)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0556] R_1은 1-2C-알콕시 또는 플루오린에 의해 완전히 또는 우세하게 치환된 1-2C-알콕시이고,

[0557] R_2는 플루오린, 브로민 또는 염소이고,

[0558] R_3 및 R_4는 둘 다 수소이거나 또는 함께 추가의 결합을 형성하고,

[0559] R_5는 R_6, C_mH_{2m}-R_7, C_nH_{2n}-C(O)R_8, $CH(R_9)_2$, C_pH_{2p}-Y-아릴1, R_{12} 또는 R_{26}이고, 여기서

[0560] R_6은 1-8C-알킬, 3-10C-시클로알킬, 3-7C-시클로알킬메틸, 3-7C-알케닐, 3-7C-알키닐, 페닐-3-4C-알케닐, 7-10C-폴리시클로알킬, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 인다닐, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, N-메틸피페리딜, 테트라히드로피라닐, 6-메틸-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일, 1,3,4-트리메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-6-일, 3-티오펜-2-일[1,2,4]티아디아졸-5-일, 1,1-디옥시드-테트라히드로티오펜-3-일, 1-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일, 4-(4-일-부트-1-옥시)벤조산, 또는 비치환되거나 또는 R_{61} 및/또는 R_{62}에 의해 치환된 페닐 라디칼이고, 여기서

[0561] R_{61}은 히드록실, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 니트로, 시아노, 할로겐, 카르복실, 히드록시카르보닐-1-4C-알킬, 1-4C-알콕시카르보닐, 히드록시-1-4C-알킬, 아미노, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 1-4C-알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노카르보닐, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노술포닐, 4-메틸페닐술폰아미도, 이미다졸릴; 테트라졸-5-일, 2-(1-4C-알킬)테트라졸-5-일 또는 2-벤질테트라졸-5-일이고,

[0562] R_{62}는 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 니트로 또는 할로겐이고,

[0563] R_7은 히드록실, 할로겐, 시아노, 니트로, 니트록시(O-NO_2), 카르복실, 카르복시페닐옥시, 페녹시, 1-4C-알콕시, 3-7C-시클로알콕시, 3-7C-시클로알킬메톡시, 1-4C-알킬카르보닐, 1-4C-알킬카르보닐옥시, 1-4C-알킬카르보닐아미노, 1-4C-알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노카르보닐, 아미노, 모노- 또는 디-

1-4C-알킬아미노, 또는 비치환되거나 또는 R_{71} 및/또는 R_{72}에 의해 치환된 피페리딜, 피페라지닐, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐 라디칼이고, 여기서

[0564] R_{71}은 히드록실, 1-4C-알킬, 히드록시-1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시카르보닐이고,

[0565] R_{72}는 1-4C-알킬, 카르복실, 아미노카르보닐 또는 1-4C-알콕시카르보닐이고,

[0566] R_8은 비치환되거나 또는 R_{81} 및/또는 R_{82}에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 페난트레닐 또는 안트라세닐 라디칼이고, 여기서

[0567] R_{81}은 히드록실, 할로겐, 시아노, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 카르복실, 아미노카르보닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노카르보닐, 1-4C-알킬카르보닐옥시, 1-4C-알콕시카르보닐, 아미노, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 1-4C-알킬카르보닐아미노, 또는 플루오린에 의해 완전히 또는 우세하게 치환된 1-4C-알콕시이고,

[0568] R_{82}는 히드록실, 할로겐, 1-4C-알킬, 1-4C-알콕시, 또는 플루오린에 의해 완전히 또는 우세하게 치환된 1-4C-알콕시이고,

[0569] R_9는 C_qH_{2q}-페닐이고,

[0570] Y는 결합 또는 O (산소)이고,

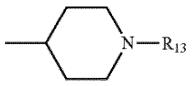
[0571] 아릴$_1$은 비치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 쿠마리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, N-벤조숙신이미딜, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 2-(1-4C-알킬)-티아졸-4-일 라디칼, 또는 R_{10} 및/또는 R_{11}에 의해 치환된 페닐 라디칼이고, 여기서

[0572] R_{10}은 히드록실, 할로겐, 니트로, 시아노, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 1-4C-알콕시, 카르복실, 히드록시카르보닐-1-4C-알킬, 1-4C-알킬카르보닐옥시, 1-4C-알콕시카르보닐, 아미노, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노, 1-4C-알킬카르보닐아미노, 아미노카르보닐, 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노-카르보닐, 이미다졸릴 또는 테트라졸릴이고, R_{11}은 히드록실, 할로겐, 니트로, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고,

[0573] m은 1 내지 8의 정수이고, n은 1 내지 4의 정수이고, p는 1 내지 6의 정수이고,

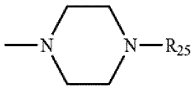
[0574] q는 0 내지 2의 정수이고,

[0575] R_{12}는 하기 화학식 (a)N의 라디칼이고:

[0576] 

[0577] 여기서 R_{13}은 $S(O)_2$-R_{14}, $S(O)_2$-$(CH_2)_r$-R_{15}, $(CH_2)_s$-$S(O)_2R_{16}$, $C(O)R_{17}$, $C(O)$-$(CH_2)_r$-R_{18}, $(CH_2)_s$-$C(O)$-R_{19}, 헤타릴1, 아릴$_2$ 또는 아릴$_3$-1-4C-알킬이고, R_{14}는 1-4C-알킬, 5-디메틸아미노나프탈린-1-일, $N(R_{20})R_{21}$, 페닐 또는 R_{22} 및/또는 R_{23}에 의해 치환된 페닐이고, R_{15}는 $N(R_{20})R_{21}$이고, R_{16}은 $N(R_{20})R_{21}$이고,

[0578] R_{17}은 1-4C-알킬, 히드록시카르보닐-1-4C-알킬, 페닐, 피리딜, 4-에틸-피페라진-2,3-디온-1-일, 2-옥소-이미다졸리딘-1-일 또는 $N(R_{20})R_{21}$이고, R_{18}은 $N(R_{20})R_{21}$이고, R_{19}는 $N(R_{20})R_{21}$, 페닐, R_{22} 및/또는 R_{23} 및/또는 R_{24}에 의해 치환된 페닐이고, R_{20} 및 R_{21}은 서로 독립적으로 수소, 1-7C-알킬, 3-7C-시클로알킬, 3-7C-시클로알킬메틸 또는 페닐이거나 또는 R_{20} 및 R_{21}은 이들이 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 함께 하기 화학식 (b)의 4-모르폴리닐-고리, 1-피롤리디닐-고리, 1-피페리디닐-고리, 1-헥사히드로아제피노-고리 또는 1-피페라지닐-고리를 형성하고;

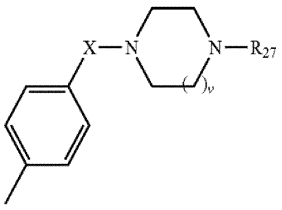
[0579] 

[0580] 여기서 R_{25}는 피리드-4-일, 피리드4-일메틸, 1-4C-알킬-디메틸아미노, 디메틸아미노카르보닐메틸, N-메틸-피페리딘-4-일, 4-모르폴리노-에틸 또는 테트라히드로푸란-2-일메틸-이고, R_{22}는 할로겐, 니트로, 시아노, 카르복실, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시카르보닐, 아미노, 모노- 또는 디-1 4C-알킬아미노, 아미노카르보닐, 1-4C-알킬카르보닐아미노 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노카르보닐이고, R_{23}은 할로겐, 아미노, 니트로, 1-4C-알킬 또는 1-4C-알콕시이고, R_{24}는 할로겐이다.

[0581] 헤타릴$_1$은 피리미딘-2-일, 티에노-[2,3-d]피리미딘-4-일, 1-메틸-1H-피라졸로-[3,4-d]피리미딘-4-일, 티아졸릴, 이미다졸릴 또는 푸라닐이고, 아릴$_2$는 피리딜, 페닐 또는 R_{22} 및/또는 R_{23}에 의해 치환된 페닐이고, 아릴$_3$은 피리딜, 페닐, R_{22} 및/또는 R_{23}에 의해 치환된 페닐, 2-옥소-2H-크로멘-7-일 또는 4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐이고,

[0582] r은 1 내지 4의 정수이고, s는 1 내지 4의 정수이고,

[0583] R_{26}은 하기 화학식 (c)의 라디칼이고:

[0584] 

[0585] 여기서 R_{27}은 C(O)R_{28}, $(CH_2)_t$-C(O)R_{29}, $(CH_2)_uR_{30}$, 아릴$_4$, 헤타릴$_2$, 페닐프로프-1-엔-3-일 또는 1-메틸피페리딘-4-일이고, R_{28}은 수소, 1-4C-알킬, OR_{31}, 푸라닐, 인돌릴, 페닐, 피리딜, R_{34} 및/또는 R_{35}에 의해 치환된 페닐 또는 R_{36} 및/또는 R_{37}에 의해 치환된 피리딜이고, R_{29}는 N(R_{32})R_{33}이고, R_{30}은 N(R_{32})R_{33}, 테트라히드로푸라닐 또는 피리디닐이고, R_{31}은 1-4C-알킬이고, R_{32}는 수소, 1-4C-알킬, 3-7C-시클로알킬 또는 3-7C-시클로알킬메틸이고, R_{33}은 수소, 1-4C-알킬, 3-7C-시클로알킬 또는 3-7C-시클로알킬메틸이거나 또는

[0586] R_{32} 및 R_{33}은 이들이 결합되어 있는 질소 원자를 포함하여 함께 4-모르폴리닐-, 1-피롤리디닐-, 1-피페리디닐- 또는 1-헥사히드로아제피닐-고리를 형성하고,

[0587] 아릴$_4$는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, R_{34} 및/또는 R_{35}에 의해 치환된 페닐, R_{36} 및/또는 R_{37}에 의해 치환된 피리딜이고, R_{34}는 할로겐, 니트로, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸 또는 1-4C-알콕시이고, R_{35}는 할로겐 또는 1-4C-알킬이고, R_{36}은 할로겐, 니트로, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸 또는 1-4C-알콕시이고, R_{37}은 할로겐 또는 1-4C-알킬이고,

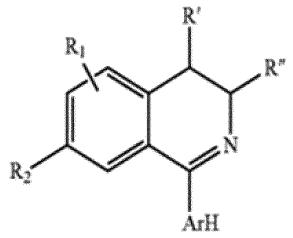
[0588] 헤타릴$_2$는 인돌-4-일, 2-메틸-퀴놀린-4-일, 5-클로로-6-옥소-1-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-일, 3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일 또는 3-o-톨릴-1,2,4-티아디아졸-5-일이고,

[0589] t는 1 내지 4의 정수이고, u는 1 내지 4의 정수이고, v는 1 내지 2의 정수이고, X는 -C(O)- 또는 -$S(O)_2$-임, 및 이들 화합물의 염.

[0590] 이들 화합물의 제조는 US 2004/0127707 및 WO 2002/085906에 기재되어 있다.

[0591] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,818,651, US 2004/0044212 및 WO 2002/040450 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0592] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (20)을 갖는다:



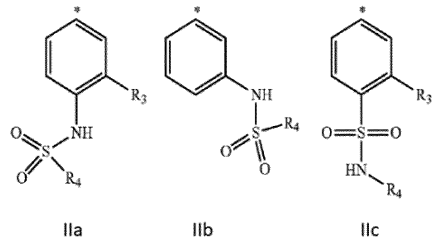
(20)

[0593]

[0594] ((20): 또한 3,4-디히드로이소퀴놀린 및 이소퀴놀린 유도체로도 지칭됨.)

[0595] 상기 화학식 (20)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0596] R_1은 수소를 나타내고, R_2는 플루오린, 염소, 브로민, 시아노, 트리플루오로메틸 또는 페녹시를 나타내거나, 또는 R_1은 수소, 플루오린, 염소, 브로민, 트리플루오로메틸 또는 시아노를 나타내고, R_2는 수소를 나타내고, R' 및 R"는 둘 다 수소를 나타내거나 함께 결합을 나타내고, Ar은 하기 화학식 IIa, IIb 또는 IIc의 페닐 라디칼을 나타내고,



IIa IIb IIc

[0597]

[0598] 여기서 R_3은 수소, 히드록실, 니트로, 아미노, 카르복실, 아미노카르보닐, 1-4C-알콕시, 트리플루오로메톡시, 1-4C-알콕시카르보닐 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노카르보닐을 나타내고,

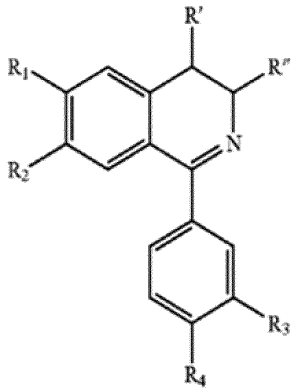
[0599] R_4는 1-4C-알킬, 나프탈레닐, 5-디메틸아미노나프탈렌-1-일, 페닐에텐-2-일, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-일, 6-클로로-이미다조[2,1b]-티아졸-5-일을 나타내거나, 또는 비치환되거나 또는 할로겐, 시아노, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 1-4C-알콕시 (이는 전적으로 또는 주로 플루오린에 의해 치환됨), 1-4C-알콕시, 1-4C-알킬카르보닐아미노, 1-4C-알콕시카르보닐, 페닐술포닐 또는 이속사졸릴의 군으로부터 선택된 1개 이상의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된 페닐 또는 티오펜 라디칼을 나타냄, 또는

[0600] 그의 수화물, 용매화물, 염, 염의 수화물 또는 염의 용매화물.

[0601] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,818,651, US 2004/0044212 및 WO 2002/040450에 기재되어 있다.

[0602] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2002/040449 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0603] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (21)을 갖는다:



(21)

[0604]

[0605] ((21): 또한 1-페닐-유도체-치환된 3,4-디히드로이소퀴놀린 유도체로도 지칭됨.)

[0606] 상기 화학식 (21)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0607] R_1은 수소를 나타내고, R_2는 플루오린, 염소, 브로민, 시아노, 트리플루오로메틸 또는 페녹시를 나타내거나 또는

[0608] R_1은 수소, 플루오린, 염소, 브로민, 트리플루오로메틸 또는 시아노를 나타내고, R_2는 수소를 나타내고,

[0609] R' 및 R"는 둘 다 수소를 나타내거나 또는 함께 결합을 나타내고,

[0610] R_3은 수소, 히드록실, 니트로, 아미노, 카르복실, 아미노카르보닐, 1-4C-알콕시, 트리플루오로메톡시, 1-4C-알콕시카르보닐 또는 모노- 또는 디-1-4C-알킬아미노카르보닐을 나타내고, R_4는 C(O)-X-R_5, N(H)-C(O)-R_6 또는 N(H)-C(O)-N(H)-R_2를 나타내고, 여기서

[0611] X는 O 또는 N(H)를 나타내고,

[0612] R_5는 수소, 1-4C-알킬, 3-7C-시클로알킬메틸, 6,6-디메틸비시클로[3,3,1]헵트-2-일, 3-7C-알키닐, 1-4C-알킬카르보닐-1-4C-알킬, 아미노카르보닐-1-4C-알킬, 푸란-2-일메틸, 2-피리딘-2-일에트-1-일, 2-피리딘-3-일메틸, N-메틸피페리딘-3-일, 1-벤질피페리딘-4-일, 모르폴린-4-일-에트-2-일, 모르폴린-4-일-에트-1-일, 2-벤조[1,3]디옥솔-4-일-에트-1-일, 크로만-4-일, 1-메톡시카르보닐-2-인돌-3-일-에트-1-일, 1,3-비스-메톡시카르보닐프로프-1-일, 1-메톡시카르보닐-3-메틸술파닐-에트-1-일, 1-메톡시카르보닐-2-티아졸-2-일-에트-1-일 또는 4-메틸티아졸-5-일-에트-2-일을 나타내거나, 또는 비치환되거나 또는 할로겐, 트리플루오로메틸 및 페닐의 군으로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 벤질-, 페닐-에트-1-일 또는 1-메톡시카르보닐-2-페닐-에트-2-일 라디칼을 나타내고,

[0613] R_6은 2,4-디클로로페녹시메틸, 2-tert-부톡시카르보닐아미노-에트-1-일, 1-아세틸피페리딘-4-일, Ar1 또는 Ar2-CH=CH-를 나타내고,

[0614] 여기서 Ar1은 3-클로로페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 3-페녹시페닐, 인돌5-일, 2-메틸피리딘-5-일, 퀴놀린-6-일 또는 2-벤조티아졸-6-일을 나타내고, Ar2는 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티오펜-2-일, 인돌-3-일, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-메톡시페닐 또는 피리딘-3-일을 나타내고,

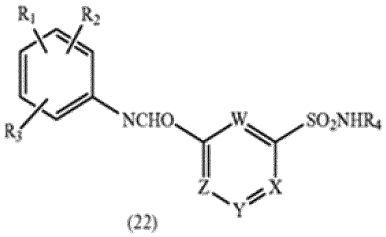
[0615] R_7은 1-4C-알킬, 3-7C-알케닐, 3-7C-시클로알킬, 1-에톡시카르보닐-2-페닐-에트-1-일, 티오펜-2-일에트-1-일, 또는 비치환되거나 또는 할로겐, 시아노, 1-4C-알킬, 트리플루오로메틸, 1-4C-알킬티오, 1-4C-알콕시, 1-4C-알콕시 (이는 플루오린에 의해 전적으로 또는 우세하게 치환됨), 1-4C-알킬카르보닐 및 페녹시의 군으로부터 선택된 1개 이상의 라디칼에 의해 치환된 페닐 라디칼을 나타냄, 또는

[0616] 그의 염.

[0617] 이들 화합물의 제조는 WO 2002/040449에 기재되어 있다.

[0618] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2001/098274 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0619] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (22)를 갖는다:



(22)

[0620]

[0621] ((22): 또한 술폰아미드 유도체로도 지칭됨.)

[0622] 상기 화학식 (22)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0623] W, X, Y 및 Z는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 질소 원자 또는 C(R_5)기 [여기서 R_5는 수소 또는 할로겐 원자 또는 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, $-NO_2$ 또는 -CN 기임]를 나타내고, 단 W, X, Y 및 Z 중 2개 이상은 C(R_5)기이고;

[0624] R_1, R_2 및 R_3은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각은 원자 또는 기 $-L_1(Alk_1)_rL_2(R_6)_s$이고, 여기서 동일하거나 상이할 수 있는 L_1 및 L_2는 각각 공유 결합 또는 링커 원자 또는 기이고, r은 0 또는 정수 1이고, Alk_1은 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고, s는 정수 1, 2 또는 3이고, R_6은 수소 또는 할로겐 원자 또는 알킬, $-OR_7$ [여기서 R_7은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬 기임], $-SR_7$, NR_7R_8 [여기서 R_8은 단지 R_7에 대해 정의된 바와 같고, 동일하거나 상이할 수 있음], $-NO_2$, CN, CO_2R_7, SO_3H, $S(O)R_7$, SO_2R_7, OCO_2R_7, $CONR_7R_8$, $OCONR_7R_8$, $CSNR_7R_8$, OCR_7, $OCOR_7$, $N(R_7)COR_8$, $N(R_7)CSR_8$, $S(O)NR_7R_8$, $SO_2NR_7R_8$, $N(R_7)SO_2R_8$, $N(R_7)CON(R_8)(R_9)$ [여기서 R_9는 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬 기임], $N(R_7)CSN(R_8)(R_9)$, $N(R_7)SO_2N(R_8)(R_9)$, $C(R_7)=NO(R_8)$, 시클로지방족, 헤테로시클로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 기로부터 선택된 기이고; 단, R_1, R_2 또는 R_3 중 1개 이상은 수소 원자 이외의 치환기이고;

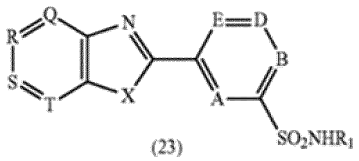
[0625] R_4는 임의로 치환된 페닐, 1- 또는 2-나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐 또는 피라지닐 기를 나타냄; 및

[0626] 그의 염, 용매화물, 수화물 및 N-옥시드.

[0627] 이들 화합물의 제조는 WO 2001/098274에 기재되어 있다.

[0628] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2001/074786 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0629] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (23)을 갖는다:



(23)

[0630]

[0631] ((23): 또한 헤테로비아릴 술폰아미드 유도체로도 지칭됨.)

[0632] 상기 화학식 (23)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0633] R_1은 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내고;

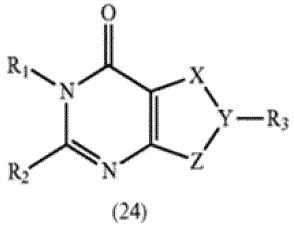
[0634] A, B, P 및 E는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 질소 원자 또는 C(R_2) 기 [여기서 R_2는 수소 또는 할로겐 원자 또는 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시, $-NO_2$ 또는 -CN 기임]를 나타내고, 단 A, B, D 및 E 중 2개 이상은 C(R_2) 기이고; X는 산소 또는 황 원자 또는 N(R_3) 기 (여기서 R_3은 수소 원자 또는 알킬 기임)를 나타내고;

[0635] Q, R, S 및 T는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 질소 원자 또는 기 $C(R_4)$ [여기서 R_4는 원자 또는 기 $-L_1(Alk_1)rL_2(R_5)_s$이고, 여기서 L_1 및 L_2는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 공유 결합 또는 링커 원자 또는 기이고, r은 0 또는 정수 1이고, 알킬은 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고, s는 정수 1, 2 또는 3이고, R_5는 수소 또는 할로겐 원자, 또는 알킬, OR_6 [여기서 R_6은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬 기임], SR_6, NR_6R_7 [여기서 R_7은 단지 R_6에 대해 정의된 바와 같고, 동일하거나 상이할 수 있음], NO_2, CN, CO_2R_6, SO_3H, $S(O)R_6$, SO_2R_6, OCO_2R_6, $CONR_6R_7$, $OCONR_6R_7$, $CSNR_7R_7$, OCR_6, $OCOR_6$, $N(R_6)COR_7$, $N(R_6)CSR_7$, $S(O)NR_6R_7$, $SO_2NR_6R_7$, $N(R_6)SO_2R_7$; $N(R_6)CON(R_7)(R_8)$ [여기서 R_8은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬 기임], $N(R_6)CSN(R_7)(R_8)$, $N(R_6)SO_2N(R_7)(R_8)$, $C(R_6)=NO(R_7)$ 시클로지방족, 헤테로시클로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴 기로부터 선택된 기임]를 나타내고, 단 Q, R, S 및 T 중 2개 이상은 $C(R_4)$ 기임; 및 그의 염, 용매화물, 수화물 및 N-옥시드.

[0636] 이들 화합물의 제조는 WO 2001/074786에 기재되어 있다.

[0637] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2000/068230 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0638] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (24)를 갖는다:

[0639] 
(24)

[0640] ((24): 또한 디히드로퓨린-6-온의 나프탈레닐 유도체로도 지칭됨.)

[0641] 상기 화학식 (24)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

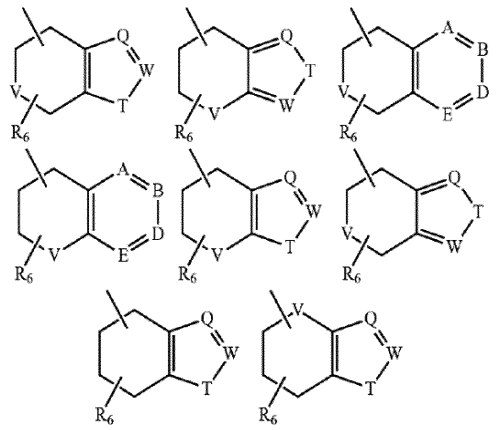
[0642] X-Y-Z는 $NR_4-C=N$ 또는 $N=C-NR_4$를 나타내고;

[0643] R_1은 H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클로알킬을 나타내고;

[0644] R_2는 OR_8, NR_8R_9, SR_{13}, 알킬 또는 CF_3을 나타내고;

[0645] R_3은 할로겐, 알킬, CF_3 또는 OR_8을 나타내고;

[0646] R_4는 X 또는 Z에 부착될 수 있고, 하기로부터 선택된 잔기이고:

[0647] 

[0648] 여기서 부착은 포화 고리 상의 임의의 위치를 통해 이루어지고, 단 부착은 V에 인접한 위치가 아니고, 포화 고리는 임의의 위치에서 1개 이상의 R_6으로 치환될 수 있고;

[0649] A, B, D는 동일하거나 상이하고, 각각 $C1_nR_5$, N 또는 N-O를 나타내고;

[0650] V는 O, S, NR_7 또는 $C(L^1{}_mR_{14})(L^2{}_nR_{14})$를 나타내고;

[0651] Q 및 W는 동일하거나 상이하고, 각각 CL_nR_5 또는 N을 나타내고;

[0652] T는 O, S 또는 NR_7을 나타내고;

[0653] L^1 및 L^2는 동일하거나 상이하고, 각각 $C(R_{15})_2$를 나타내고;

[0654] m 및 n은 동일하거나 상이하고, 각각 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

[0655] R_5는 동일하거나 상이하고, 각각 H, 할로겐, 알킬, 시클로알킬, OR_8, NR_8R_9, CO_2R_{10}, $CONR_{11}R_{12}$, CONHOH, $SO_2NR_{11}R_{12}$, $SON_{11}R_{12}$, COR_{13}, SO_2R_{13}, SOR_{13}, SR_{13}, CF_3, NO_2 또는 CN을 나타내고;

[0656] R_6은 H, 알킬, 시클로알킬, OR_8, NR_8R_9, CO_2R_{10}, $CONR_{11}R_{12}$, $SO_2NR_{11}R_{12}$, $SON_{11}R_{12}$, COR_{13}, SO_2R_{13}, SOR_{13}, SR_{13}, CF_3, CN 또는 =O를 나타내고;

[0657] R_7은 H 또는 알킬을 나타내고;

[0658] R_8은 H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로 또는 헤테로시클로알킬을 나타내고;

[0659] R_9는 R_8 또는 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬술포닐, 시클로알킬카르보닐, 시클로알콕시카르보닐, 시클로알킬술포닐, 시클로알킬알킬카르보닐, 시클로알킬알콕시카르보닐, 시클로알킬알킬술포닐, 아릴카르보닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴술포닐, 헤테로시클로카르보닐, 헤테로시클로술포닐, 아릴알킬카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 아릴알킬술포닐, 헤테로아릴알킬카르보닐, 헤테로아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴술포닐, 헤테로시클로알킬카르보닐, 헤테로시클로알콕시카르보닐 또는 헤테로시클로알킬술포닐을 나타내거나; 또는

[0660] NR_8R_9는 헤테로시클릭 고리, 예컨대 모르폴린을 나타내고;

[0661] R_{10}은 H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클로알킬을 나타내고;

[0662] R_{11} 및 R_{12}는 동일하거나 상이하고, 각각 R_8이거나 또는 $NR_{11}R_{12}$는 헤테로시클릭 고리, 예컨대 모르폴린을 나타내고;

[0663] R_{13}은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로 또는 헤테로시클로알킬을 나타내고;

[0664] R_{14}는 동일하거나 상이하고, 각각 H 알킬, 시클로알킬, OR_8, NR_8R_9, CO_2R_{10}, $CONR_{11}R_{12}$, CONHOH, $SO_2NR_{11}R_{12}$, $SON_{11}R_{12}$, COR_{13}, SO_2R_{13}, SOR_{13}, SR_{13}, CF_3, NO_2 및 CN으로부터 선택되고, 단 m 및 n 둘 다가 0을 나타내는 경우에, 1개의 R_{14}가 OR_8, NR_8R_9 또는 SR_{13}이라면, 다른 것은 OR_8, NR_8R_9 또는 SR_{13}이 아니고;

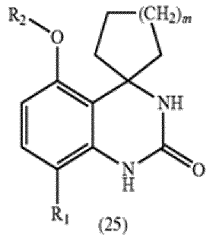
[0665] R_{15}는 H, 알킬 또는 F를 나타냄; 또는

[0666] 그의 제약상 허용되는 염.

[0667] 이들 화합물의 제조는 WO 2000/068230 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0668] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2004/0106631, 미국 특허 번호 7,429,598, EP-A-1400244 및 WO 2004/026818 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0669] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (25)를 갖는다:

[0670] 

(25)

[0671] ((25): 또한 스피로 유도체로도 지칭됨.)

[0672] 상기 화학식 (25)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0673] m은 1, 2 또는 3이고; R_1은 메틸, 클로로, 브로모 또는 플루오로이고; R_2는 $-Q^1-Q^2-Q^3-Q^4$ 또는 (C_1-C_6) 알킬이고, 상기 (C_1-C_6) 알킬은 1 내지 3개의 OR_4, $COOR_4$, NR_4R_5, $NRC(=O)R_4$, $C(=O)NR_4R_5$ 또는 $SO_2NR_4R_5$로 치환되고;

[0674] R_4는 1 내지 3개의 F, CN, $S(=O)R_6$, SO_3H, SO_2R_6, SR_7, $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, $C(=O)R_7$, $NR'C(=O)R_7$, $NR'SO_2R_6$, $C(=O)NR_7R_8$, $O-C(=O)NR_7R_8$ 또는 $SO_2NR_7R_8$로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0675] R_5는 H 또는 1 내지 3개의 F, CN, $S(=O)R_6$, SO_3H, SO_2R_6, SR_7, $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, $C(=O)R_7$, $NR'C(=O)R_7$, $NR'SO_2R_6$, $C(=O)NR_7R_8$, $O-C(=O)NR_7R_8$ 또는 $SO_2NR_7R_8$로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이거나; 또는 상기 (C_1-C_6) 알킬은

[0676] (1) 1 내지 3개의 $OC(=O)R_{4a}$, SR_{4a}, $S(=O)R_3$, $C(=NR_9)R_{4a}$, $C(=NR_9)-NR_{4a}R_{5a}$, $NR-C(=NR_9)-NR_{4a}R_{5a}$, $NRCOOR_{4a}$, $NR-C(=O)NR_{4a}R_{5a}$, $NR-SO_2-NR_{4a}R_{5a}$, $NR-C(=NR_9)-R_{4a}$ 또는 $NR-SO_2-R_3$으로 치환되고;

[0677] (2) 1 또는 2개의 OR_{4a}, $COOR_{4a}$, $C(=O)-R_{4a}$, $NR_{4a}R_{5a}$, $NRC(=O)R_{4a}$, $C(=O)NR_4R_{5a}$ 또는 $SO_2NR_{4a}R_{5a}$로 임의로 치환되고;

[0678] R_9는 H, CN, OH, OCH_3, SO_2CH_3, SO_2NH_2 또는 (C_1-C_6) 알킬이고; R_3은 1 내지 3개의 F, CN, $S(=O)R_6$, SO_3H, SO_2R_6, $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, OR_7, SR_7, $COOR_7$, $C(=O)R_7$, $O-C(=O)NR_7R_8$, NR_7R_8, $NR'C(=O)R_7$, $NR'SO_2R_6$, $C(=O)NR_7R_8$ 또는 $SO_2NR_7R_8$로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0679] R_{4a} 및 R_{5a}는 동일하거나 상이하고, H 또는 1 내지 3개의 F, CN, $S(=O)R_6$, SO_3H, SO_2R_6, $C(=O)-NH-SO_2-CH_3$, OR_7, SR_7, $COOR_7$, $C(=O)R_7$, $O-C(=O)NR_7R_8$, NR_7R_8, $NR'C(=O)R_7$, $NR'SO_2R_6$, $C(=O)NR_7R_8$ 또는 $SO_2NR_7R_8$로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0680] Q^1은 단일 결합 또는 (C_1-C_6) 알킬렌이고; Q^2는 1 또는 2개의 O 또는 N을 포함하는 포화 4- 내지 6-원 헤테로시클릴이고; Q^3은 (C_1-C_6) 알킬렌이고; Q^4는 1 내지 4개의 O, S, S(=O), SO_2 또는 N을 포함하는 4 내지 8-원, 방향족 또는 비 방향족, 헤테로시클릴이고, 상기 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 OR, NRR', -CN 또는 (C_1-C_6) 알킬로 임의로 치환되고;

[0681] R은 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0682] R_6은 1 또는 2개의 OR'로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0683] R_7 및 R_8은 동일하거나 상이하고, H 또는 1 또는 2개의 OR'로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0684] R_9는 H, CN, OH, OCH_3, SO_2CH_3, SO_2NH_2 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

[0685] R'는 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고; R"는 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

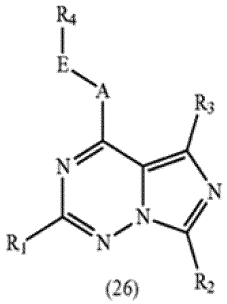
[0686] 단 (1) Q^1에 결합된 Q^2의 원자는 탄소 원자이고; (2) Q^3에 결합된 Q^4의 원자는 탄소 원자임;

[0687] 또는 그의 라세미 형태, 이성질체, 제약상 허용되는 유도체.

[0688] 이들 화합물의 제조는 US 2004/0106631, 미국 특허 번호 7,429,598, EP-A-1400244 및 WO 2004/026818에 기재되어 있다.

[0689] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,936,609 및 US 2004/0249148 및 WO 2003/000693 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0690] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (26)을 갖는다:

[0691] 

(26)

[0692] ((26): 또한 이미다조트리아진 유도체로도 지칭됨.)

[0693] 상기 화학식 (26)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0694] R_1은 (C_6-C_{10})-아릴을 나타내고, 이는 할로겐, 포르밀, 카르바모일, 시아노, 히드록실, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, (C_1-C_6)-알킬 또는 (C_1-C_6)-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼에 의해 및 임의로 화학식 $SO_2NR_5R_6$의 라디칼에 의해 임의로 동일하거나 상이하게 치환되고, 여기서 R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6)-알킬을 나타내거나 또는 NR_5R_6은 옥소, 할로겐, (C_1-C_6)-알킬 및 (C_1-C_6)-아실로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼에 의해 임의로 동일하거나 상이하게 치환된, 질소 원자를 통해 결합된 4- 내지 8-원 헤테로시클릴을 나타내고,

[0695] R_2는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 나타내고,

[0696] R_3은 메틸 또는 에틸을 나타내고,

[0697] A는 O, S 또는 NR_7을 나타내고, 여기서 R_7은 수소 또는 (C_1-C_3)-알콕시에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)-알킬을 나타내고,

[0698] E는 결합 또는 (C_1-C_3)-알칸디일을 나타내고,

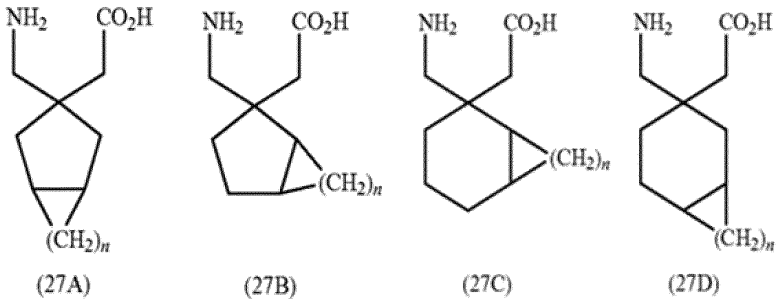
[0699] R_4는 (C_6-C_{10})-아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 나타내고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 할로겐, 포르밀, 카르복실, 카르바모일, $-SO_3H$, 아미노술포닐, 시아노, 히드록실, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알콕시, 1,3-디옥사-프로판-1,3-디일, (C_1-C_6)-알킬티오, (C_1-C_6)-알킬술피닐 및 (C_1-C_6)-알킬-술포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 라디칼에 의해 임의로 동일하거나 상이하게 치환되고, $-NR_8R_9$ 단부 임의로 메틸-치환된, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이고,

[0700] 여기서 R_8 및 R_9는 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6)-알킬 또는 (C_1-C_6)-아실을 나타냄, 또는 그의 염.

[0701] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,936,609 및 US 2004/0249148 및 WO 2003/000693에 기재되어 있다.

[0702] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2006/092692 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0703] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (27A), (27B, (27C) 및 (27D)를 갖는다:



(27A) (27B) (27C) (27D)

[0704]

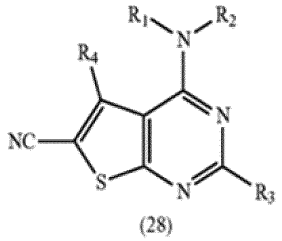
[0705] 여기서 n은 1 내지 4의 정수이고, 입체중심이 존재하는 경우에, 각각의 중심은 독립적으로 R 또는 S일 수 있다.

[0706] ((27A), (27B), (27C), (27D): 또한 스피로축합된 4-아미노-부탄카르복실산 유도체로도 지칭됨.)

[0707] 이들 화합물의 제조는 WO 2006/092692에 기재되어 있다.

[0708] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2006/229306 및 WO 2004/065391 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0709] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (28)을 갖는다:



(28)

[0710]

[0711] ((28): 또한 4-아민-치환된 티에노[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 유도체로도 지칭됨.)

[0712] 상기 화학식 (28)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0713] R_1 및 R_2는

[0714] (1) 독립적으로 (a) 수소 원자; (b) 알킬, 알케닐 및 알키닐 기로부터 선택된 기 (여기서 각각의 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 독립적으로 할로겐 원자, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 모노- 및 디-알킬아미노아실, 옥소, 아미노 및 모노- 및 디-알킬아미노 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨); 또는 (c) 화학식 $(CH_2)_n$-R_6의 기 (여기서 n은 0 내지 4의 정수이고, R_6은 시클로알킬 또는 시클로알케닐 기를 나타냄)를 나타내고;

[0715] (2) R_1 및 R_2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리를 형성하고, 이 고리는 포화 또는 불포화이고, 할로겐 원자, 알킬, 히드록시, 알콕시, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 및 디-알킬아미노, 모노- 및 디-알킬아미노아실, 니트로, 시아노 및 트리플루오로메틸 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0716] R_3은 화학식 $(CH_2)_{n-G}$의 기이고, 여기서 n은 0 내지 4의 정수이고, G는 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내고, 이 기는 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0717] (1) 할로겐 원자;

[0718] (2) 알킬 및 알킬렌 기 (여기서 각각의 알킬 및 알킬렌 기는 독립적으로 할로겐 원자로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨); 및

[0719] (3) 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아릴옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 및 디-알킬아미

노, 아실아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 시아노, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시 기;

[0720] R_4는 수소 원자, 알킬 또는 아릴 기를 나타낸다.

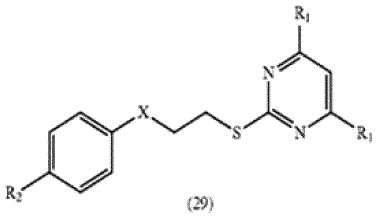
[0721] 이들 화합물의 제조는 US 2006229306 및 WO 2004/065391에 기재되어 있다.

[0722] 본 발명의 방법에 유용한 다른 화합물은 이미다조피리딘 유도체 (WO 2001/034601), 디히드로퓨린 유도체 (WO 2000/068230), 피롤 유도체 (WO 2001/032618), 벤조티오피라노이미다졸론 유도체 (DE 19950647), 구아닌 유도체 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 11:1081-1083, 2001), 헤테로시클릭 유도체 (WO 2012/150369), 아릴인데노피리딘 및 아릴인데노피리미딘 유도체 (미국 특허 번호 7,754,730), 술포닐벤젠 유도체 (JP 2006290791), 트랜스-아코니트산 (미국 특허 번호 9,610,268), 티에노피리미딘/티에노피리미디논 유도체 (Org Biomol Chem 12(24):4233-4242, 2014), 2-(이소프로필아미노)티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온 유도체 (Bioorg Med Chem Lett 25(9):1910-1914, 2015), 이소티아졸 및 이속사졸 융합된 피리미돈 유도체 (Bioorg Med Chem Lett 22(9):3223-3228, 2012), 이미다조피리다지논 유도체 (Bioorg Med Chem Lett 22(19):6286-6291, 2012), 술피드 유도체 (J Med Chem 57(20):8590-8607, 2014), 디히드로나프티리딘디온 유도체 (Bioorg Med Chem Lett 21(22):6652-6656, 2011), 푸란 유도체 (J Med Chem 55(7):3274-3284, 2012), S-치환된 퀴나졸린 (미국 특허 번호 9,796,687), 1,2-디히드로-3-페닐-2-티옥소-4(3H)-퀴나졸리논 (S14, S.14, CAS: 18741-24-7, Curr Med Chem 24(7):673-700, 2017), SUN11817 (CAS: 873539-34-5, Curr Med Chem 24(7):673-700, 2017), 3-페닐-2,4(1H,3H)-퀴나졸린디티온 (TC3.6, CAS: 16081-93-9, Curr Med Chem 24(7):673-700, 2017), 벤조티에노티아디아진 유도체 (Eur. J. Med. Chem. 36:333-338, 2001), 문헌 [Liras and Bell, Phosphodiesterases and Their Inhibitors, Wiley-VCH (pages 165-190), steroids, podocarpanes, and fused thiophenes (Journal of Biomolecular Screening, 15 (4), 359-367)]에 열거된 PDE7 억제제, 및 PDE7에 대해 유의한 억제 특성을 갖는 비-선택적 PDE 억제제, 예컨대 IBMX (3-이소부틸-1-메틸크산틴, CAS: 28822-58-4) 및 디피리다몰 (2,2',2'',2"-[[4,8-디(피페리딘-1-일)피리미도[5,4-d]피리미딘-2,6-디일]디니트릴로]테트라에탄올, CAS: 58-32-2) (Curr Med Chem 24(7):673-700, 2017) 및 이부딜라스트 (CAS: 50847-11-5) 및 IBMX에 추가로, 다른 메틸크산틴 유도체, 예컨대 카페인, 테오필린, 테오브로민, 파라크산틴, 7-메틸크산틴, 아미노필린, 펜톡시필린 (CAS: 6493-05-6)을 또한 포함하는 다른 유도체를 포함한다.

[0723] 상기 열거된 각각의 공개 특허 출원 및 학술지 논문의 개시내용은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함된다.

[0724] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2008/130619 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0725] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (29)를 갖는다:

[0726] 

(29)

[0727] ((29): 또한 피리미딘-2-일 술피드 유도체로도 지칭됨.)

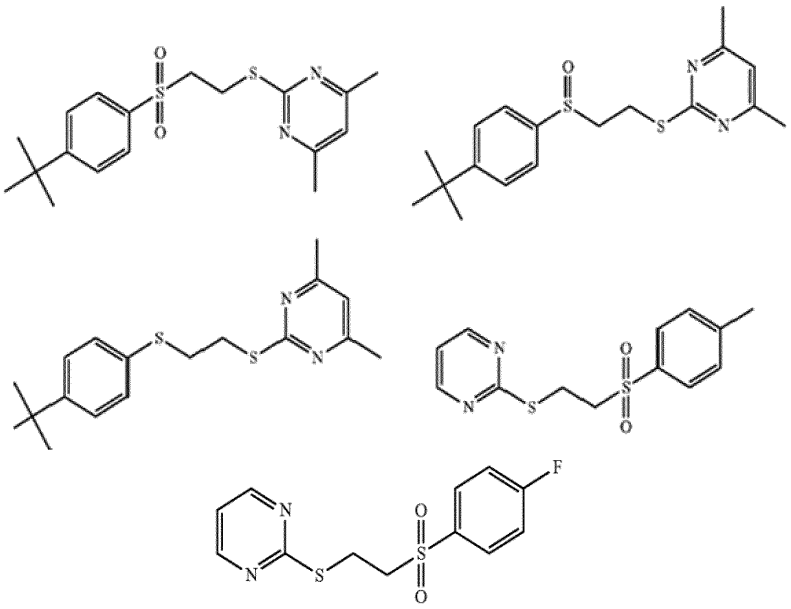
[0728] 상기 화학식 (29)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0729] X는 SO 또는 SO_2이고,

[0730] R_1은 H 또는 알킬이고,

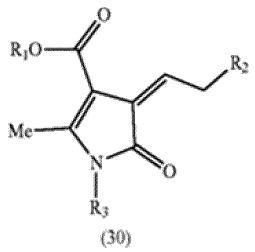
[0731] R_2는 알킬 또는 할로겐이다.

[0732] 구체적 실시양태에서, R_1은 Me이다. 다른 구체적 실시양태에서, R_1은 F이다. 특정 실시양태에서, R_2는 t-Bu이다. 구체적 실시양태에서, R_1은 메틸이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0733]

[0734] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (30)을 갖는다:



(30)

[0735]

[0736] 여기서

[0737] R_1은 알킬이고,

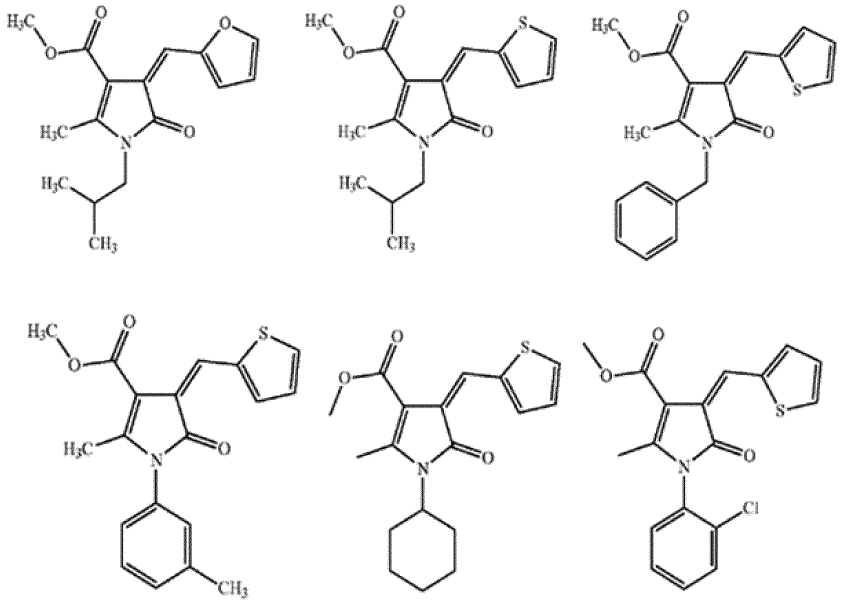
[0738] R_2는 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0739] R_3은 알킬, 아릴, 시클로알킬 또는 알킬아릴이다.

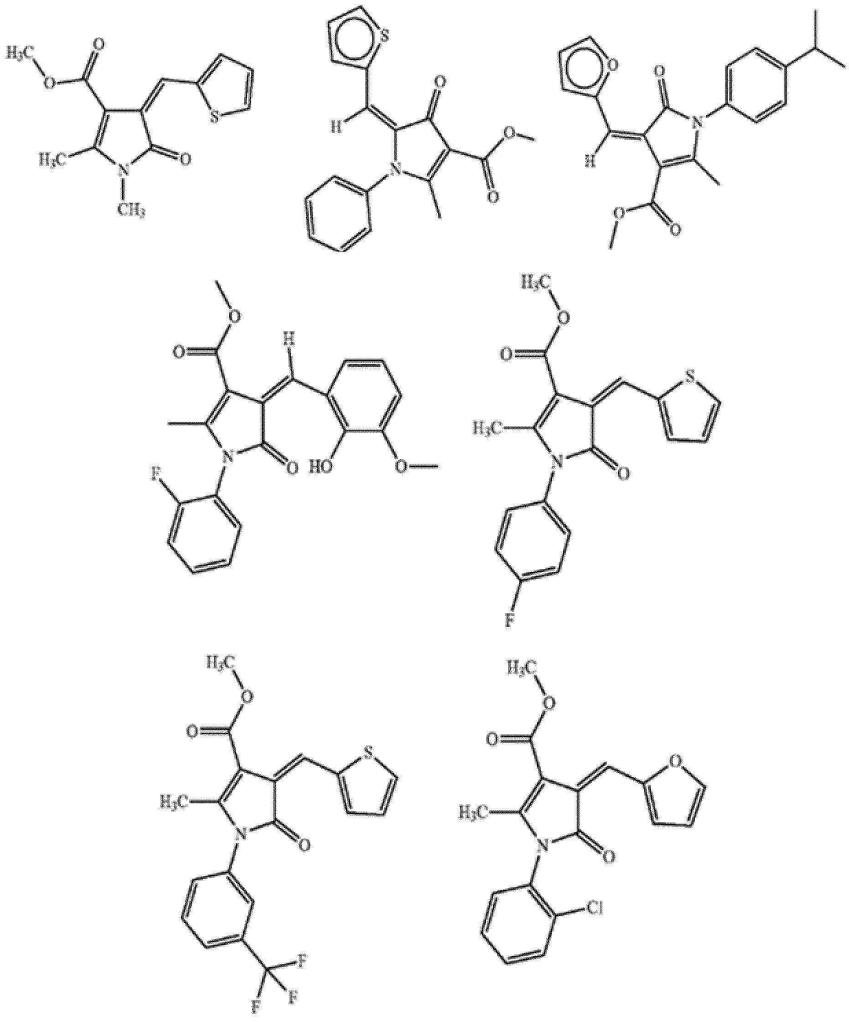
[0740] ((30): 또한 5-옥소-피롤-3-카르복실레이트 유도체로도 지칭됨.)

[0741] 구체적 실시양태에서, R_1은 메틸이다. 특정 실시양태에서, R_2는 푸라닐 또는 티오페닐이다. 다른 구체적 실시양태에서, R_2는 치환된 페닐 또는 벤질이다. 바람직한 실시양태에서, R_3은 이소-부틸이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

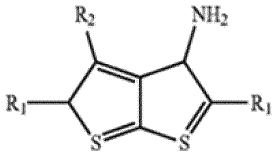
[0742]



[0743]



[0744] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (31)을 갖는다:



(31)

[0745]

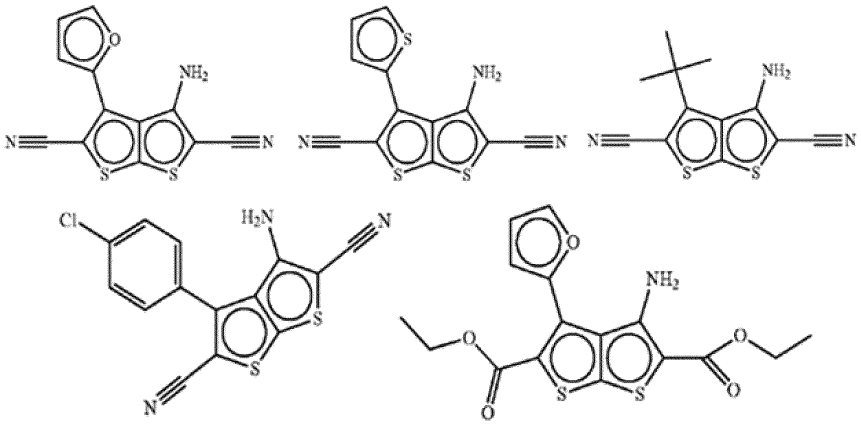
[0746] 여기서

[0747] R_1은 니트릴 또는 알킬카르복실레이트이고,

[0748] R_2는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

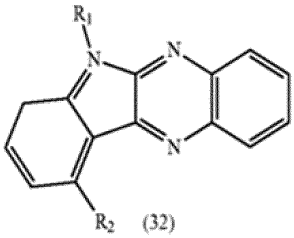
[0749] ((31): 또한 티에노[2,3-b]티오펜-3-아민 유도체로도 지칭됨.)

[0750] 구체적 실시양태에서, R_1은 니트릴 또는 메틸카르복실레이트이다. 특정 실시양태에서, R_2는 5원 헤테로아릴이다. 보다 구체적인 실시양태에서, R_2는 푸라닐 또는 티에닐이다. 다른 실시양태에서, R_2는 6원 아릴이다. 보다 구체적인 실시양태에서, R_2는 치환된 페닐이다.



[0751]

[0752] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (32)를 갖는다:



(32)

[0753]

[0754] 여기서

[0755] R_1은 알킬, 알케닐 또는 알킬카르복실산이고,

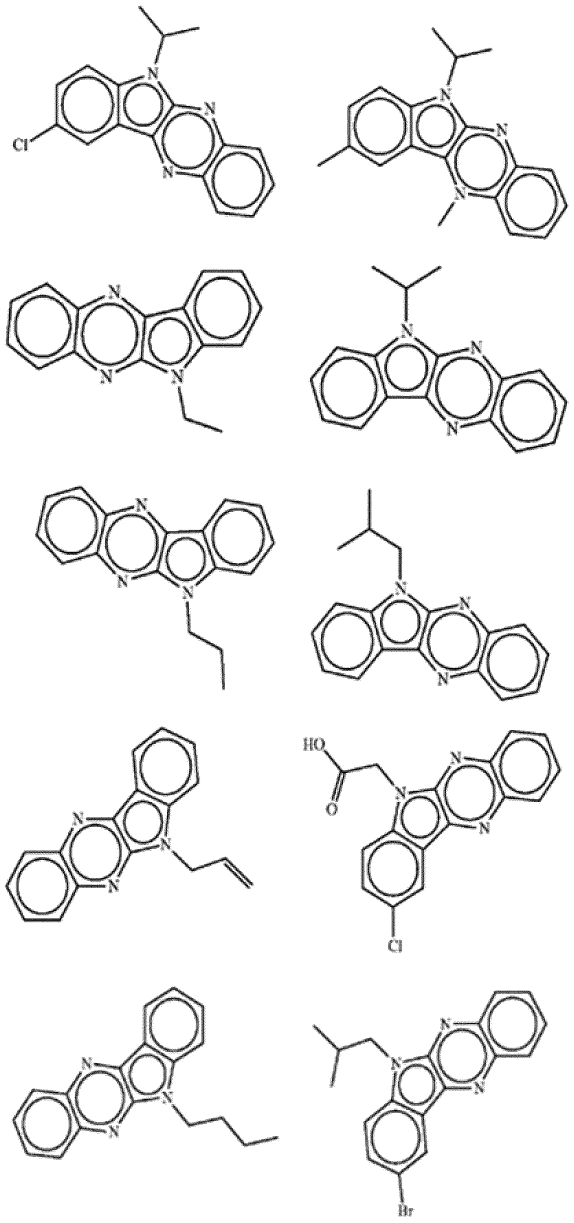
[0756] R_2는 할로겐이다.

[0757] ((32): 또한 인돌로[2,3-b]퀴녹살린 유도체로도 지칭됨.)

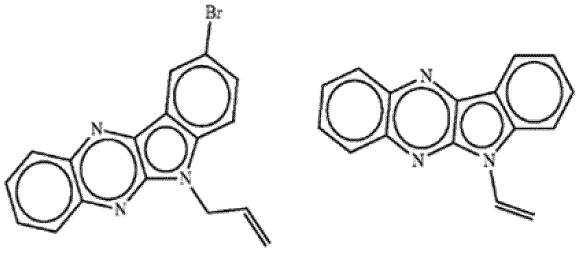
[0758] 특정 실시양태에서, R_1은 부틸이다. 다른 실시양태에서, R_1은 말단 알케닐이다.

[0759] 보다 구체적인 실시양태에서, R_1은 알릴 또는 비닐이다. 다른 실시양태에서, R_1은 C_{1-4}알킬이다. 구체적 실시양

태에서, R_1은 메틸카르복실산이다. 특정 실시양태에서, R_2는 Cl 또는 Br이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

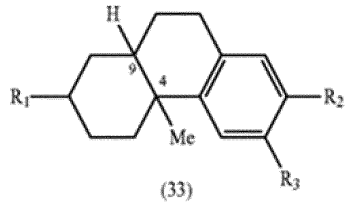


[0760]



[0761]

[0762] 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (33)을 갖는다:



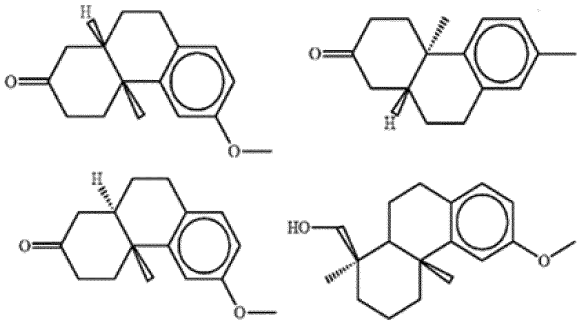
(33)

[0763]

[0764] 여기서

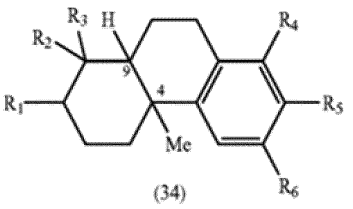
[0765] R_1은 CO 또는 알킬알콜이고, R_2는 알킬이고, R_3은 알콕시이고, C_4 및 C_9 입체중심은 독립적으로 (R) 또는 (S)이다.

[0766] 특정 실시양태에서, R_1은 카르보닐 또는 2-메틸프로판-1-올이다. 구체적 실시양태에서, R_2는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R_3은 메톡시이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0767]

[0768] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (34)를 갖는다:



(34)

[0769]

[0770] 여기서

[0771] R_1은 수소, 히드록실, 카르보닐 또는 알킬알콜이고,

[0772] R_2 및 R_3은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르복실레이트 또는 카르복실산으로부터 선택되고,

[0773] R_4는 수소 또는 알킬이고,

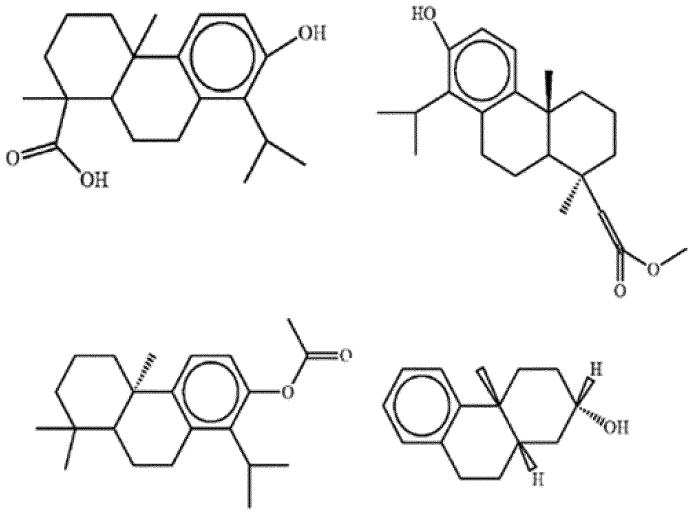
[0774] R_5는 수소, 알킬, 히드록실 또는 아세테이트이고,

[0775] R_6은 수소 또는 알콕시이고, C_4 및 C_9 입체중심은 독립적으로 (R) 또는 (S)이다.

[0776] ((33), (34): 또한 메틸페난트렌 유도체로도 지칭됨.)

[0777] 특정 실시양태에서, R1은 2-메틸프로판-1-올이다. 구체적 실시양태에서, R2는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R2는 메틸카르복실레이트이다. 구체적 실시양태에서, R_2 및 R3은 둘 다 메틸이다. 다른 실시양태에서, R2는 메틸이고, R3은 메틸카르복실레이트이다. 구체적 실시양태에서, R4는 이소-프로필이다. 구체적 실시양태에서, R5는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R6은 메톡시이다.

[0778] 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0779]

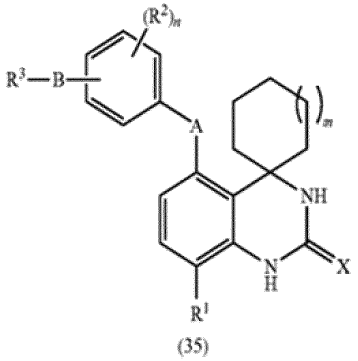
[0780] 상기 화합물과 관련하여, 용어 "알킬", "알케닐" 및 접두어 "알크-"는 직쇄 및 분지쇄 기 둘 다 및 시클릭 기, 즉 시클로알킬 및 시클로알케닐을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 이들 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유하며, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유한다. 바람직한 기는 총 10개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 시클릭 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있고, 바람직하게는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 시클릭 기는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸, 아다만틸, 노르보르난 및 노르보르넨을 포함한다. 이는 또한 접두어 "알킬-", 예컨대 알킬카르복실산, 알킬 알콜, 알킬카르복실레이트, 알킬아릴 등을 포함하는 기에서도 그러하다. 적합한 알킬카르복실산 기의 예는 메틸카르복실산, 에틸카르복실산 등이다. 적합한 알킬알콜의 예는 메틸알콜, 에틸알콜, 이소프로필알콜, 2-메틸프로판-1-올 등이다. 적합한 알킬카르복실레이트의 예는 메틸카르복실레이트, 에틸카르복실레이트 등이다. 적합한 알킬 아릴 기의 예는 벤질, 페닐프로필 등이다.

[0781] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 카르보시클릭 방향족 고리 또는 고리계를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 비페닐, 플루오레닐 및 인데닐을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 고리 헤테로 원자 (예를 들어, O, S, N)를 함유하는 방향족 고리 또는 고리계를 포함한다. 적합한 헤테로아릴 기는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 티아졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 카르바졸릴, 벤족사졸릴, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴녹살리닐, 벤조티아졸릴, 나프티리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 퀴나졸리닐 등을 포함한다.

[0782] 아릴 및 헤테로아릴 기는 비치환되거나 또는 알킬, 알콕시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 알킬티오, 할로알킬, 할로알콕시, 할로알킬티오, 할로겐, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 카르복시, 포르밀, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴알콕시, 아릴알킬티오, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴알킬티오, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 할로알킬카르보닐, 할로알콕시카르보닐, 알킬티오카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시카르보닐, 아릴티오카르보닐, 헤테로아릴티오카르보닐, 알카노일옥시, 알카노일티오, 알카노일아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴카르보닐티오, 알킬아미노술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 헤테로아릴술포닐, 아릴디아지닐, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 아릴알킬술포닐아미노, 알킬카르보닐아미노, 알케닐카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노알킬, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴알킬카르보닐아미노, 알킬술포닐아미노, 알케닐술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 아릴알킬술포닐아미노, 헤테로아릴술포닐아미노, 헤테로아릴알킬술포닐아미노, 알킬아미노카르보닐아미노, 알케닐아미노카르보닐아미노, 아릴아미노카르보닐아미노, 아릴알킬아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴알킬아미노카르보닐아미노 및 헤테로시클릴의 경우에 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 다른 기가 "치환된" 또는 "임의로 치환된" 것으로 기재된 경우에, 이때 이들 기는 또한 상기 열거된 치환기 중 1개 이상에 의해 치환될 수 있다.

[0783] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2008/142550 및 US 2010/0216823 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양

태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (35)를 갖는다:

[0784] 

(35)

[0785] ((35): 또한 스피로시클릭 및 치환된 퀴나졸린 유도체로도 지칭됨.)

[0786] 상기 화학식 (35)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0787] m은 0, 1 또는 2이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고,

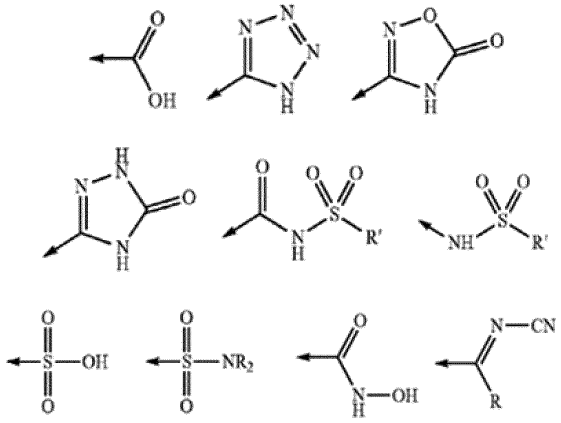
[0788] X는 O, S 또는 N-CN이고,

[0789] R^1은 할로겐 또는 CN이고,

[0790] A는 단일 결합, CH_2, O 또는 S이고,

[0791] B는 단일 결합, CH_2 또는 OCH_2이고, 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, (C_{1-6})알킬 (1 내지 3개의 플루오린 원자에 의해 임의로 치환됨), OH, (C_{1-6})알킬티오 또는 CN이고,

[0792] R^3은 하기 군 (i) 내지 (x)로부터 선택된다:

[0793] 

[0794] R은 H 또는 (C_{1-6})알킬 (1 내지 3개의 플루오린 원자에 의해 임의로 치환됨)이고, R'는 (C_{1-6})알킬 (1 내지 3개의 플루오린 원자에 의해 임의로 치환됨)임, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 다형체 또는 전구약물.

[0795] 상기 화합물과 관련하여, 용어 "알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 1가, 직쇄형 또는 분지형, 포화 탄화수소 쇄를 나타낸다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 네오펜틸, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-에틸부틸 및 2,2-디메틸부틸을 포함한다. 바람직한 알킬 기는 특히 메틸 및 에틸, 특히 메틸이다.

[0796] 언급된 경우에, 알킬 기는 1 내지 3개의 플루오린 원자에 의해 치환될 수 있다. 치환은 알킬 쇄 상의 임의의 위치에서 이루어질 수 있다. 바람직하게는, 이러한 플루오린화 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는다. 모노-, 디- 및 트리플루오로메틸 기 (특히 트리플루오로메틸) 및 모노-, 디- 및 트리플루오로에틸 기 (특히 2,2,2-트리플루오로에틸)가 특히 바람직하다.

[0797] 용어 "알콕시"는 "알킬-O-"를 나타내며, 여기서 "알킬"은 그의 가장 넓은 측면 또는 바람직한 측면에서 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 알콕시 기는 기, 특히 메톡시 및 에톡시이다. 용어 "알킬티오"는 "알킬-S-"를 나타내며, 여기서 "알킬"은 그의 가장 넓은 측면 또는 바람직한 측면에서 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 알킬티오 기는 (C_{1-4})알킬티오 기, 특히 메틸티오 및 에틸티오이다. 용어 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 나타낸다. 바람직한 할로겐 기는 플루오로 및 클로로이다.

[0798] 바람직하게는, m은 0 또는 1, 보다 바람직하게는 1이다.

[0799] 바람직하게는, n은 0 또는 1, 보다 바람직하게는 0이다.

[0800] 바람직하게는, X는 O 또는 N-CN, 보다 바람직하게는 O이다.

[0801] 바람직하게는, R^1은 F 또는 Cl, 보다 바람직하게는 C_1이다.

[0802] 바람직하게는, A는 단일 결합 또는 O, 보다 바람직하게는 O이다.

[0803] 기 B가 OCH_2인 경우에, 산소 원자는 벤젠 고리에 결합되고, 메틸렌 기는 기 R^3에 결합된다.

[0804] 바람직하게는, B는 단일 결합이다.

[0805] 바람직하게는, R^2는 F 또는 Cl, 보다 바람직하게는 F이다.

[0806] 바람직하게는, R^3은 기 (i), (ii), (iii), (iv), (v) 또는 (vi), 보다 바람직하게는 기 (i) 또는 (ii), 특히 기 (ii)이다.

[0807] 한 실시양태에서, 기 -B-R^3은 페닐 고리의 2-위치에 존재한다 (기 A의 위치는 1-위치임). 다른 실시양태에서, 기 -B-R^3은 3-위치에 존재한다. 추가 실시양태에서, 기 -B-R^3은 4-위치에 존재한다.

[0808] 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 상기 화학식에서의 각각의 가변기가 각각의 가변기에 대한 적합한 및/또는 바람직한 기로부터 선택된 것을 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 보다 더 바람직한 PDE7 억제제는 상기 화학식에서의 각각의 가변기가 각각의 가변기에 대해 보다 바람직한 또는 가장 바람직한 기로부터 선택된 것을 포함한다.

[0809] 관련 실시양태에서, 하기 PDE7 억제제가 본 발명의 방법에 유용하다: 5-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)]-2-플루오로벤조산, 3-(8'-클로로-2-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일벤조산, 5-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-4'-일)]-2-플루오로벤조산, 8-클로로-5'-[4-플루오로-3-(2H-테트라졸-5-일)페닐]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, [3-(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)페녹시]아세트산, 2-{(8'-클로로-2'-옥소-2,3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시}-3-플루오로벤조산, 2-{(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-5'-옥시}-3-플루오로벤조산, 3-클로로-2-{(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시}벤조산, 3-클로로-2-{(8'-플루오로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시}벤조산, 8'-클로로-5'-[2-플루오로-6-(2H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[4-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[6-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[4-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[6-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[6-클로로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-플루오로-6-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-플루오로-6-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 2-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]-3-플루오로-N-(메틸술포닐)벤즈아미드, N-{2-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]-3-플루오로페닐}-1,1,1-트리플루오로메탄술폰아

미드, {2-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]-3-플루오로페닐}아세트산, {2-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]페녹시}아세트산, {4-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로 [시클로헥산-1,4'-퀴나졸린-5'-일)옥시]페녹시}아세트산, 메틸 2-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]-3-플루오로벤조에이트,

[0810] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 전구약물.

[0811] 또 다른 관련 실시양태에서, 하기 PDE7 억제제가 본 발명의 방법에 유용하다: 8'-클로로-5'-[2-플루오로-6-(2H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[4-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[6-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[4-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[6-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[6-클로로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온,

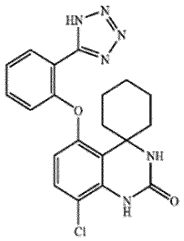
[0812] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 전구약물.

[0813] 하기 화합물이 가장 바람직하다: 8'-클로로-5'-[2-플루오로-6-(2H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[4-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[6-플루오로-2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로펜탄-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-2'(3'H)-온,

[0814] 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 전구약물.

[0815] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

(35A)



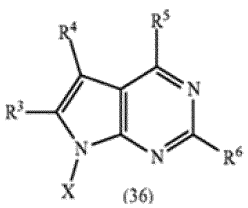
[0816]

[0817] CAS: 1086424-30-7.

[0818] 35A의 화학식은 또한 ISBN: 978-3-527-33219-9 (Liras and Bell, Phosphodiesterases and Their Inhibitors, Wiley-VCH)에 언급되어 있다.

[0819] 이들 화합물의 제조는 WO 2008/142550 및 US 2010/0216823에 기재되어 있다.

[0820] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 7,498,334, US 2005/0059686 및 WO 2003/055882 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (36)을 갖는다:



(36)

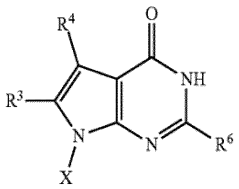
[0821]

[0822] ((36): 또한 피롤로피리미딘 유도체로도 지칭됨.)

[0823] 상기 화학식 (36)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0824] X는 페닐 또는 Het이고, 이들 각각은 비치환되거나 또는 R_1 및/또는 R_2에 의해 일치환 또는 다치환되고, R_1 및 R_2는 각각 서로 독립적으로 A, OH, OA, SA, SOA, SO2A, SO2NH2, SO2NHA, SO2AA', CN, NO2, NH2, NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH2, CONHA, CONAA' 또는 Hal이고, R' 및 R_2는 함께 대안적으로 -OCH2O- 또는 -OCH2CH2O-이고, R^3은 A, OH, OA, SA, SOA, SO2A, SO2NH2, SO2NHA, SO2AA', CN, NO2, NH2, NHA, NHB, NAA', NHCOA, NHCOOA, NHCOB, NHCOOB, COOH, COOA, COOB, CONH2, CONHA, CONHB, CONAA' 또는 Hal이고, R^4는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬 또는 알케닐 (이는 1 내지 5개의 F 및/또는 Cl 원자에 의해 치환될 수 있고/거나 여기서 1개 이상의 CH2 기는 O, S, SO, SO_2, NH, NA, NHCO, NACO, NHCOO 또는 NACOO에 의해 대체될 수 있음), 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 또는 시클로알케닐 (여기서 1 또는 2개의 CH2 기는 O, S, SO, SO_2, SO_2NH, SO2NA, NH, NHA, NHCONH, NACONH, NACONA, NHCO, NACO, NHCOO 또는 NACOO에 의해 대체될 수 있음)이고, R^5는 OH, OA, SA, SOA, SO2A, SO2NH2, SO2NHA, SO2AA', CN, NO2, NH2, NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH2, CONHA, CONAA' 또는 Hal이고, R^6은 H, OH, OA, SA, SOA, SO2A, SO2NH2, SO2NHA, SO2AA', CN, NO2, NH2, NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH2, CONHA, CONAA' 또는 Hal이고, A 및 A'는 각각 서로 독립적으로 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬 또는 알케닐 (이는 1 내지 5개의 F 및/또는 Cl 원자에 의해 치환될 수 있고/거나 여기서 1개 이상의 CH2 기는 O, S, SO, SO2, NH, NR7, NHCO, NR7CO, NHCOO 또는 NR7COO에 의해 대체될 수 있음)이다. A 및 A'는 함께 대안적으로 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌이고, 여기서 1 또는 2개의 CH2 기는 CHR7, CHR7R8, O, S, SO, SO2, NH, NR7, NHCO, NR7CO, NHCOO 또는 NR7COO에 의해 대체될 수 있다. B는 페닐 또는 Het이고, 이들 각각은 비치환되거나 또는 R1 및/또는 R2에 의해 일치환 또는 다치환되고, Het는 1-3개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 방향족 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이고, 이는 비치환되거나 또는 A", Hal 또는 CF3에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, R7 및 R8은 각각 서로 독립적으로 5개 이하의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬 또는 알케닐이고, 이는 1 내지 5개의 F 및/또는 Cl 원자에 의해 치환될 수 있고/거나 여기서 1개 이상의 CH2 기는 O, S, SO, SO2 또는 NH에 의해 대체될 수 있고, A"는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, Hal은 F, C_1, Br 또는 I임, 및 그의 제약상 사용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 (모든 비의 그의 혼합물 포함).

[0825] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 R^5가 OH인 상기 화학식의 화합물을 포함하며, 이는 또한 하기 화학식의 그의 호변이성질체 형태일 수 있다:



[0826]

[0827] 상기 화합물과 관련하여, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 이들 화합물의 광학 활성 형태 (입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 및 수화물 및 용매화물을 포함한다. 용어 화합물의 용매화물은 그의 상호 인력으로 인해 형성되는 화합물 상으로의 불활성 용매 분자의 부가를 의미하는 것으로 간주된다. 용매화물은, 예를 들어 1수화물, 2수화물 또는 알콜레이트이다.

[0828] 상기 화합물과 관련하여, 용어 제약상 사용가능한 유도체는, 예를 들어 상기 화합물의 염 및 소위 전구약물 화합물을 의미하는 것으로 간주된다. 용어 전구약물 유도체는, 예를 들어 상기 화합물이, 예를 들어 알킬 또는 아실 기, 당 또는 올리고펩티드로 변형되고 유기체에서 신속하게 절단되어 활성 화합물을 방출하는 것을 의미하는 것으로 간주된다. 이들은 또한, 예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)]에 기재된 바와 같은 상기 화합물의 생분해성 중합체 유도체를 포함한다.

[0829] 상기 화합물과 관련하여, 1회 초과로 발생하는 모든 라디칼의 의미는 각각의 경우에 서로 독립적이다.

[0830] A 및 A'는 바람직하게는 알킬, 더욱 바람직하게는 1 내지 5개의 플루오린 및/또는 염소 원자에 의해 치환된 알

킬, 더욱 바람직하게는 알케닐이다.

[0831] 상기 화학식에서, 알킬은 바람직하게는 비분지형이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 n-헥실이다. 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, n-펜틸, n-헥실 또는 n-데실이 특히 바람직하다.

[0832] A"는 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 n-헥실이다. 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸이 특히 바람직하다.

[0833] 시클로알킬은 바람직하게는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는 시클로프로필 또는 시클로부틸, 더욱 바람직하게는 시클로펜틸 또는 시클로헥실, 추가로 또한 시클로헵틸이고; 시클로펜틸이 특히 바람직하다.

[0834] 알케닐은 바람직하게는 비닐, 알릴, 2- 또는 3-부테닐, 이소부테닐 또는 sec-부테닐이고; 추가로 4-펜테닐, 이소펜테닐 또는 5-헥세닐이 바람직하다.

[0835] 알킬렌은 바람직하게는 비분지형이고, 바람직하게는 메틸렌 또는 에틸렌, 더욱 바람직하게는 프로필렌 또는 부틸렌이다.

[0836] Hal은 바람직하게는 F, Cl 또는 Br, 추가로 또한 I이다.

[0837] 라디칼 R_1 및 R_2는 동일하거나 상이할 수 있고, 바람직하게는 페닐 고리의 2- 또는 4-위치에 있다. 이들은, 예를 들어 서로 독립적으로 A 또는 Hal이거나 또는 함께 메틸렌디옥시이다.

[0838] 그러나, 이들은 바람직하게는 각각 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 벤질옥시, 또한 플루오로-, 디플루오로- 또는 트리플루오로-메톡시 또는 1-플루오로-, 2-플루오로-, 1,2-디플루오로-, 2,2-디플루오로-, 1,2,2-트리플루오로- 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시, 추가로 플루오린 또는 염소이다.

[0839] R_1은 특히 바람직하게는 플루오린, 염소, 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0840] R_2는 특히 바람직하게는 플루오린, 염소, 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0841] X는 바람직하게는 R_1에 의해 일치환되거나 또는 비치환된 Het인 페닐 라디칼이다.

[0842] X는 특히 바람직하게는 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 4-메틸-페닐, 3-클로로페닐 또는 4-클로로페닐이다.

[0843] Het는 바람직하게는, 예를 들어 비치환된 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 더욱 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일 또는 1,2,3-티아-디아졸-4- 또는 -5-일이다.

[0844] R^3은 바람직하게는, 예를 들어 COOA" 또는 COOH이다.

[0845] R^4는 바람직하게는, 예를 들어 1-5개의 F 또는 Cl 원자에 의해 치환될 수 있는, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 n-헥실이다. 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, n-펜틸, n-헥실 또는 n-데실이 특히 바람직하다.

[0846] R^5는 바람직하게는 Cl 또는 OH이다.

[0847] R^6은 바람직하게는 H이다.

[0848] 상기 화합물과 관련하여, 상기 라디칼 중 적어도 1개는 상기 나타낸 바람직한 의미 중 하나를 갖는다.

[0849] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물 (여기서 X는 R_1에 의해 일치환되거나

또는 비치환된 Het인 페닐 라디칼이고; R_1은 A 또는 Hal이고; R^3은 COOA" 또는 COOH이고; R^4는 1-5개의 F 또는 Cl 원자에 의해 치환될 수 있는, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬이고; R^5는 Cl 또는 OH이고; R^6은 H임)을 포함한다.

[0850] 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물 (여기서 X는 R_1에 의해 일치환되거나 또는 비치환된 Het인 페닐 라디칼이고, R_1은 A 또는 Hal이고, R^3은 COOA" 또는 COOH이고, R^4는 1-5개의 F 또는 Cl 원자에 의해 치환될 수 있는, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬이고, R^5는 Cl 또는 OH이고, R^6은 H이고, Het는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐이고, A 및 A"는 각각 서로 독립적으로 1-5개의 F 또는 Cl 원자에 의해 치환될 수 있는, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬이고, Hal은 F, Cl 또는 Br임) 및 그의 제약상 사용 가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 (모든 비의 그의 혼합물 포함)를 포함한다.

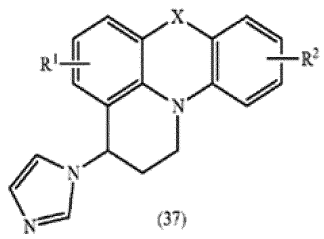
[0851] 상기 화합물의 제조 및 또한 그의 제조를 위한 출발 물질은 문헌 (예를 들어, 표준 문헌, 예컨대 [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart])에, 정확하게는 상기 반응에 대해 공지되어 있고 그에 적합한 반응 조건 하에 기재되어 있다. 또한, 그 자체로 공지된 변이체가 본원에 사용될 수 있지만, 여기서 보다 상세히 언급되지는 않는다.

[0852] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기를 포함한다:

[0853] 에틸 5-이소프로필-4-옥소-7-p-톨릴-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-6-카르복실레이트, 에틸 5-메틸-4-옥소-7-(3-클로로페닐)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트, 에틸 5-메틸-4-옥소-7-(2-클로로페닐)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트, 에틸 5-메틸-4-옥소-7-(2-플루오로페닐)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트, 에틸 5-프로필-4-옥소-7-(2-클로로페닐)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트, 에틸 5-메틸-4-옥소-7-(4-클로로페닐)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트, 에틸 5-메틸-4-옥소-7-p-톨릴-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-6-카르복실레이트, 메틸 5-메틸-4-옥소-7-(2-클로로페닐)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트, 메틸 5-메틸-4-옥소-7-페닐-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-6-카르복실레이트, 메틸 5-메틸-4-옥소-7-(2-티에닐)-4,7-디히드로-3H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-6-카르복실레이트, 및 그의 제약상 사용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 (모든 비의 그의 혼합물 포함).

[0854] 상기 화합물의 제조는 미국 특허 번호 7,498,334 및 WO 2003/055882에 기재되어 있다.

[0855] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,884,800 및 WO 2001/036425 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (37)을 갖는다:

[0856] 

(37)

[0857] 상기 화학식 (37)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0858] R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 각각 A1, OA1, SA1 또는 Hal을 나타내고, A1은 H, A, 알케닐, 시클로알킬 또는 알킬렌시클로알킬을 나타내고, A는 1-10개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고, Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고, x는 O, S, SO 또는 SO_2를 나타냄, 및 그의 생리학상 허용되는 염 및/또는 용매화물.

[0859] 상기 화합물과 관련하여, A는 1-10개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 헥실을 나타낸다. 이들 라디칼 중, 1-7개의 H 원자는 또한 F 및/또는 Cl에 의해 대체될 수 있다. 따라서, A는 또한, 예를 들어 트리플루오로메틸 또

는 펜타플루오로에틸을 나타낸다. 시클로알킬은 3-9개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는, 예를 들어 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 나타낸다. 알케닐은 2-10개의 탄소 원자를 갖고, 선형 또는 분지형이고, 바람직하게는 비닐, 프로페닐 또는 부테닐을 나타낸다. 알킬렌시클로알킬은 4-10개의 탄소 원자를 갖고, 예를 들어 메틸렌시클로펜틸, 에틸렌시클로펜틸, 메틸렌시클로헥실 또는 에틸렌시클로헥실을 나타낸다. R^1 및 R^2는 바람직하게는 각각의 경우에 서로 독립적으로 H, 플루오린, 염소, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 메틸티오, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 나타낸다.

[0860] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화합물을 포함한다:

[0861] X는 S이고;

[0862] X는 S이고, R^1은 H이고;

[0863] X는 S이고, R^1은 F 또는 Cl이고;

[0864] X는 S이고, R^2는 H이고;

[0865] X는 S이고, R^2는 F 또는 Cl이고;

[0866] X는 S이고, R^1은 H이고, R^2는 F 또는 Cl이고;

[0867] X는 S이고, R^1은 F 또는 Cl이고, R^2는 H이고;

[0868] X는 S이고; A1은 H 또는 A이고, A는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고;

[0869] X는 S이고, R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 각각 A1 또는 Hal을 나타내고, A1은 H 또는 A이고, A는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이고, Hal은 F 또는 Cl임;

[0870] 및 그의 생리학상 허용되는 염 및 용매화물.

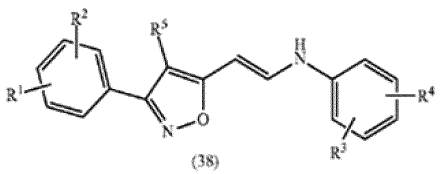
[0871] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:

[0872] 10-클로로-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 4-클로로-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진,
10-메톡시-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 10-프로폭시-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 10-메틸티오-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 10-플루오로-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 4,10-디클로로-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 10-트리플루오로메틸-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 4-시클로펜톡시-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진, 10-클로로-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-7-옥사-1b-아자벤조[de]-안트라센 및 10-클로로-3-이미다졸-1-일-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2,1-kl]페노티아진 7,7-디옥시드.

[0873] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,884,800 및 WO 01/036425에 기재되어 있다.

[0874] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,531,498 및 WO 2001/032175 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0875] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (38)을 갖는다:

[0876] 

(38)

[0877] ((38): 또한 이속사졸 유도체로도 지칭됨.)

[0878] 상기 화학식 (38)의 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0879] R^1, R^2, R^3, R^4는 각각 서로 독립적으로 Hal, OA1, SA1, A, H, COOA1, CN 또는 CONA1A2이고,

[0880] R^5는 COOA1, CN 또는 CONA1A2이고,

[0881] A1, A2는 각각 서로 독립적으로 H, A, 알케닐, 시클로알킬 또는 알킬렌시클로알킬이고,

[0882] A는 1 내지 10개의 C 원자를 갖는 알킬이고,

[0883] Hal은 F, Cl, Br 또는 I임,

[0884] 및 그의 생리학상 허용되는 염 및/또는 용매화물.

[0885] 상기 화합물과 관련하여, A는 1-10개의 C 원자를 갖는 알킬이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 C 원자를 갖고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필, 또한 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이지만, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 헥실이다. 또한, 라디칼 중 1-7개의 H 원자가 F 및/또는 Cl에 의해 대체되는 것이 가능하다. 따라서, A는 또한, 예를 들어 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸이다.

[0886] 시클로알킬은 3-9개의 C 원자를 갖고, 바람직하게는, 예를 들어 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 알케닐은 2-10개의 C 원자를 갖고, 선형 또는 분지형이고, 바람직하게는 비닐, 프로페닐 또는 부테닐이다.

[0887] 알킬렌시클로알킬은 4-10개의 C 원자를 갖고, 예를 들어 메틸렌시클로펜틸, 에틸렌시클로펜틸, 메틸렌시클로헥실 또는 에틸렌시클로헥실이다.

[0888] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화합물을 포함한다:

[0889] R^1은 H이고;

[0890] R^1 및 R^2는 H이고;

[0891] R^1은 H이고, R^2는 F 또는 Cl이고;

[0892] R^1, R^2는 각각 서로 독립적으로 H 또는 Hal이고;

[0893] R^1, R^2는 각각 서로 독립적으로 H 또는 Hal이고, A1, A2는 각각 서로 독립적으로 H 또는 A이고;

[0894] A1, A2는 각각 서로 독립적으로 H 또는 A이고;

[0895] R^1, R^2는 각각 서로 독립적으로 H 또는 Hal이고, A1, A2는 각각 서로 독립적으로 H 또는 A이고, A는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자를 갖는 알킬이고, Hal은 F 또는 Cl이다.

[0896] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:

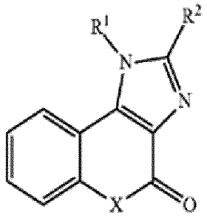
[0897] 5-[2-(2-플루오로-4-히드록시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸,
5-[2-(2,4-디플루오로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(3-메틸티오페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(2,4-디메톡시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, 5-(2-아미노-2-페닐비닐)-4-메틸아미노카르보닐-3-페닐이속사졸, 5-(2-페닐아미노비닐)-4-메톡시카르보닐-3-페닐이속사졸, 5-[2-(4-카르복시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(4-카르복시페닐아미노)비닐]-4-메톡시카르보닐-3-페닐이속사졸, 5-[2-(5-클로로-2-히드록시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(3,4-디메틸페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-클로로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, 5-(2-페닐아미노비닐)-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-메톡시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-카르복시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(2-플루오로-4-히드록시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, S-[2-(4-플루오로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(3,5-디클로로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, S-[2-(3-클로로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로페닐)이속사졸, S-(2-페닐아미노비닐)-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, S-[2-(4-클로로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, S-(2-페닐아미노비닐)-4-메톡시카르보닐-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-클로로페닐아미노)비닐]-4-메톡

시카르보닐-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, S-[2-(4-카르복시페닐아미노)비닐]-4-메톡시카르보닐-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, S-[2-(2,4-디플루오로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(2,4-디클로로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, S-[2-(4-카르복시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, S-[2-(3,5-디클로로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-메톡시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(2,4-디메톡시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(2-페닐페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-메틸페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸, 5-(2-페닐아미노비닐)-4-시아노-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-카르복시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-클로로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-[2-(3-메톡시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-[2-(4-클로로페닐아미노)비닐]-4-메톡시카르보닐-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-(2-페닐아미노비닐)-4-메톡시카르보닐-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-[2-(2,4-디클로로페닐아미노)비닐]-4-메톡시카르보닐-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-(2-페닐아미노비닐)-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(3-트리플루오로메톡시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(4-메톡시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(4-메톡시페닐아미노)비닐]-4-메톡시카르보닐-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)이속사졸, 5-[2-(3-메틸티오페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(2,4-디플루오로페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸, 5-[2-(2-플루오로-4-히드록시페닐아미노)비닐]-4-시아노-3-페닐이속사졸.

[0898] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,531,498 및 WO 01/032175에 기재되어 있다.

[0899] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 7,491,742 및 WO 2001/029049 (이들 각각은 그 전문이 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0900] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (39)를 갖는다:



(39)

[0901]

[0902] ((37), (39): 또한 이미다졸 유도체로도 지칭됨.)

[0903] 상기 화학식 (39)의 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0904] R^1은 H, A, 벤질, 인단-5-일, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-5-일, 디벤조티엔-2-일, 또는 비치환되거나 또는 Hal, A, A-CO-NH, 벤질옥시, 알콕시, COOH 또는 COOA에 의해 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐이고, R^2는 H 또는 A이고, X는 O 또는 S이고, Hal은 F, Cl, Br 또는 I이고, A는 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 알킬임, 및 그의 생리학상 허용되는 염 및/또는 용매화물.

[0905] 상기 화합물과 관련하여, A는 1-6개의 C 원자를 갖는 알킬이고, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 C 원자를 갖고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필, 또한 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이지만, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 헥실이다. A는 또한 시클로알킬, 예컨대, 예를 들어 시클로헥실이다. 알콕시는 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시이다. Hal은 바람직하게는 F 또는 C_1이다. A-CO-NH는 바람직하게는 아세트아미도이다.

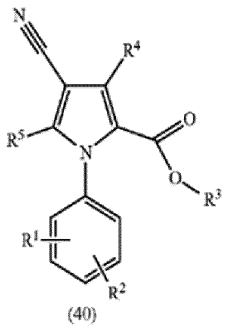
[0906] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물로부터 선택된다:

[0907] 1-페닐-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-벤질-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-시클로헥실-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-시클로펜틸-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-부틸-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-이소프로필-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-프로필-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-에틸-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-메틸-[1]벤

조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, [1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 2-메틸-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-페닐-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-벤질-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-시클로헥실-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-시클로펜틸-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-부틸-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-이소프로필-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-프로필-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-에틸-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-메틸-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, [1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 2-메틸-[1]벤조티오피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2-클로로페닐-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(4-메틸-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(4-플루오로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2,4-디메틸-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(3-클로로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2,4-디클로로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2,5-디클로로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(4-아세트아미도-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2-플루오로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(3-플루오로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2-벤질옥시-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2,6-디메틸-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(인단-5-일)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2-메톡시-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2,3-디메틸-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-(1H)-4-온, 1-(2,3-디클로로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(3-클로로-4-메틸-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(2,5-디메틸-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(4-클로로페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-5-일)-[1]벤조피라노-[3,4-d]이미다졸-4-(1-H)-온, 1-(디벤조티엔-2-일)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(3-메톡시-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 1-(4-카르복시-2-메틸-페닐)-[1]벤조피라노[3,4-d]이미다졸-4-(1H)-온, 및 그의 생리학상 허용되는 염 및/또는 그의 용매화물.

[0908] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,737,436 및 WO 2001/032618 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0909] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (40)을 갖는다:



(40)

[0910]

[0911] ((40): 또한 4-시아노-1H-피롤-2-카르복실레이트 유도체로도 지칭됨.)

[0912] 상기 화학식 (40)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0913] R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 각각 H, A, OA, SA 또는 Hal을 나타내고,

[0914] R^3은 H 또는 A를 나타내고,

[0915] R^4는 A 또는 NH_2를 나타내고,

[0916] R^5는 H, NH_2, NHA 또는 NA2를 나타내고,

[0917] A는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 알킬렌시클로알킬을 나타내고,

[0918] Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타냄,

[0919] 및 그의 생리학상 허용되는 염 및/또는 용매화물.

[0920] 상기 화합물과 관련하여, A는 1-10개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 헥실을 나타낸다. 이들 라디칼 중, 1-7개의 H 원자는 또한 F 및/또는 Cl에 의해 대체될 수 있다. 따라서, A는 또한, 예를 들어 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸을 나타낸다.

[0921] A는 또한 3-8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬을 나타내고, 바람직하게는, 예를 들어 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 나타낸다.

[0922] A는 또한 알케닐을 나타낸다. 알케닐은 2-10개의 탄소 원자를 갖고, 선형 또는 분지형이고, 예를 들어 비닐, 프로페닐 또는 부테닐을 나타낸다. A는 추가로 알킬렌시클로알킬을 나타낸다. 알킬렌시클로알킬은 4-10개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는, 예를 들어 메틸렌시클로펜틸, 에틸렌시클로펜틸, 메틸렌시클로헥실 또는 에틸렌시클로헥실을 나타낸다.

[0923] R^1 및 R^2는 바람직하게는 각각 서로 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, tert-부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, S-메틸, S-에틸, F 또는 Cl을 나타낸다.

[0924] R^3은 바람직하게는 H, 메틸 또는 에틸을 나타낸다.

[0925] R^4는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 NH2를 나타낸다.

[0926] R^5는 바람직하게는 H, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노를 나타낸다.

[0927] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 R^1 및 R^2가 둘 다 H는 아니고, R^1 또는 R^2 중 하나가 H인 경우에, 다른 하나는 CH3, OCH3 또는 C_1일 수 없는 것인 상기 화학식의 화합물을 포함한다.

[0928] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화합물을 포함한다:

[0929] R^1, R^2, R^3 및 R^5는 H이고, R^4는 메틸이고;

[0930] R^1은 4-C_1이고, R^2는 H이고, R^3은 에틸이고, R^4는 아미노이고, R^5는 H이고;

[0931] R^1 및 R^2는 H이고, R^3은 에틸이고, R^4는 메틸이고, R^5는 아미노이고;

[0932] R^1 및 R^2는 H이고, R^3은 에틸이고, R^4는 아미노이고, R^5는 H이고;

[0933] R^1 및 R^2는 H이고, R^3은 에틸이고, R^4는 H이고, R^5는 아미노이고;

[0934] R^1은 3-C_1이고, R^2는 4-O-메틸이고, R^3은 에틸이고, R^4는 아미노이고, R^5는 H이고;

[0935] R^1은 3-C_1이고, R^2는 4-O-메틸이고, R^3은 에틸이고, R^4는 메틸이고, R^5는 아미노이고;

[0936] R^1은 4-OCF3이고, R^2는 H이고, R^3은 에틸이고, R^4는 아미노이고, R^5는 H이고;

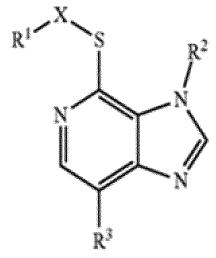
[0937] R^1은 3-Cl이고, R^2는 4-O-메틸이고, R^3은 에틸이고, R^4는 아미노이고, R^5는 H이고;

[0938] R^1은 3-Cl이고, R^2는 4-O-메틸이고, R^3은 에틸이고, R^4는 메틸이고, R^5는 아미노이고;

[0939] R^1은 4-OCF3이고, R^2는 H이고, R^3은 에틸이고, R^4는 아미노이고, R^5는 H이다.

[0940] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 6,613,778 및 WO 2001/034601 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0941] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (41)을 갖는다:



(41)

[0942]

[0943] ((41): 또한 이미다조[4,5-c]피리딘 유도체로도 지칭됨.)

[0944] 상기 화학식 (41)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0945] R^1은 CONR4R5를 나타내고,

[0946] R^2는 H 또는 A를 나타내고,

[0947] R4 및 R5는 서로 독립적으로 각각 H 또는 A1을 나타내고,

[0948] R^3은 Hal을 나타내고,

[0949] Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고,

[0950] A는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고,

[0951] A1은 1-10개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고,

[0952] X는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌을 나타내고, 여기서 에틸렌 기는 또한 이중 또는 삼중 결합에 의해 대체될 수 있음,

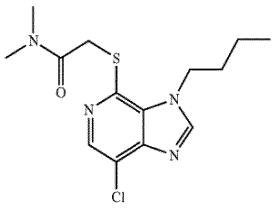
[0953] 및 그의 생리학상 허용되는 염 및/또는 용매화물.

[0954] 상기 화합물과 관련하여, A는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸을 나타낸다. 라디칼 중 1-7개의 H 원자는 또한 F 및/또는 Cl에 의해 대체될 수 있다. 따라서, A는 또한, 예를 들어 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸을 나타낸다.

[0955] A1은 1-10개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 헥실을 나타낸다. 라디칼 중 1-7개의 H 원자는 또한 F 및/또는 Cl에 의해 대체될 수 있다. 따라서, A1은 또한, 예를 들어 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸을 나타낸다.

[0956] X는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌, 바람직하게는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌을 나타내고, 여기서 1개의 에틸렌 기는 또한 이중 또는 삼중 결합에 의해 대체될 수 있다. 따라서, X는 또한, 예를 들어 -CH2-CH=CH-H2- 또는 -C≡C-를 나타낸다.

[0957] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다: 2-(3-부틸-7-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일술파닐)-N,N-디메틸아세트아미드



[0958] ,

[0959] 2-(3-부틸-7-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일술파닐)아세트아미드, 2-(3-부틸-7-클로로-3H-이미다조[4,5-

c]피리딘-4-일술파닐)프로피온아미드, 2-(3-부틸-7-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일술파닐)부티르아미드, 2-(3-부틸-7-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일술파닐)-N-헥실아세트아미드, 2-(3-부틸-7-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일술파닐)-N-옥틸아세트아미드, 4-(3-부틸-7-클로로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일술파닐)-부트-2-엔산 디메틸아미드.

[0960] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화학식 (41)에 따른 화합물을 포함한다:

[0961] R^3은 Cl이고;

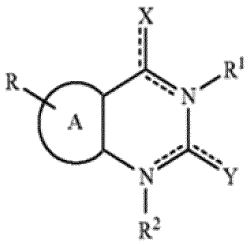
[0962] R^3은 Cl이고, X는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌이고;

[0963] R^3은 Cl이고, X는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌이고, A1은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다.

[0964] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 6,613,778 및 WO 01/034601에 기재되어 있다.

[0965] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2008/113881, US 2010/0152213 및 ES 2308916, 미국 특허 번호 9,192,610, WO 2010/133742 및 EP-A-2433637 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0966] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (42)를 갖는다:

[0967] 

(42)

[0968] ((42): 또한 퀴나졸린 유도체로도 지칭됨.)

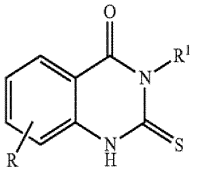
[0969] 상기 화학식 (42)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0970] A는 5, 6 또는 7원의 융합된 카르보시클로 또는 헤테로시클로이고, 포화 또는 불포화일 수 있고; 파선은 독립적으로 단일 또는 이중 결합을 나타내고; X 및 Y는 독립적으로 알킬, 수소, =O, =S, -N (알킬), -N(아릴), 아릴, O-알킬, O-아릴, 알킬-S 및 -S-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, $(Z)_n$-아릴, 헤테로아릴, -OR3; -C(O)OR3, $-(Z)_n$-C(O)OR3 및 -S(O)로 이루어진 군으로부터 선택됨, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 유도체, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체.

[0971] 예외: A가 비치환된 벤젠, X=O, Y=S인 경우, A가 비치환된 벤젠, X=O, Y=O인 경우, A가 비치환된 벤젠, X=O, Y=S-Me인 경우, A가 비치환된 티오펜, X=O, Y=S인 경우 및 A가 비치환된 벤조티오펜, X=O, Y=S인 경우.

[0972] 관련 실시양태에서, 상기 화합물은 환자에게 IV 투여하기 위한, 치료 유효량의 상기 화합물 또는 그의 혼합물, 그의 염, 유도체, 전구약물, 용매화물 또는 제약상 허용되는 입체이성질체를 담체, 아주반트 또는 제약상 허용되는 비히클과 함께 포함하는 유용한 제약 조성물을 구성한다.

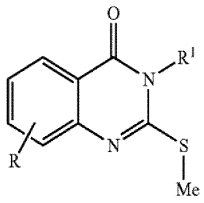
[0973] 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물: 4-옥소-2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 및 하기 군으로부터 선택된 그의 유도체를 포함한다:

[0974] 

[0975] 6-브로모-2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 6-브로모-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 6-브로모-(2,3,4-트리플루오로페닐)-4-옥소-2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 6-브로모-(2-브로모페닐)-4-옥소-2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 3-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-4-옥소-2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-8-메틸-4-옥소-2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 및 3-(2-브로모페닐)-8-메틸-4-옥소-2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린.

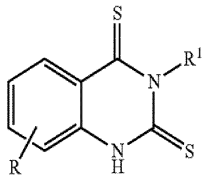
[0976] 6-브로모-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 6-브로모-(2,3,4-트리플루오로페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 6-브로모-(2-브로모페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 3-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 및 3-(2-브로모페닐)-8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 및 3-페닐-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 3-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 및 3-(2-브로모페닐)-8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린.

[0977] 추가의 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물: 2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린 및 하기 군으로부터 선택된 그의 유도체를 포함한다:

[0978] 

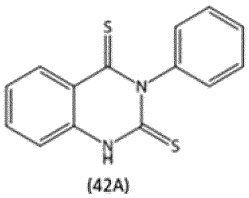
[0979] 6-브로모-(2,6-디플루오로페닐)-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린, 6-브로모-(2,3,4-트리플루오로페닐)-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린, 6-브로모-(2-브로모페닐)-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린, 3-페닐-8-메틸-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린, 3-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린, 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-8-메틸-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린 및 3-(2-브로모페닐)-8-메틸-2-메틸티오-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린.

[0980] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물: 2,4-디티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 및 하기 군으로부터 선택된 그의 유도체를 포함한다:

[0981] 

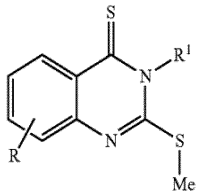
[0982] 3-페닐-2,4-디티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린, 3-(2,6-디플루오로페닐)-2,4-디티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 및 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-2,4-디티옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린.

[0983] 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기 제시된 화학식 (42A)이다:

[0984] 
(42A)

[0985] CAS: 16081-93-9.

[0986] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물: (2-메틸티오-4-티옥소-3,4-디히드로퀴나졸린) 및 하기 군으로부터 선택된 그의 유도체를 포함한다:



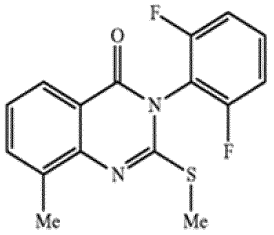
[0987]

[0988] 3-페닐-2-메틸티오-4-티옥소-3,4-디히드로퀴나졸린, 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-메틸티오-4-티옥소-3,4-디히드로퀴나졸린, 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-2-메틸티오-4-티옥소-3,4-디히드로퀴나졸린 및 3-(2-브로모페닐)-2-메틸티오-4-티옥소-3,4-디히드로퀴나졸린.

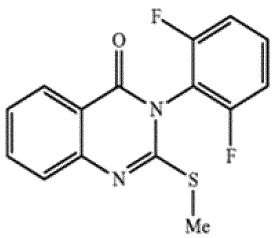
[0989] 상기 화합물의 제조는 WO 2008/113881, US 2010/0152213 및 ES 2308916에 기재되어 있다.

[0990] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2008/113881, US 2010/0152213 및 ES 2308916 (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0991] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (43A) 및/또는 (43B)를 갖는다:



(43A)



(43B)

CAS: 1062094-00-1, CAS: 1062094-26-1

[0992]

[0993] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 7,214,676 및 미국 2007/0049558 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0994] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:

[0995] 스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 스피로[시클로헵탄-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 7'-메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-페닐스피로[시클로헵탄-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온,
7'-클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 5'-클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-브로모스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-플루오로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 5',8'-디클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6',7'-디클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 5',6'-디클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-페닐스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-아이오도스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-브로모스피로[시클로부탄-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-브로모스피로[시클로헵탄-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-브로모-4-메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-브로모스피로[비시클로[3,2,1]옥탄-2-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6',8'-디클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-아이오도스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-페닐스피로[시클로헵탄-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-페닐스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-(3-피리딜)스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온,

8'-클로로-6'-(4-피리딜)스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-(4-카르복시페닐)-8'-클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-(3-카르복시페닐)-8'-클로로스피로(시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)-퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-(1H-인돌-5일)스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-(2-피리딜)스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-(3-디메틸아미노-프로프-1-이닐)스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)-퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-(3-메틸아미노-프로프-1-이닐)스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-(3-N-디메틸아미노-프로필카르복스아미드)페닐]-스피로-[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-(2-N-디메틸아미노-에틸카르복스아미드)페닐]-스피로-[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[3-(3-N-디메틸아미노-프로필카르복스아미드)페닐]-스피로-[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]스피로-[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[3-(2-N-디메틸아미노-에틸카르복스아미드)페닐]스피로-[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-티온, 8'-클로로-2'-시아노이미노스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린, 8'-클로로-6'-[4-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[-시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-(4-(2-모르폴린-4-일-에틸)-피페라진-1-카르보닐)-페닐]스피로[-시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-(4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[-시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-(4-(2-히드록시-에톡시)-에틸)-피페라진-1-카르보닐)-페닐]스피로[-시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 스피로[시클로헥산-1-9'-(8',9'-디히드로)-피라졸로[4',3'-f]퀴나졸린]-7'(6'H)-온,

8'-클로로-5'-메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 5',8'-디플루오로스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-(모르폴린-4-일)메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-히드록시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-히드록시-6'-아이오도-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-아이오도-5'-메톡시-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-시아노-5'-메톡시-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(4-모르폴리노)에톡시]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-디메틸아미노에톡시]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(2-아미노에톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(메틸아미노)에톡시]-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[3-디메틸아미노프로폭시]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-에톡시카르보닐메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온,

5'-카르복시메톡시-8'-클로로-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 5'-카르복시프로폭시-8'-클로로-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온,

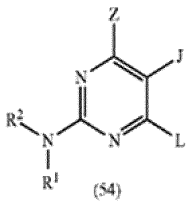
8'-클로로-5'-(3-술포프로폭시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(2-히드록시-에톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(5-에톡시카르보닐-푸란-2-일메톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(5-카르복시-푸란-2-일메톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-시아노메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(5-히드록시-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-아이오도-5'-[2-디메틸아미노-에톡시]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-(4-카르복시페닐)-8'-클로로-5'-메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 6'-(3-카르복시페닐)-8'-클로로-5'-메톡시스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[2-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-(피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-

2'(1'H)-온,
8'-클로로-6'-[4-카르바모일-페닐]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-[4-((1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-메톡시-6-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)페닐]스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-트리플루오로메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-6'-시아노메틸스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(3-디메틸아미노-2-히드록시-프로폭시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(3-메틸아미노-2-히드록시-프로폭시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(에톡시카르보닐메틸-아미노)-에톡시]-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-[2-(카르복시메틸-아미노)-에톡시]-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드, 8'-클로로-5'-(2-메탄술포닐아미노-2-옥소-에톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온, 8'-클로로-5'-(2-[(5-메틸-이속사졸-3-일메틸)-아미노]에톡시)-스피로[시클로헥산-1-4'-(3',4'-디히드로)퀴나졸린]-2'(1'H)-온.

[0996] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 7,087,614, US 2007/0049558 및 WO 2002/074754에 기재되어 있다.

[0997] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제 및 이중 PDE4/7 억제제는 미국 특허 번호 7,087,614, US 2003/0162802 및 WO 2002/102313 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[0998] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (54)를 갖는다:

[0999] 

(54)

[1000] ((42): 또한 2-아미노 치환된 피리미딘 유도체로도 지칭됨.)

[1001] 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 상기 화학식의 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체 및 제약상 허용되는 염, 전구약물 및 용매화물을 포함한다.

[1002] 상기 화학식 (54)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[1003] R^1은 H 또는 알킬이고;

[1004] R^2는 (a) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 (이들 중 어느 하나는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음); (b) 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 치환된 아릴 (단, T1, T2, T3 중 적어도 1개는 H 이외의 것); 또는 (c) 헤테로아릴 또는 헤테로시클로 고리에 융합된 아릴 (여기서 조합된 고리계는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환될 수 있음)이고;

[1005] Z는 (a) -OR4, -C(O)R4, -C(O)OR4, -SR4, -NR3R4, -C(O)NR3R4, -NR3SO_2R4c, 할로겐, 니트로, 할로알킬; 또는 (b) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 또는 시클로알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 치환될 수 있고;

[1006] J는 (a) 수소, 할로, -OR4a 또는 (b) 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1b, T2b 또는 T3b로 임의로 치환될 수 있고;

[1007] L은 (a) 수소, -OR4b, -C(O)R4b, -C(O)OR4b, -SR4b, -NR5R6, -C(O)NR5R6, -NR_5SO_2R4d, 할로겐, 할로알킬, 니트로 또는 (b) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 또는 시클로알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1c, T2c 또는 T3c로 임의로 치환될 수 있고;

[1008] R3 및 R4는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 또는 T3a로 임의로 치환될 수 있거나;

[1009] 또는 R3 및 R4는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 또는 T3a로 임의로 치환된 4 내지 8원 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고;

[1010] R4a는 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, 시클로알킬 또는 (시클로알킬)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1b, T2b 또는 T3b로 임의로 치환될 수 있고;

[1011] R4b는 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, (아릴)알킬, (헤테로아릴)알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, 시클로알킬 또는 (시클로알킬)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1c, T2c 또는 T3c로 임의로 치환될 수 있고;

[1012] R4c 및 R4d는 독립적으로 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 1 내지 3개의 기 T1a, T2a 또는 T3a로 임의로 치환될 수 있고;

[1013] R5 및 R6은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로아릴, (헤테로아릴)알킬, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로 또는 (헤테로시클로)알킬이고, 이들 중 임의의 것은 원자가가 허용하는 경우 1 내지 3개의 기 T1c, T2c 또는 T3c로 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나;

[1014] 또는 R5 및 R6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 1 내지 3개의 기 T1c, T2c 또는 T3c로 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고;

[1015] T1-1c, T2-2c 및 T3-3c는 각각 독립적으로 (1) 수소 또는 T6 (여기서 T6은 (i) 알킬, (히드록시)알킬, (알콕시)알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐)알킬, 아릴, (아릴)알킬, 헤테로시클로, (헤테로시클로)알킬, 헤테로아릴 또는 (헤테로아릴)알킬; (ii) 그 자체가 동일하거나 상이한 기 (i) 중 1개 이상에 의해 치환된 기 (i); 또는 (iii) 하기 T1-1c, T2-2c 및 T3-3c의 정의의 기 (2) 내지 (13) 중 1개 이상 (바람직하게는 1 내지 3개)에 의해 독립적으로 치환된 기 (i) 또는 (ii)임); (2) -OH 또는 -OT6, (3) -SH 또는 -ST6, (4) $-C(O)_tH$, $-C(O)_tT6$ 또는 $-O-C(O)T6$ (여기서 t는 1 또는 2임); (5) $-SO_3H$, $-S(O)T6$ 또는 $S(O)_tN(T9)T6$, (6) 할로, (7) 시아노, (8) 니트로, (9) -T4-NT7T8, (10) -T4-N(T9)-T5-NT7T8, (11) -T4-N(T10)-T5-T6, (12) -T4-N(T10)-T5-H, (13) 옥소이고,

[1016] T4 및 T5는 각각 독립적으로 (1) 단일 결합, (2) $-T11-S(O)_t-T12-$, (3) -T11-C(O)-T12-, (4) -T11-C(S)-T12-, (5) -T11-O-T12-, (6) -T11-S-T12-, (7) -T11-O-C(O)-T12-, (8) -T11-C(O)-O-T12-, (9) -T11-C(=NT9a)-T12- 또는 (10) -T11-C(O)-C(O)-T12이고,

[1017] T7, T8, T9, T9a 및 T10은 (1) 각각 독립적으로 수소 또는 T6의 정의에 제공된 기이거나, 또는 (2) T7 및 T8은 함께, 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1c, T2-2c 및 T3-3c의 설명에 열거된 1개 이상의 기로 치환되거나, 또는 (3) T7 또는 T8은, T9와 함께, 알킬렌 또는 알케닐렌일 수 있어, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 고리를 완성하고, 이 고리는 비치환되거나 또는 T1-1c, T2-2c 및 T3-3c의 설명에 열거된 1개 이상의 기로 치환되거나, 또는 (4) T7 및 T8 또는 T9 및 T10은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 기-N=CT13T14를 형성할 수 있고, 여기서 T13 및 T14는 각각 독립적으로 H 또는 T6의 정의에 제공된 기이고;

[1018] T11 및 T12는 각각 독립적으로 (1) 단일 결합, (2) 알킬렌, (3) 알케닐렌 또는 (4) 알키닐렌이다.

[1019] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 상기 화합물을 포함하며, 여기서

[1020] Z는 (a) 할로겐, 알콕시, 할로알킬, -NR3R4, -C(O)OR4, -C(O)NR3R4; (b) 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 중 어느 하나는 1개 이상의 T1a, T2a, T3a (특히 시아노, 임의로 치환된 알킬, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, $-SO_tT6$, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -T4NT7T8 또는 -T4N(T10)-T5-T6)로 임의로 치환될 수 있음); (c) 임의로 치환된 알킬 (특히 1개 이상의 -OH, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -T4-NT7T8, -T4-N(T10)-T5-H 또는 -T4-N(T10)-T5-T6으로 치환됨)이고;

[1021] J는 (a) H 또는 (b) 알킬 또는 알케닐 (이들 중 어느 하나는 (특히 1개 이상의 -OH, -OT6, $-CO_tH$ 또는 $-CO_tT6$으로) 임의로 치환될 수 있음)이고;

[1022] L은 (a) H; (b) 할로겐, 알콕시, 할로알킬, -NR5R6, -C(O)OR_{4b}, -C(O)NR5R6; (c) 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 중 어느 하나는 1개 이상의 T1c, T2c, T3c (특히 시아노, 임의로 치환된 알킬, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -SO_tT6, -CO_tH, -CO_tT6, -T4NT7T8 또는 -T4N(T10)-T5-T6)로 임의로 치환될 수 있음); 또는 (d) 임의로 치환된 알킬 (특히 1개 이상의 -OH, -CO_tH, -CO_tT6, -T4-NT7T8, -T4-N(T10)-T5-H 또는 -T4-N(T10)-T5-T6으로 치환됨)이고;

[1023] R^1은 H 또는 알킬이고;

[1024] R^2는 (a) 바람직하게는 H, 알킬, 할로알킬, 할로, 헤테로아릴, 시아노, $C(O)_tT6$, OT6, -T4NT7T8을 포함한 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환된 헤테로아릴 (보다 바람직하게는 티아졸릴 또는 옥사졸릴); (b) 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3 (바람직하게는 헤테로아릴 (바람직하게는 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴 (이들 중 임의의 것은 추가로 임의로 치환될 수 있음)), 시아노, $C(O)_tT6$, $S(O)_tN(T9)T6$, 할로 알킬 및 할로알킬을 포함함)으로 치환된 아릴; 또는 (c) 헤테로시클로 고리에 융합된 아릴 (예를 들어, 아릴 고리를 통해 결합된 2,3-디히드로-1H-인돌, 아릴 고리를 통해 결합된 퀴놀릴 (특히 퀴놀-6-일), 아릴 고리를 통해 결합된 퀴나졸리닐 (특히 퀴나졸린-7-일), 아릴 고리를 통해 결합된 신놀리닐 (특히 신놀린-6-일), 아릴 고리를 통해 결합된 이소퀴놀리닐 (특히 이소퀴놀-6-일) 및 아릴 고리를 통해 결합된 프탈라지닐 (특히 프탈라진-6-일))이고, 여기서 조합된 고리계는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3 (특히 할로, OH, OT6, 알킬, -CO_tH, -CO_tT6 또는 -C(O)NT7T8)으로 임의로 치환될 수 있고;

[1025] R3은 H 또는 임의로 치환된 알킬 (특히 1개 이상의 -OH 또는 -OT6으로 치환됨)이고;

[1026] R4는 (a) 수소; (b) 아릴 기가 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a (특히 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -CO_tH, -CO_tT6, -SO3H, -SO_tT6, -$SO_tN(T9)(T6)$, -T4NT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴)로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (아릴)알킬; (c) 헤테로아릴 기가 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a (특히 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -CO_tH, -CO_tT6, -SO_3H, -SO_tT6, -$SO_tN(T9)(T6)$, -T4NT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴)로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로아릴)알킬; (d) 헤테로시클로 기가 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a (특히 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -CO_tH, -CO_tT6, -SO_3H, -SO_tT6, -$SO_tN(T9)(T6)$, -T4NT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴)로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로시클로)알킬; (e) 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a (특히 -OH, -OT6, -CO_tH, -CO_tT6, -T4NTT8 또는 -T4-N(T10)-T5-T6)로 임의로 독립적으로 치환된 알킬; (f) 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a (특히 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로, 시아노, -OH, -OT6, -CO_tH, -CO_tT6, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT2T8)로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로이거나;

[1027] 또는 R3 및 R4는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 1 내지 3개의 기 T1a, T2a, T3a (특히 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로, 시아노, -OH, -OT6, -CO_tH, -CO_tT6, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT7T8)로 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로 고리 (특히 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디아자파닐 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)를 형성하고; R5는 수소 또는 알킬이고;

[1028] R6은 (a) 수소; (b) 아릴 기가 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c (특히 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -CO_tH, -CO_tT6, -SO_3H, -SO_tT6, -$SO_tN(T9)(T6)$, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴)로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (아릴)알킬; (c) 헤테로아릴 기가 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c (특히 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -CO_tH, -CO_tT6, -SO_3H, -SO_tT6, -$SO_tN(T9)(T6)$, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴)로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로아릴)알킬; (d) 헤테로시클로 기가 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c (특히 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -CO_tH, -CO_tT6, -SO_3H, -SO_tT6, -$SO_tN(T9)(T6)$, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴)로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로시클로)알킬; (e) 1개

이상의 기 T1c, T2c, T3c (특히 -OH, -OT6, -CO_tH, -CO_tT6, -T4NT7T8 또는 -T4-N(T10)-T5-T6)로 임의로 독립적으로 치환된 알킬; (f) 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c (특히 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로, 시아노, -OH, -OT6, -CO_tH, -CO_tT6, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT7T8)로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로이거나;

[1029] 또는 R5 및 R6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 1 내지 3개의 기 T1c, T2c, T3c (특히 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로, 시아노, -OH, -OT6, -COtH, -COtT6, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT7T8)로 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로 고리 (특히 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디아자파닐 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)를 형성한다.

[1030] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 상기 화합물을 포함하며, 여기서

[1031] Z는 (a) 할로겐, 알콕시, 할로알킬, -NR3R4, -C(O)OR4, -C(O)NR3R4; (b) 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 중 어느 하나는 시아노, 임의로 치환된 알킬, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -SO_tT6, -CO_tH, -CO_tT6, -T4NT7T8 또는 -T4N(T10)-T5-T6으로부터 선택된 1개 이상의 T1a, T2a, T3a로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 T4는 결합 또는 -C(O)-이고; T5는 -C(O)- 또는 -C(O)O-이고; T6은 알킬 또는 할로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H; 시클로알킬, 헤테로아릴, 히드록시 또는 -NT7T8로 임의로 치환된 알킬; 시클로알킬; 또는 할로겐으로 임의로 치환된 아릴이거나; 또는 T7 및 T8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 (히드록시)알킬, CO_tH 또는 CO_tT6으로 임의로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성하고, T10은 수소임); (c) 1개 이상의 -OH, -CO_tH, -CO_tT6, -T4-NT7T8, -T4-N(T10)-T5-H 또는 -T4-N(T10)-T5-T6 (여기서 T4는 -C(O)-이고; T5는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, (아릴)알킬 (R4의 정의에 기재된 바와 같이 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클로 (조합되어 헤테로시클로 고리를 형성하는 R3 및 R4의 정의에 기재된 바와 같이 임의로 치환됨)이고; T10은 H임)으로 임의로 치환된 알킬이고;

[1032] J는 (a) H 또는 (b) 알킬 또는 알케닐 (이들 중 어느 하나는 1개 이상의 -OH, -OT6, -CO_tH 또는 -CO_tT6으로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 T6은 알킬임)이고;

[1033] L은 (a) H; (b) 할로겐, 알콕시, 할로알킬, -NR5R6, -C(O)OR4b, -C(O)NR5R6; (c) 아릴 또는 헤테로아릴 (이들 중 어느 하나는 시아노, 임의로 치환된 알킬 (특히 CO_tH 또는 CO_tT6으로 치환됨), (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, -SO_tT6, -CO_tH, -CO_tT6, -T4NT7T8 또는 -T4N(T10)-T5-T6으로부터 선택된 1개 이상의 T1c, T2c, T3c로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 T4는 결합 또는 -C(O)-이고; T5는 -C(O)- 또는 -C(O)O-이고; T6은 알킬 또는 할로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H; 시클로알킬, 헤테로아릴, 히드록시 또는 -NT7T8로 임의로 치환된 알킬; 시클로알킬; 또는 할로겐으로 임의로 치환된 아릴이거나; 또는 T7 및 T8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 (히드록시)알킬, CO_tH 또는 CO_tT6으로 임의로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성하고; T10은 수소임); (d) 1개 이상의 -OH, -CO_tH, -CO_tT6, -T4-NT7T8, -T4-N(T10)-T5-H 또는 -T4-N(T10)-T5-T6 (여기서 T4는 -C(O)-이고; T5는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, (아릴)알킬 (R4의 정의에 기재된 바와 같이 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클로 (조합되어 헤테로시클로 고리를 형성하는 R3 및 R4의 정의에 기재된 바와 같이 임의로 치환됨)이고; T10은 H임)으로 임의로 치환된 알킬이고;

[1034] R^1은 H 또는 알킬이고;

[1035] R^2는 (a) 바람직하게는 H, 알킬, 할로알킬, 할로, 헤테로아릴, 시아노, $C(O)_tT6$, OT6, -T4NT7T8을 포함한 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3으로 임의로 치환된 헤테로아릴 (보다 바람직하게는 티아졸릴 또는 옥사졸릴); (b) 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3 (바람직하게는 헤테로아릴 (바람직하게는, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴 (이들 중 임의의 것은 추가로 임의로 치환될 수 있음), 시아노, $C(O)_tT6$, $S(O)_tN(T9)T6$, 할로 알킬 및 할로알킬을 포함함))으로 치환된 아릴; 또는 (c) 헤테로시클로 고리에 융합된 아릴 (예를 들어, 아릴 고리를 통해 결합된 2,3-디히드로-1H-인돌)이고, 여기서 조합된 고리계는 1 내지 3개의 기 T1, T2, T3 (특히 할로, -OH, -OT6, 알킬, -CO_tH, -CO_tT6 또는 -C(O)NT7T8)으로 임의로 치환될 수 있고;

[1036] R3은 H 또는 임의로 치환된 알킬 (특히 1개 이상의 -OH 또는 -OT6으로 치환됨)이고;

[1037] R4는 (a) 수소; (b) 아릴 기가 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, $-SO_3H$, $-SO_tT6$, $-SO_tN(T9)(T6)$, -T4NT7T8, -T4N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴 (여기서 T4는 결합, $-SO_2-$ 또는 -C(O)-이고; T5는 $-SO_2-$ 또는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬 또는 시클로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T9 및 T10은 수소임)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (아릴)알킬; (c) 헤테로아릴 기가 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -SO3H, $-SO_tT6$, $-SO_tN(T9)(T6)$, -T4NT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴 (여기서 T4는 결합, $-SO_2-$ 또는 -C(O)-이고; T5는 $-SO_2-$ 또는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬 또는 시클로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T9 및 T10은 수소임)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로아릴)알킬; (d) 헤테로시클로 기가 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -SO3H, $-SO_tT6$, -T4NT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴 (여기서 T4는 결합, $-SO_2-$ 또는 -C(O)-이고; T5는 $-SO_2-$ 또는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬 또는 시클로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T9 및 T10은 수소임)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로시클로)알킬; (e) -OH, -OT6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -T4NT7T8 또는 -T4-N(T10)-T5-T6 (여기서 T4는 결합이고; T5는 -C(O)-이고; T6은 알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T10은 수소임)으로부터 선택된 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 독립적으로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알킬 (특히 -T4NT7T8로 치환됨), 임의로 치환된 아릴 (특히 할로겐 또는 할로알킬로 치환됨), 시아노, -OH, -OT6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT7T8 (여기서 T4는 결합 또는 -C(O)-이고; T5는 -C(O)-, $-SO_2-$ 또는 -알킬렌-C(O)O-이고; T6은 알킬, 알콕시 또는 헤테로아릴이고; T7 및 T8은 독립적으로 H, 알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는 T7 및 T8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성함)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로이거나;

[1038] 또는 R3 및 R4는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디아자파닐 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)로부터 선택된 헤테로시클로 고리를 형성하고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된 알킬 (특히 -T4NT7T8로 치환됨), 임의로 치환된 아릴 (특히 할로겐 또는 할로알킬로 치환됨), 시아노, -OH, -OT6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT7T8 (여기서 T4는 결합 또는 -C(O)-이고; T5는 -C(O)-, $-SO_2-$ 또는 -알킬렌-C(O)O-이고; T6은 알킬, 알콕시 또는 헤테로아릴이고; T7 및 T8은 독립적으로 H, 알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는 T7 및 T8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성함)로부터 선택된 1 내지 3개의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 독립적으로 치환되고;

[1039] R5는 수소 또는 알킬이고;

[1040] R6은 (a) 수소; (b) 아릴 기가 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -SO3H, $-SO_tT6$, $-SO_tN(T9)(T6)$, -TNT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴 (여기서 T4는 결합, -SO2- 또는 -C(O)-이고; T5는 -SO2- 또는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬 또는 시클로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T9 및 T10은 수소임)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (아릴)알킬; (c) 헤테로아릴 기가 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -SO3H, $-SO_tT6$, $-SO_tN(T9)(T6)$, -T4NT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴 (여기서 T4는 결합, -SO2- 또는 -C(O)-이고; T5는 $-SO_2-$ 또는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬 또는 시클로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T9 및 T10은 수소임)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로아릴)알킬; (d) 헤테로시클로 기가 임의로 치환된 알킬, 할로, 시아노, 니트로, (히드록시)알킬, -OH, -OT6, -ST6, $-CO_tH$, $-CO_tT6$, -SO3H, $-SO_tT6$, -T4NT7T8, -T4-N(T10)-T5-T6, 헤테로시클로 또는 헤테로아릴 (여기서 T4는 결합, $-SO_2-$ 또는 -C(O)-이고; T5는 $-SO_2-$ 또는 -알킬렌-O-이고; T6은 알킬 또는 시클로알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T9 및

T10은 수소임)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c로 임의로 독립적으로 치환된 것인 (헤테로시클로)알킬; (e) -OH, -OT6, -OC_tH, -CO_tT6, -T4NT7T8 또는 -T4-N(T10)-T5-T6 (여기서 T4는 결합이고; T5는 -C(O)-이고; T6은 알킬이고; T7 및 T8은 독립적으로 H 또는 알킬이고; T10은 수소임)으로부터 선택된 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c로 임의로 독립적으로 치환된 알킬; 임의로 치환된 알킬 (특히 -T4NT7T8로 치환됨), 임의로 치환된 아릴 (특히 할로겐 또는 할로알킬로 치환됨), 시아노, -OH, -OT6, -CO_tH, -CO_tT6, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT7T8 (여기서 T4는 결합 또는 -C(O)-이고; T5는 -C(O)-, -SO_2- 또는 -알킬렌-C(O)O-이고; T6은 알킬, 알콕시 또는 헤테로아릴이고; T7 및 T8은 독립적으로 H, 알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는 T7 및 T8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성함)로부터 선택된 1개 이상의 기 T1c, T2c, T3c로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로이거나;

[1041] 또는 R5 및 R6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디아자파닐 또는 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)로부터 선택된 헤테로시클로 고리를 형성하고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환된 알킬 (특히 -T4NT7T8로 치환됨), 임의로 치환된 아릴 (특히 할로겐 또는 할로알킬로 치환됨), 시아노, -OH, -OT6, -CO_tH, -CO_tT6, 옥소, 히드록시(알킬), (알콕시)알킬, -T4-N(T10)-T5-T6 또는 -T4-NT7T8 (여기서 T4는 결합 또는 -C(O)-이고; 5는 -C(O)-, -SO_2- 또는 -알킬렌-C(O)O-이고; T6은 알킬, 알콕시 또는 헤테로아릴이고; T7 및 T8은 독립적으로 H, 알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는 T7 및 T8은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어 임의로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성함)로부터 선택된 1 내지 3개의 기 T1a, T2a, T3a로 임의로 독립적으로 치환된다.

[1042] 추가의 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:

[1043] 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염; 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(3-메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(2-메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-(1-피페라지닐)-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(2-에톡시페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(2,5-디메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(3,5-디메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(2,6-디메틸페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[4-(메톡시카르보닐)페닐]메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(3-브로모페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐)아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-(1-피페라지닐)-6-[[[4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[(페닐메틸)아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-히드록시-1-피페리디닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[[2-(1-메틸에톡시)에틸]아미노]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-

5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-[[3-(4-모르폴리닐)프로필]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(2-메톡시-1-메틸에틸)아미노]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-[[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-(아미노카르보닐)-1-피롤리디닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르;

4-메틸-2-[[4-[메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[2-(디에틸아미노)에틸]메틸아미노]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-[[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-6-[[[(4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[2-[(아세틸아미노)에틸]아미노]-6-[[[(4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-에틸-1-피페라지닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-아세틸-1-피페라지닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(3-히드록시-1-피롤리디닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(4-히드록시부틸)아미노]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(2,3-디히드록시프로필)아미노]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(4-아미노-1-피페리디닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-디메틸아미노-1-피페리디닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(메틸아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4,6-비스-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4,6-비스-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-옥소-피페리딘-1-일)-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-메틸-4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-(4-디메틸메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-6-(4-디메틸메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-6-(4-디메틸메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-6-(4-히드록시-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-(4-히드록시-피페라진-1-일)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[(4-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-클로로-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-클로로-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[1-피페리지닐]-6-메틸-6-[[(3,4,5-트리메톡

시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-아미노-1-피페리디닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-메틸-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-메틸-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(3-옥소-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리지닐]-6-메틸-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[1-모르폴리닐]-6-메틸-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페리지닐]-6-[[(1,1-디옥시도-3-옥소-1,2-벤즈이소티아졸-2(3H)-일)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페리지닐]-6-[[(4-(에틸술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페리지닐]-6-[[(4-(히드록시술포닐)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4(디메틸아미노)-피페리진-1-일)-6-(4-((1-피롤리디닐)카르보닐메틸)피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-아미노-1-피페리디닐)-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[4-[테트라졸-5-일]-4-히드록시피페리딘-1-일]2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸-1-피페라지닐]-6-[N-메틸-N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(4-(히드록시술포닐)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-시아노페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1); 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(4-모르폴리닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[(1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2,4,디온-8-일]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(2-(디메틸아미노)에틸)-피페라진-1-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-히드록시-1-피페리디닐)-6-[메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-3-히드록시메틸피페리딘-1-일]-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-(3,4-디히드로-6,7-디히드록시-2(1H)-이소퀴놀리닐)-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1); 2-[[4-[4-[(메톡시아세틸)아미노]-1-피페리디닐]-6-[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-6-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시에틸)피페리딘-1-일]-6-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-6-[메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시)피페리딘-1-일]-6-[4-(메톡시카르보닐)-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시)피페리딘-1-일]-6-[4-(메틸)-4-(히드록시)-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(3-옥소피페라진-1-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-시아노페닐)메틸]아미노]-6-[4-디메틸아미노)-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[[(3-니트로페닐)메틸]아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1); 2-[[4-(4-히드록시-1-피페리디닐)-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(디메틸아미노)-피페라진-1-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(디메틸아미노)-피페리딘-1-일)-6-(3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐)피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-일)-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-

[N-메틸-N-(3-피리디닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸피페라진-1-일]-6-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[피페라진-1-일]-6-[[(4-카르복시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-히드록시메틸피페리딘-1-일]-6-[[N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]-N-(메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-카르복시피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[피페라진-1-일]-6-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-포르밀-1-피페라지닐)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-(히드록시)-4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[4-디메틸아미노-1-피페리디닐]-6-[[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[피페라진-1-일]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-모르폴리닐]-6-[4-[테트라졸-5-일]-4-히드록시피페리딘-1-일]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(1,1-디옥시도-3-옥소-1,2-벤즈이소티아졸-2-(3H)-일)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-(1-메틸-1-히드록시에틸)피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-[[N-메틸-N-(3-피리디닐메틸)]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시메틸-1-피페리디닐]-6-[[(4-(에틸술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르;
2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[4-[테트라졸-5-일]-4-히드록시피페리딘-1-일]2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-tert부틸옥시카르보닐아미노-1-피페리디닐]-6-[[N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]]-N-(메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-시아노페닐)메틸]아미노]-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1);
2-[[4-[4-[[(2-에톡시-2-옥소에틸)아미노]카르보닐]-1-피페라지닐]-6-[메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1); 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(3-히드록시피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-히드록시-4-페닐-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[4-모르폴리닐]-6-[[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]아미노]-6-[[N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]]-N-(메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-모르폴리닐]-6-[[(4-(히드록시술포닐)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[비스-4,6-(4-시아노-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(시클로펜틸아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-[N-메틸-N-(3-피리디닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(2-메톡시에틸)-피페라진-1-일)-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(3-카르복시피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸피페라진-1-일]-6-[3-(아세틸아미노)-1-피롤리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-[[N-메틸-N-(3-피리디닐메틸)]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-메틸-3-옥솔-피페리지닐]-6-[4-메틸-1-피페라지닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르;
2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-(4-디메틸아미노-1-피페리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[1-피페라지닐]-6-[[N-메틸-N-(2-푸릴메틸)]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르;
2-[[4-[[(4-메톡시카르보닐페닐)메틸]아미노]-6-(4-디메틸-1-피페리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1); 2-[[4-[3-옥소-1-피페라지닐]-6-[[(4-(메틸술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페라지닐]-6-[[(4-(프로필술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리

미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[비스-4,6-(4-히드록시-4-메틸-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[4-디메틸아미노-1-피페리디닐]-6-[[(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페라지닐]-6-[[(4-(이소-프로필술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(3-히드록시메틸-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[4-(에틸아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-메톡시-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 메틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1); 2-[[4-[4-모르폴리닐]-6-[(1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2,4, 디온-8-일]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(4-(에틸술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[tert부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐]-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-에톡시카르보닐-1-피페라지닐]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페리지닐]-6-[[(4-(시클로프로필술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시메틸-1-피페리디닐]-6-[[(4-(메틸술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-디메틸아미노-1-피페라지닐)-6-(4-tert부틸옥시카르보닐아미노-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-메톡시메틸-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-히드록시에틸-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-(히드록시)-4-(3-트리플루오로메틸페닐)피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-모르폴리닐]-6-[4-[1-메틸-1-히드록시에틸]-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-(3-옥소-1-피페리지닐]-6-[[3-피리딜]옥시]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸-1-피페라지닐]-6-[(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-모르폴리닐]-6-[[(4-(메틸술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페라지닐]-6-[(1-옥사-3,8-디아조스피로[4.5]데칸-2,4,디온-8-일]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(4-(카르복시)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(4-(히드록시)-4-(4-브로모페닐)피페리딘1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-모르폴리닐]-6-[[(4-에틸술포닐아미노)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-포르밀-1-피페라지닐]-6-[[(3-(5-(1H)테트라졸릴)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸-1-피페라지닐]-6-[4-[메틸술포닐아미노]-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(2,5-디메틸)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-(4-모르폴리닐)-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-(3-히드록시-1-피페리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-6-[메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-옥소-1-피페라지닐]-6-[[(2-(5-(1H)테트라졸릴)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-4-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[(2-푸라닐메틸)아미노]-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루

오로아세테이트 (1:1); 2-[[4-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(4-모르폴리닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-6-[[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[(4-히드록시-1-피페리디닐)]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)-6-[(4-(히드록시)-4-(페닐메틸)피페리딘-1-일)]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-디메틸아미노-1-피페라지닐)-6-[[2-(1-모르폴리닐)에틸]아미노]피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(3-피리디닐메틸)]옥시]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-[[(2,6-디메틸페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(4-(메틸술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(4-(프로필술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-(3,4-디히드로-6,7-디메톡시-2(1H)-이소퀴놀리닐)-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-포르밀-1-피페라지닐]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-카르복시페닐)메틸]아미노]-6-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-카르복시페닐)메틸]아미노]-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 모노히드로클로라이드; 4-메틸-2-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-6-[[(테트라히드로-2-푸라닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-카르복시페닐)메틸]아미노]-6-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[4-[[(2-메톡시에틸)아미노]카르보닐]페닐]메틸]아미노]-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:1); 2-[4,6-비스-(1-모르폴리닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[-메틸(3-피리디닐메틸)아미노]-6-[4-모르폴리닐]-2-피리디닐메틸]아미노]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(아미노카르보닐)-1-피페라지닐]-6-[[[4-(메톡시카르보닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-클로로-6-[(1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2,4,디온-8-일]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(히드록시메틸)-1-피롤리디닐]-6-[[N-메틸-N-(5-테트라졸릴메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[4-[메틸(페닐메틸)아미노]-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-(디메틸아미노)-6-[[[4-(메틸술포닐)페닐]메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-1-피페리디닐]-6-[[(3-(5-(1H)테트라졸릴)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시메틸-1-피페리디닐]-6-[[(4-(프로필술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시메틸-1-피페리디닐]-6-[[(4-(시클로프로필술포닐아미노)페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-테트라히드로피라닐]옥시-6-[[N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]]-N-(메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸-1-피페라지닐]-6-[(4-메톡시페닐)옥시]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-6-[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-이소프로필-6-(4-술파모일-벤질아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-(4-술파모일-벤질아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-(4-술파모일-벤질아미노)-6-히드록시메틸-피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카

르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-[(테트라히드로-푸란-2-일메틸)-아미노]-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[4-모르폴린-4-일-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(3-카르바모일-피페리딘-1-일)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노])-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시메틸피페리딘-1-일)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(2-히드록시메틸-1-피롤리디닐)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(3-N,N-디에틸카르바모일-1-피페리디닐)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(3-히드록시-1-피롤리디닐)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[[2-[4-모르폴린-4-일]에틸]아미노-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 4-메틸-2-[[[4-히드록실]부틸]아미노-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-포르밀-1-피페라지닐)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-벤질아미노]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-클로로페닐)메틸]아미노]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-아미노술포닐페닐)메틸]아미노]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-모르폴리노-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데스-8-일)-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-4-페닐-피페리디닐]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-메틸술포닐페닐)메틸]아미노]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-피페리디닐]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-에톡시카르보닐-피페리디닐]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-피페리디닐-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[N-메틸피페라지닐-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[N-(2-푸릴카르보닐)피페라지닐-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[N-아세틸-[1,4-디아제필]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[N-메틸-N-(N-메틸-4-피페리디닐)-아미노]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[N-메틸-[1,4]-디아제필]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-N,N-디메톡시에틸아미노-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(1',4)-비피페리디닐]-6-(5-옥사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[(4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-[4-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-메탄술포닐-벤질아미노)-6-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-피리미딘-4-일-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-시아노-페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-아세틸-페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시메틸-페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-메탄술포닐-벤질아미노)-6-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-메탄술피닐페닐)-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-(아미노)페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시메틸-페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-(트리플루오로메틸카르보닐아미노)페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-(에톡시카르보닐메틸)페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아

미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(3-(시아노)페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(2-(메톡시)-5-피리디닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-tert부틸옥시카르보닐-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-메틸-1-피페라진-일)-6-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-모르폴리닐)-6-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-모르폴리닐)-6-(3-피리디닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(피페리딘-4-일)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-피페리디닐]-6-(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-시아노-페닐)-6-(4-메탄술포닐-벤질아미노)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-메탄술포닐페닐)-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-메탄술파닐페닐)-6-(4-히드록시피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-(3-옥소-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-(3-R-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-(3-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-아세틸-[1,4]디아제판-1-일)-6-(4-카르복시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-[N-메틸-N-(1-N-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-피페라진-1-일-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-카르복시-페닐)-6-(4-술파모일-벤질아미노)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[5-알릴[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-클로로-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-5-메틸-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트 (1:3); 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-5-메틸-6-(4-모르폴리닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[5-알릴[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(4-메틸피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[5-[2-[2-메틸프로프-3-엔]]-4-[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(4-메틸피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[(3,4,5-(트리메톡시)페닐]메틸]아미노]-5-메틸-6-(1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트; 2-[[4-[[5-[2,3-프로판디올][4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-(4-메틸피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[3,4,5-(트리메톡시)페닐]메틸]아미노]-5-메틸-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르, 트리플루오로아세테이트; 2-[[4-[[5-[2-[2-메틸프로프-3-엔]]-4-[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-6-클로로-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[[4-(아미노술포닐)페닐]메틸]아미노]-5-메틸-6-(4-tert부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[N-[[3,4,5-(트리메톡시)페닐]메틸]-N-메틸아미노]-5-메틸-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[4,6-비스-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-5-메틸피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4,6-비스-(3-옥소-피페라진-1-일)-5-[에톡시카르보닐메틸]피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4,6-비스-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-5-메톡시피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[N-[[3,4,5-(트리메톡시)페닐]메틸]-N-메틸아미노]-5-메톡시-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[[3-피리딜]메틸옥시]-5-(2-프로페닐-6-(4-모르폴리닐)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[(4-에톡시

카르보닐메틸-6-모르폴린-4-일-피리미딘-2-일)-아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[(4-에톡시카르보닐메틸-6-[3-옥소-1-피페라지닐]-피리미딘-2-일)-아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[(4-카르복시메틸-6-모르폴린-4-일-피리미딘-2-일)-아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산; 2-[4-모르폴린-4-일-6-[(3,4,5-트리메톡시-페닐카르바모일)-메틸]-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-옥소-2-(3-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-술파모일-벤질아미노)-6-[(4-술파모일-벤질카르바모일)-메틸]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[2-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데스-8-일)-2-옥소-에틸]-6-(4-술파모일벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[(4-클로로-페닐)-메틸-카르바모일]-메틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-(4-에톡시카르보닐-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(2-옥소-2-피페리딘-1-일-에틸)-6-(4-술파모일-벤질아미노)2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-[4-(푸란-2-카르보닐)-피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[(시클로헥실-메틸-카르바모일)-메틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-(4-아세틸-[1,4]디아제판-1-일)-2-옥소-에틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[메틸-(1-메틸-피페리딘-4-일)-카르바모일]-메틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-(4-메틸-[1,4]디아제판-1-일)-2-옥소-에틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[[비스-(2-메톡시-에틸)-카르바모일]-메틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(2-[1,4']비피페리디닐-1'-일-2-옥소-에틸)-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[2-(4-히드록시-4-페닐-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-에톡시카르보닐-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-카르복실-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(카르복시메틸-카르바모일)-6-(4-술파모일-벤질아미노)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-(4-메틸술파닐-벤질)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-(4-메탄술피닐-벤질)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-6-(4-메탄술포닐-벤질)-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸-1-피페라지닐]-6-[N-메틸-N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-트리플루오로메틸-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르;

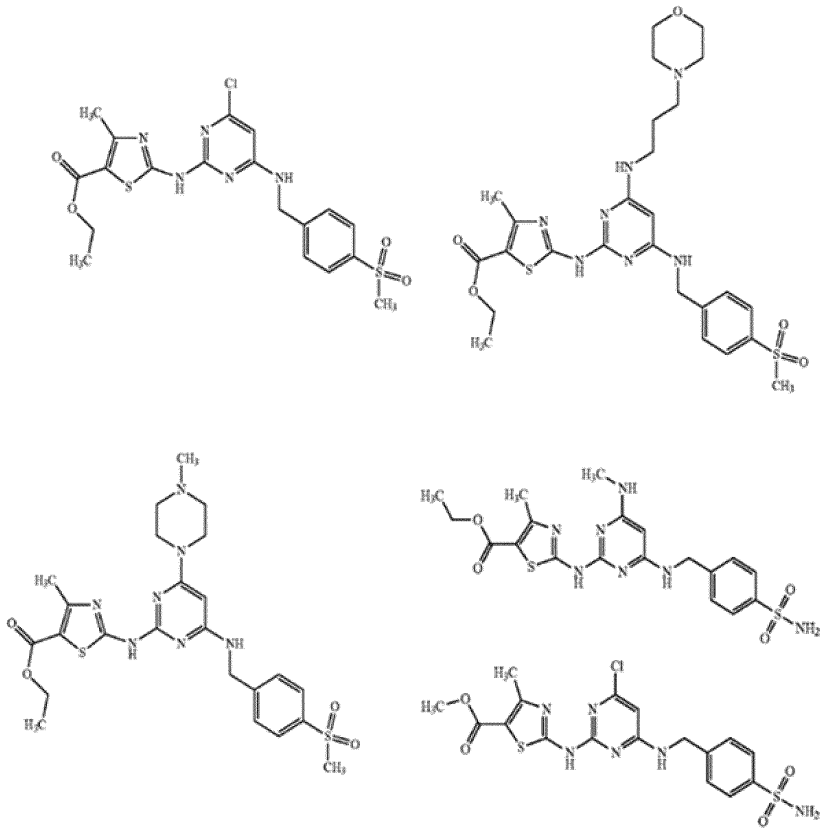
2-[[4-[4-메틸피페라진-1-일]-6-(N-메틸-N-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-시아노티아졸; 2-[[4-[4-메틸피페라진-1-일]-6-메틸-6-[[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 2-메톡시에틸 에스테르; 2-[[4-[4-히드록시-피페리딘-1-일]-6-[N-메틸[[N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸][-N-메틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 부틸 에스테르; 2-[[4-[1-모르폴리닐]-6-[[2-[1-모르폴리닐]에틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 부틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸-1-피페라지닐]-6-[[N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]]-N-(메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-이소프로필-5-티아졸카르복실산, 에틸 에스테르; 2-[[4-[4-메틸-1-피페라지닐]-6-[[N-[(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸]]-N-(메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산, 메틸 아미드;

2-[4-[4-(2-디이소프로필아미노-에틸카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(3-디메틸아미노-프로필카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(시클로헥실메틸카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(피리딘-4-일메틸카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(이소부틸카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(N-시클로헥실-N-메틸카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(N-시클로프로필메틸-N-프로필카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸

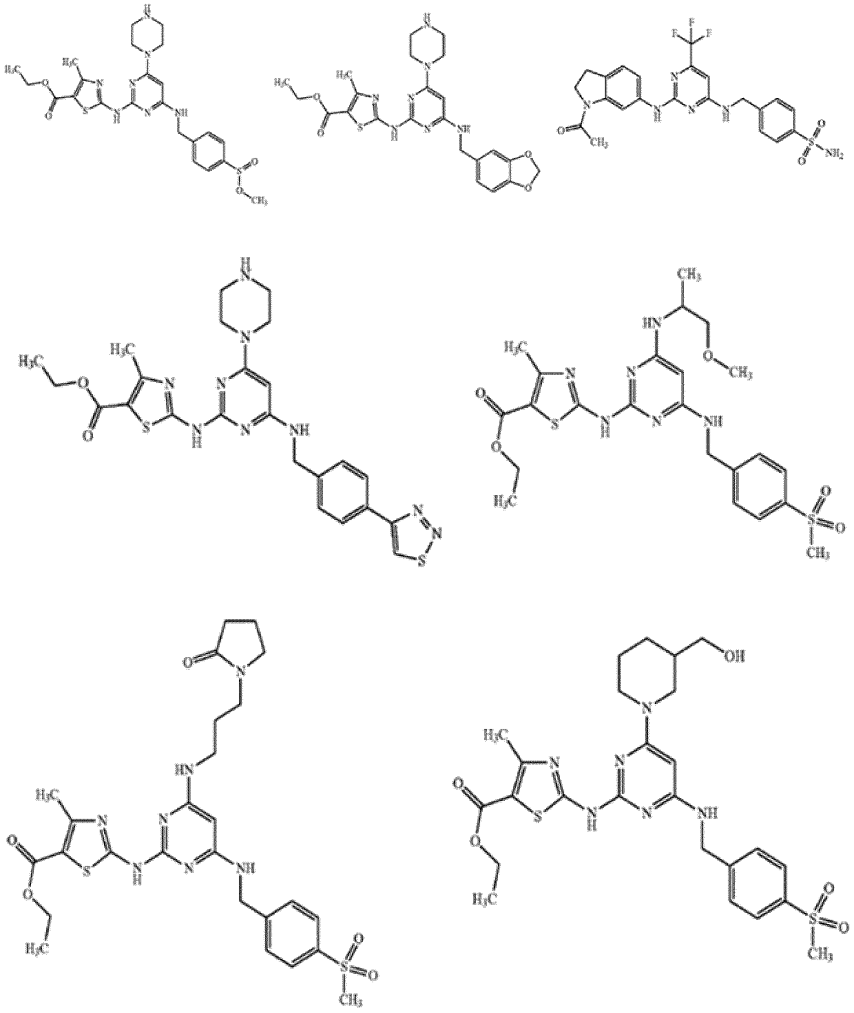
카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(4-에톡시카르보닐피페리딘-1-카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(3-히드록시메틸-피페리딘-1-카르보닐)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르;

2-[4-[4-(N-2-히드록시에틸-N-에틸카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(티오모르폴린-1-카르보닐)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 2-[4-[4-(모르폴린-1-카르보닐)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 및 2-[4-[4-(4-클로로-페닐카르바모일)-페닐]-6-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-4-메틸-5-티아졸카르복실산 에틸 에스테르; 또는 그의 입체이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

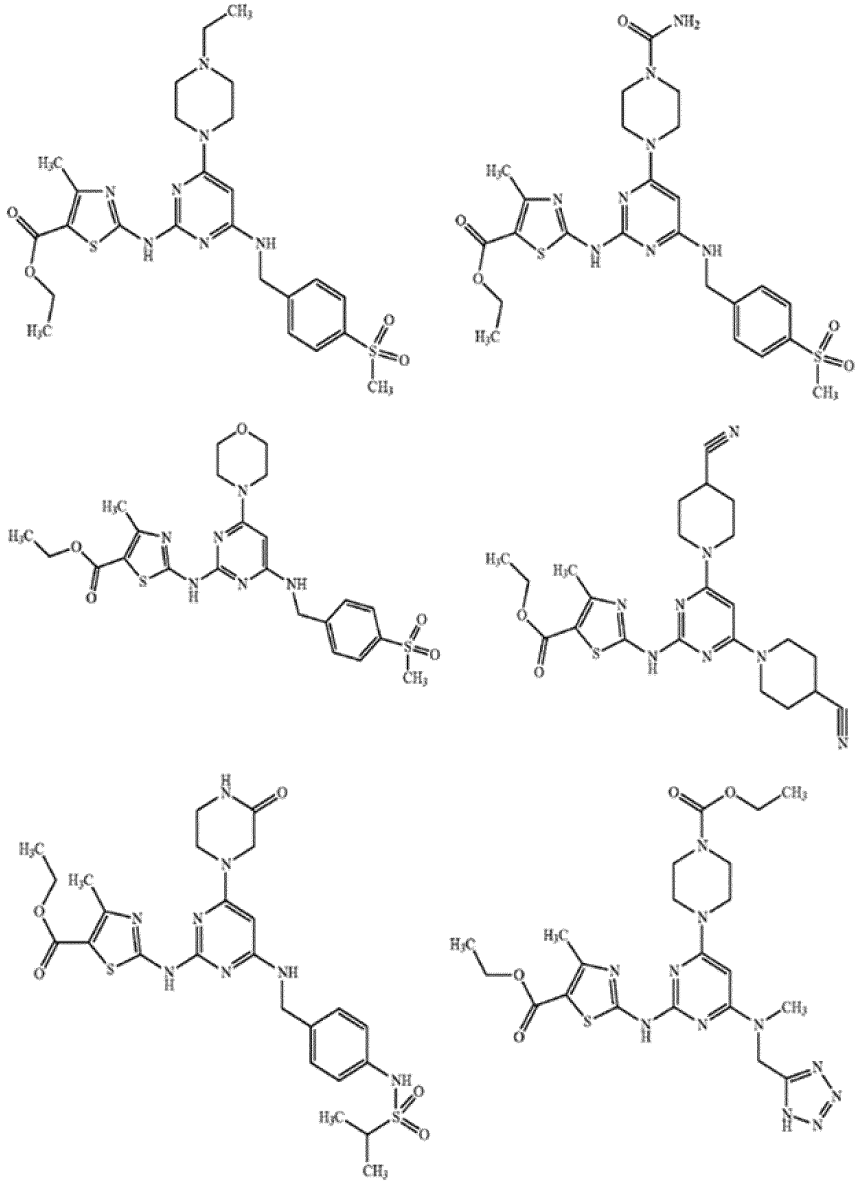
[1044] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:



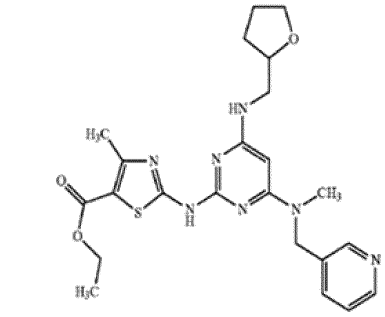
[1045]

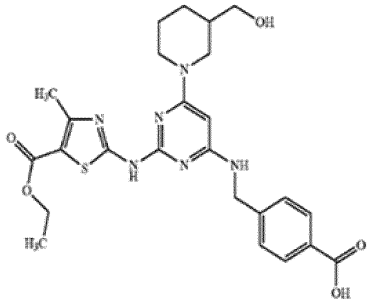


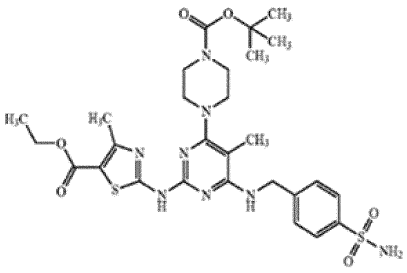
[1046]

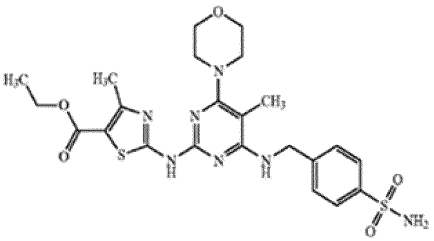


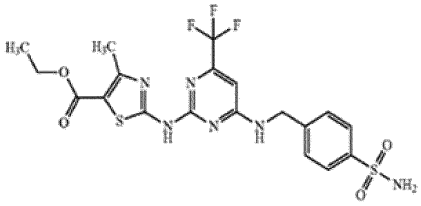
[1047]

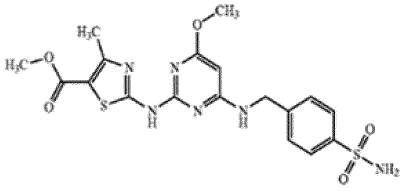


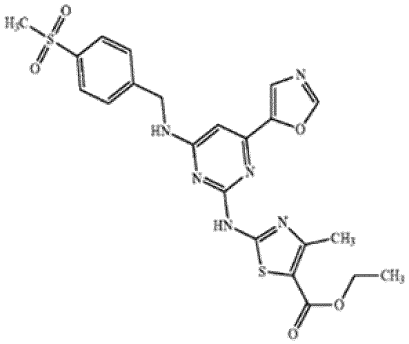


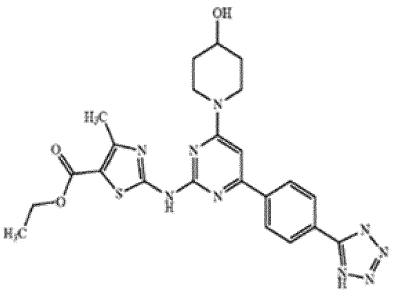




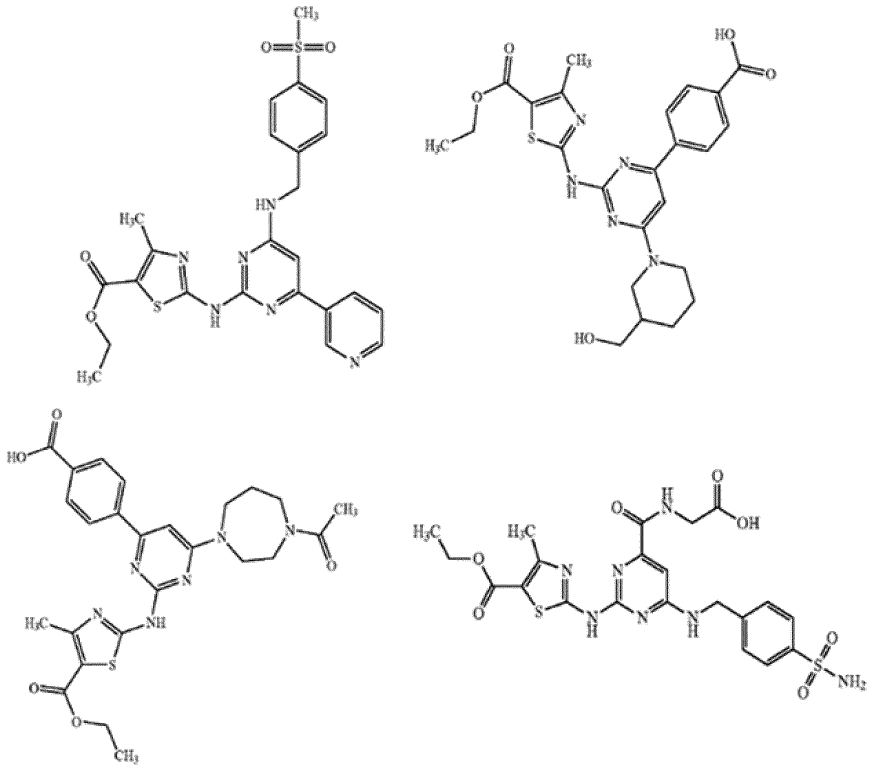








[1048]



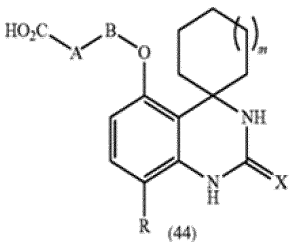
[1049]

[1050] 또는 그의 입체이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 수화물.

[1051] 이들 화합물의 제조는 미국 특허 번호 7,087,614, 미국 2003/0162802 및 WO 2002/102313에 기재되어 있다.

[1052] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 2007/0129388, 미국 특허 7,507,742, WO 2007/063391 및 US 2009/0111837 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1053] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (44)를 갖는다:



(44)

[1054]

[1055] ((44): 또한 스피로시클릭 및 5,8-치환된 (1H,3H)-퀴나졸린 유도체로도 지칭됨.)

[1056] 상기 화학식 (44)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[1057] m은 0, 1 또는 2이고; X는 O, S 또는 N-CN이고; R은 F, Cl 또는 CN이고; A는 C_{1-4} 알킬 기로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬렌 기이고; B는 단일 결합 또는 C_{1-2} 알킬렌 기임; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 다형체 또는 전구약물.

[1058] 상기 화합물과 관련하여, 용어 "알킬렌"은 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 2가 포화 탄화수소 쇄를 나타낸다. 알킬렌 기의 예는 메틸렌, 에틸렌 및 메틸메틸렌을 포함하며, 이들 중 메틸렌이 바람직하다.

[1059] 용어 "시클로알킬렌"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 2가 포화 카르보시클릭 고리를 나타낸다. 시클로알킬렌 기의 예는 시클로프로필렌 (예를 들어, 1,1-시클로프로필렌 및 시스- 및 트랜스-1,2-시클로프로필렌), 시클로부틸렌 (예를 들어, 1,1-시클로부틸렌, 시스 및 트랜스-1,2-시클로부틸렌 및 시스 및 트랜스-1,3-시클로부틸렌), 시클로펜틸렌 (예를 들어, 1,1-시클로펜틸렌, 시스 및 트랜스-1,2-시클로펜틸렌 및 시스- 및 트랜스-1,3-시클로

펜틸렌) 및 시클로헥실렌 (예를 들어, 1,1-시클로헥실렌, 시스- 및 트랜스-1,2-시클로헥실렌, 시스- 및 트랜스-1,3-시클로헥실렌) 및 시스- 및 트랜스-1,4-시클로헥실렌)을 포함한다.

[1060] 바람직한 예는 시클로부틸렌 및 시클로헥실렌, 보다 바람직하게는 시클로부틸렌, 보다 더 바람직하게는 1,3-시클로부틸렌, 가장 바람직하게는 트랜스-1,3-시클로부틸렌을 포함한다.

[1061] 용어 "알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 1가, 직쇄형 또는 분지형, 포화 탄화수소 쇄를 나타낸다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함한다. 바람직한 예는 메틸 및 에틸, 특히 메틸을 포함한다.

[1062] 시클로알킬렌 기는 C_{1-4} 알킬 기로 임의로 치환된다. 바람직하게는, 알킬 치환기는, 존재하는 경우에, 메틸 또는 에틸 기, 보다 바람직하게는 메틸 기이다. 알킬 치환기는, 존재하는 경우에, 고리 상의 임의의 위치에 존재할 수 있지만, 바람직하게는 1-위치 (즉, 카르복실산 기와 동일한 위치)에 존재한다.

[1063] 바람직하게는, m은 1 또는 2, 보다 바람직하게는 1이다.

[1064] 바람직하게는, X는 O 또는 N-CN, 보다 바람직하게는 O이다.

[1065] 바람직하게는, R은 F 또는 Cl, 보다 바람직하게는 Cl이다.

[1066] 바람직하게는, A는 메틸 기로 임의로 치환된 시클로부틸렌 또는 시클로헥실렌 기이다. 보다 바람직하게는, A는 시클로부틸렌 기이다. 보다 더 바람직하게는, A는 1,3-시클로부틸렌 기, 특히 트랜스-1,3-시클로부틸렌 기이다.

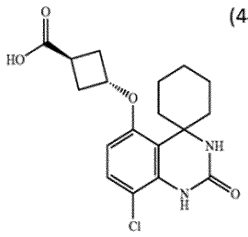
[1067] 바람직하게는, B는 단일 결합 또는 메틸렌 기이다. 보다 바람직하게는, B는 단일 결합이다.

[1068] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물로부터 선택된다:

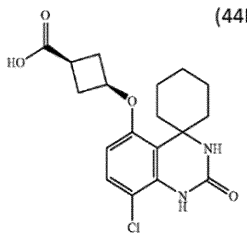
[1069] 시스-3-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]시클로부탄카르복실산; 트랜스-3-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]시클로부탄카르복실산; 3-[(8'-플루오로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시메틸]시클로부탄카르복실산; 트랜스-3-[(8'-시아노-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]시클로부탄카르복실산; 1-[(8'-플루오로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헥산-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시메틸]시클로부탄카르복실산; 트랜스-3-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로헵틸-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]시클로부탄카르복실산; 및 트랜스-3-[(8'-클로로-2'-옥소-2',3'-디히드로-1'H-스피로[시클로펜틸-1,4'-퀴나졸린]-5'-일)옥시]시클로부탄카르복실산; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 다형체 또는 전구약물.

[1070] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:

(44A)



(44B)



[1071] CAS: 908570-13-8, CAS: 908570-12-7

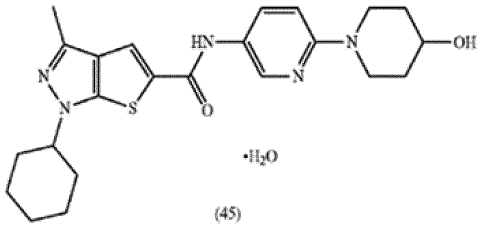
[1072] 44A 및 44B의 화학식은 또한 WO 2006/092691, US 2009/0111837 및 WO 2006/092692 및 ISBN: 978-3-527-33219-9 (Liras and Bell, Phosphodiesterases and Their Inhibitors, Wiley-VCH)에 언급되어 있다. 화학식 44A는 또한 https://db.idrblab.net/ttd/data/drug/details/d0pz4y에 언급되어 있다.

[1073] 상기 화합물의 제조는 US 2007/0129388, 미국 특허 7,507,742 및 WO 2007/063391에 기재되어 있다.

[1074] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 문헌 [Kadoshima-Yamaoka, K. et al., "ASB16165, a novel inhibitor for phosphodiesterase 7A (PDE7A), suppresses IL-12-induced IFN-g production by mouse activated T lymphocytes," Immunology Letters 122:193-197, 2009] (본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 기재된 화합물 ASB16165 (1-시클로헥실-N-[6-(4-히드록시-1-피페리디닐)-3-피리디닐]-3-메틸-

1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카르복스아미드 1수화물)를 포함한다.

[1075] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (45)를 갖는다:



(45)

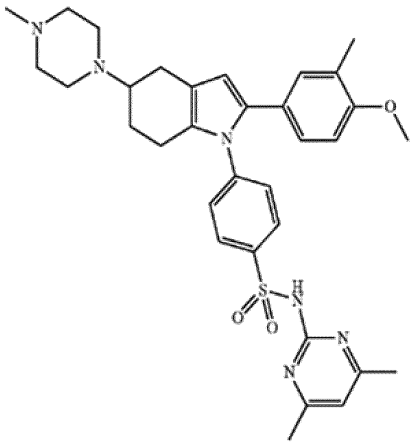
[1076]

[1077] CAS: 873541-45-8 (· H_2O).

[1078] 상기 화학식 (45)의 제조 방법은 WO 2006/004040에 기재되어 있다.

[1079] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 문헌 [Yamamoto, S. et al., "The effects of a novel phosphodiesterase 7A and -4 dual inhibitor, YM-393059, on T-cell-related cytokine production in vitro and in vivo." European Journal of Pharmacology 541:106-114, 2006] (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 기재된 화합물 YM-393059 ((+)-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-4-[2-(4-메톡시-3-메틸페닐)-5-(4-메틸피페라진-1-일)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]벤젠술폰아미드 디푸마레이트)를 포함한다.

[1080] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (46)을 갖는다:



(46)

[1081]

[1082] CAS: 906079-12-7.

[1083] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 문헌 [Martinez et al., "Benzyl derivatives of 2,1,3-benzo- and benzothieno 3,2-aathiadiazine 2,2-dioxides: first phosphodiesterase 7 inhibitors," J. Med. Chem. 43:683-689, 2000] (이는 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1084] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:

[1085] 1-[(4-메톡시페닐)카르보닐메틸]벤조티에노-[3,2-a]-1,2,6-티아디아진-4-93H)-온 2,2-디옥시드; 및 1-[(3,4-디클로로페닐)-메틸]-2,1,3-벤조티아디아진-4(3H)-온 2,2-디옥시드.

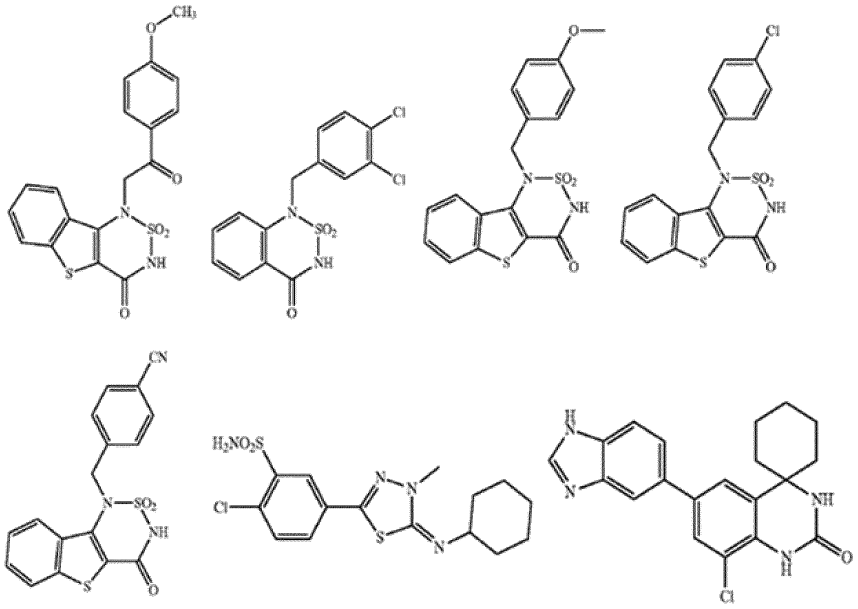
[1086] 상기 화합물의 제조는 문헌 [J. Med. Chem. 43:683-689, 2000]에 기재되어 있다.

[1087] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 CN 112574202에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1088] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 문헌 [Castro, A. et al., "CODES, a novel procedure for ligand-based virtual screening: PDE7 inhibitors as an application example,". Eur. J. Med. Chem. 43:1349-1359, 2008] (이는 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으

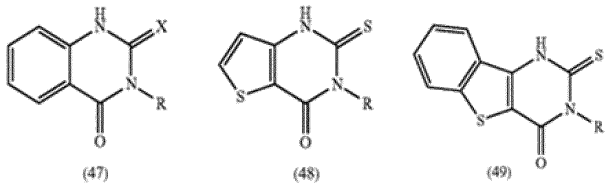
로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1089] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:



[1090]

[1091] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (47), (48) 및/또는 (49)를 갖는다:



(47) (48) (49)

[1092]

[1093] ((47): 또한 3-치환된 2,3-디히드로-2-티옥소-4(1H)-퀴나졸리논 및 3-치환된 2,3-디히드로-2-옥소-4(1H)-퀴나졸리논 유도체로도 지칭됨.)

[1094] ((48): 또한 3-치환된 2,3-디히드로-2-티옥소티에노[3,2-d]피리미딘-4(1H)-온 유도체로도 지칭됨.)

[1095] ((49): 또한 3-치환된 2,3-디히드로-2-티옥소[1]벤조티에노[3,2-d]피리미딘-4(1H)-온 유도체로도 지칭됨.)

[1096] 상기 화학식 (47), (48) 또는 (49)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[1097] X=O 또는 S이고,

[1098] R=H, Ph (페닐), 4-OMePh, 2,6-디FPh, 2,3,4-트리FPh, 2-BrPh, Bn, 나프틸 또는 Me (메틸).

[1099] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물을 포함한다:

[1100] 3-(2,3,4-트리플루오로페닐)-2-티옥소-(1H)-퀴나졸린-4-온;

[1101] 3-페닐-2-티옥소-(1H)-티에노[3,2-d]피리미딘-4-온;

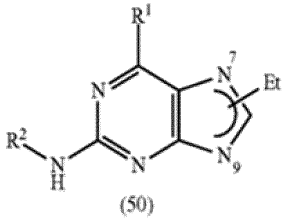
[1102] 3-(2,6-디플루오로페닐)-2-티옥소-(1H)-티에노[3,2-d]피리미딘-4-온; 및

[1103] 3-(2,6-디플루오로페닐-2-티옥소-(1H)-벤조[4,5]-티에노[3,2-d]-피리미딘-4-온.

[1104] 상기 화합물의 제조는 문헌 [Eur. J. Med. Chem. 43:1349-1359, 2008]에 기재되어 있다.

[1105] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 문헌 [Yang, G. et al., "Phosphodiesterase 7A-deficient mice have functional T cells," J. Immunol 171:6414-6420, 2003] (이는 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 BMS-586353을 포함한다.

[1106] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 문헌 [Pitts, W. J. et al., "Identification of purine inhibitors of phosphodiesterase 7 (PDE7)," Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:2955-2958, 2004] 및 [Kempson, J. et al., "Fused pyrimidine based inhibitors of phosphodiesterase 7 (PDE7): synthesis and initial structure-activity relationships," Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:1829-1833, 2005] (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (50)을 갖는다:



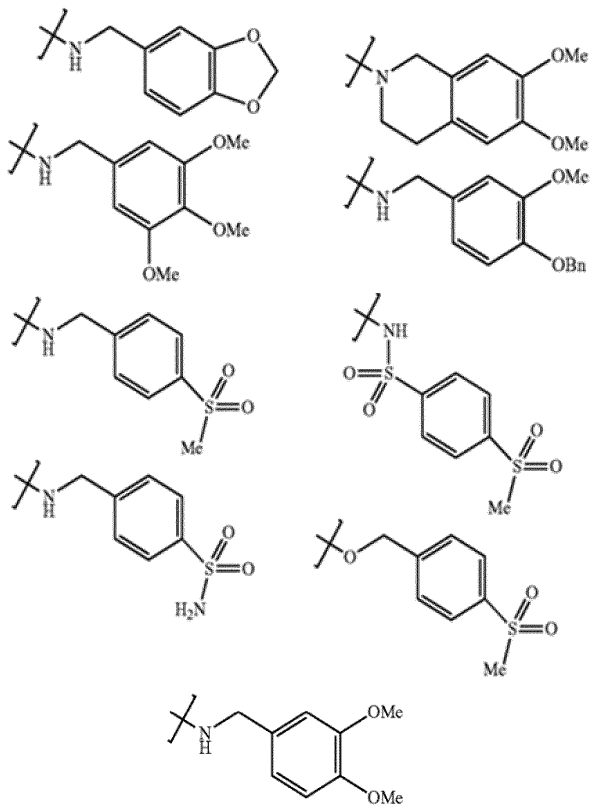
(50)

[1107]

[1108] ((50): 또한 에틸-치환된 퓨린-2-아민 유도체로도 지칭됨.)

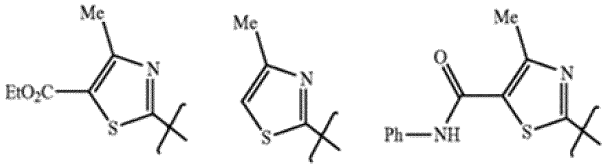
[1109] 상기 화합물에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[1110] R1은 하기이고:



[1111]

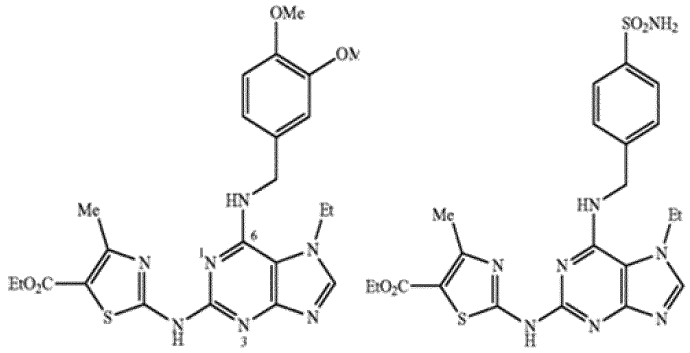
[1112] R2는 각각 하기이고:



[1113]

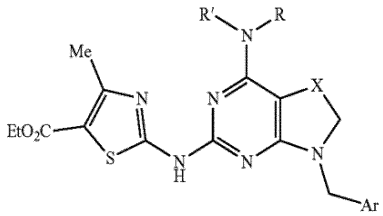
[1114] 여기서 에틸 기는 7 또는 9 위치에 부착될 수 있다.

[1115] 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



[1116]

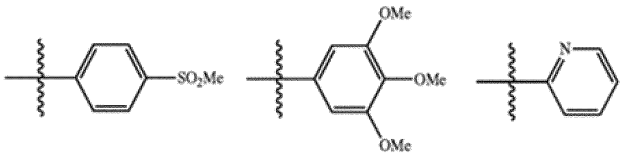
[1117] 또 다른 관련 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식을 갖는다:



[1118]

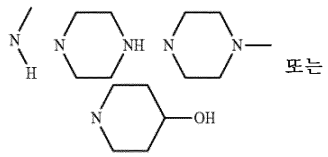
[1119] 여기서 X=CH2, CH2CH2 또는 OCH2이고;

[1120] Ar은 하기이고:



[1121]

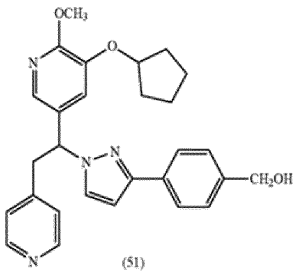
[1122] NRR'는 하기이다:



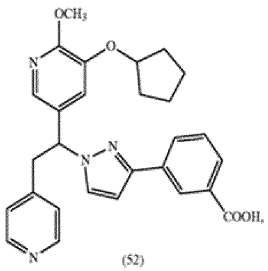
[1123]

[1124] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 문헌 [Kang, N. S. et al., "Docking and 3-D QSAR studies of dual PDE4-PDE7 inhibitors," Molecular Simulation 33:1109-1117, 2007] (그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

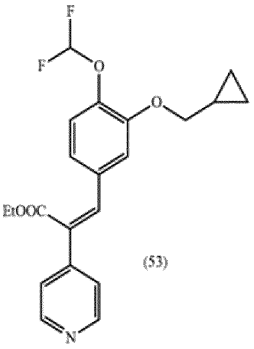
[1125] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물 (51), (52) 및/또는 (53)을 포함한다:



(51)



(52)



(53)

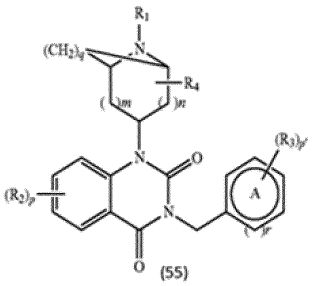
CAS: 1041846-43-8, CAS: 1374784-19-6, CAS: 1041846-46-1

[1126]

[1127] 상기 화합물을 제조하는 방법은 문헌 [Kang, N. S. et al., "Docking and 3-D QSAR studies of dual PDE4-PDE7 inhibitors, Molecular Simulation 33:1109-1117, 2007]에 기재되어 있다.

[1128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 8242126 및 WO 2009/077680, 미국 특허 번호 8748441 및 WO 2010/109148 및 미국 특허 번호 8846654 및 WO 2010/116090 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (55)를 갖는다:

[1129] ((55), (56): 또한 퀴나졸린디온 유도체로도 지칭됨.)



[1130]

[1131] 여기서 상기 화학식 (55)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[1132] A는 아릴 기 또는 헤테로아릴 기를 나타내고;

[1133] R_1은 하기를 나타내고: 수소 원자, -C(O)R (여기서 R은 수소 원자, (C_1-C_6) 알콕시 기, 아릴 기, (C_3-C_6) 시클로알킬 기 또는 (C_1-C_6) 알킬 기이고, 상기 알킬은 하기에 의해 임의로 치환됨):

[1134] 1 내지 5개의 히드록실 기(들),

[1135] 벤질옥시 기,

[1136] 아릴에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 기 또는

[1137] (C_3-C_6) 시클로알킬 기,

[1138] -(C_1-C_6) 알킬 기;

[1139] R_2는 하기를 나타내고:

[1140] 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, 니트로 기, -NH_2에 의해 또는 그 밖에 -NHC(O)Rb 기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기, -ORa 기 (여기서 Ra는 수소 원자, 1 내지 13개의 할로겐 원자(들)에 의해, 1 내지 5개의 히드록실 기(들)에 의해, 아릴 기에 의해 및/또는 1 내지 5개의 시아노 기(들)에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기, (C_2-C_6) 알키닐 기, 아릴 기를 나타냄);

[1141] R_3은 하기를 나타내고:

[1142] 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록실 기, 시아노 기, $-SCF_3$ 기, 니트로 기, 옥소 기, $-S(O)_{0-2}$-알킬 기, $-S(O)_{0-2}$-헤테로시클로알킬 기, 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 임의로 치환된 $-O-SO_2$-아릴 기, -알킬아미노알킬 또는 -시클로알킬아미노알킬 기, -술폰아미드 기, 아릴 기 또는 헤테로아릴 기 (상기 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭이고, 추가로 (C_1-C_6) 알킬 기에 의해, 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 또는 (C_1-C_6) 알콕시 기에 의해 임의로 치환됨), (C_1-C_6) 알킬 기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기, 하기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기:

[1143] 1 내지 5개의 할로겐 원자(들),

[1144] 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 또는 1 내지 5개의 히드록실 기(들)에 의해 치환될 수 있는 아릴 기,

[1145] 헤테로아릴 기,

[1146] 그 자체가 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 임의로 치환된 아릴 기에 의해 치환될 수 있는 1 내지 5개의 히드록실 기(들), 또는

[1147] CO(O)Ra 기에 의해 또는 (C_1-C_6) 알킬 기에 의해 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기,

[1148] -C(O)NRbRc 기, -C(O)ORc 기 또는 -O-C(O)ORc 기,

[1149] 아미노알킬 기, 아미노시클로알킬 기, 시클로알킬 기, 헤테로시클로알킬 기, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴 기, 1 내지 5개의 히드록실 기(들), 1 내지 5개의 할로겐 원자(들), (C_1-C_6) 알콕시 기, -C(O)ORc 기, -C(O)NRbRc 기, 옥소 기 및/또는 아릴 기 (그 자체가 1 내지 5개의 할로겐 원자(들), 시아노 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, -O-할로알킬 기 및/또는 할로알킬 기에 의해 임의로 치환됨)로 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 기,

[1150] 하기에 의해 각각 임의로 치환된 -O-시클로알킬 기, -O-아릴 기 또는 -O-헤테로시클로알킬 기:

[1151] 그 자체가 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 또는 (C_1-C_6) 알킬 기에 의해 임의로 치환된 아릴 기,

[1152] 옥소 기,

[1153] 1 내지 5개의 할로겐 원자(들) 및/또는

[1154] 그 자체가 아릴 기 및/또는 옥소 기에 의해 치환될 수 있는 (C_1-C_6) 알킬 기,

[1155] 각각 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해, 시아노 기에 의해, 니트로 기에 의해, 1 내지 5개의 히드록실 기(들)에 의해 또는 (C_1-C_6) 알콕시 기에 의해 임의로 치환된 -NH-CO-NH-아릴 기, -NH-CO-NH-헤테로아릴 기 또는 -NH-CO-NH-(C_1-C_6) 알킬 기,

[1156] 각각 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 임의로 치환된 -NH-CO-아릴 기 또는 -NH-CO-헤테로아릴 기;

[1157] 또는 그 밖에 R_3은 A와 함께, 그 자체가 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 치환될 수 있는 아릴 기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알콕시 기 또는 (C_1-C_6) 알킬 기에 의해 임의로 치환된 폴리시클릭 헤테로아릴 기를 형성하고;

[1158] R_4는 수소 원자, 옥소 기 또는 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타내고;

[1159] Rb는 하기를 나타내고:

[1160] 수소 원자,

[1161] 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해, 1 내지 5개의 히드록실, 시아노, 아미노, 헤테로시클로알킬 또는 (C_1-C_6) 알콕시 기(들)에 의해 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 임의로 치환된 아릴 기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기,

[1162] (C_3-C_6) 시클로알킬 기, (C_2-C_6) 알키닐 기, (C_1-C_6) 알콕시 기, 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 임의로 치환된 아릴 기;

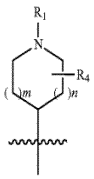
[1163] Rc는 수소 원자 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기를 나타내거나;

[1164] 또는 이어서 Rb 및 Rc는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 폴리시클릭 헤테로아릴 기 또는 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

[1165] m 및 n은 서로 독립적으로 값 0, 1 또는 2를 나타내며, m+n=2인 것으로 이해되고;

[1166] p 및 p'는 서로 독립적으로 값 1, 2 또는 3을 나타내고, p가 2 이상인 경우에, 이때 R_2 기는 별개의 탄소 원자 상에 있고 서로 상이할 수 있고, p'가 2 이상인 경우에, 이때 R_3 기는 별개의 탄소 원자 상에 있고 서로 상이할 수 있는 것으로 이해되고;

[1167] q는 값 0을 나타내고, q=0인 경우에, 이때 2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 고리계의 1 위치에 위치한 질소에 부착된 질소함유 헤테로시클릭 기는 더 이상 가교되지 않고 하기 유형인 것으로 이해되고:

[1168] 

[1169] 여기서 R_1, R_4, m 및 n은 상기 정의된 바와 같고, r은 값 0 또는 1을 나타냄; 염기 형태 또는 산과의 부가염 형태.

[1170] A가 페닐 기 또는 피리딜 기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1171] q=0이고, m 및 n=1인 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1172] R_2가 (C_1-C_6) 알킬 기 또는 -NH-CO-Rb 기로 치환된 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1173] R_2가 -ORa 기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1174] R_2가 할로겐 원자 또는 시아노 또는 수소 또는 히드록실 또는 $-NH_2$에 의해 또는 그 밖에 -NHC(O)Rb 기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬인 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1175] A가 페닐이고, R_1이 -C(O)R 기이고, 여기서 R이 수소 원자를 나타내고, q가 0과 같고, n 및 m이 값 1을 갖고, R_2가 -ORa인 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1176] A가 페닐이고, R_1이 -C(O)R 기이고, 여기서 R이 수소 원자를 나타내고, q가 0과 같고, n 및 m이 값 1을 갖고, R_2가 -NH-CO-Rb 기에 의해 치환된 메틸인 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1177] A가 페닐이고, R_1이 -C(O)R 기이고, 여기서 R이 수소 원자를 나타내고, q가 0과 같고, n 및 m이 값 1을 갖고, p가 2와 같고, R_2 기 중 하나가 -ORa이고, R_2기 중 다른 하나가 할로겐 원자인 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1178] R_2 기가 2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 고리계의 6 위치에 존재하고, 추가적으로 2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린 고리계의 7 위치에 동일하거나 상이한 R_2 기가 존재할 수 있는 것을 특징으로 하는 화학식 55의 화합물.

[1179] 하기 화학식 55의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산과의 부가염 및 또한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

[1180] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물로부터 선택된다:

[1181] 2-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프

로판니트릴;

[1182] 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-3,4-디메톡시벤질)-6-히드록시퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1183] {[1-(1-아세틸벤질)-4-일)-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}아세토니트릴;

[1184] 2-{[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프로판니트릴;

[1185] {[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}아세토니트릴;

[1186] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1187] 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1188] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1189] 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-(3,4-디메톡시벤질)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1190] 4-[6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1191] N-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]메틸}아세트아미드;

[1192] 1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-6-(아미노메틸)-3-(3,4-디메톡시벤질)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온 히드로클로라이드;

[1193] N-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]메틸}포름아미드;

[1194] N-{[1-(1-아세틸벤질-4-일)-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]메틸}포름아미드;

[1195] N-{[1-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]메틸}아세트아미드;

[1196] 4-[3-(3,4-디클로로벤질)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1197] 4-[3-(4-클로로벤질)-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1198] 메틸 4-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일]메틸}벤조에이트;

[1199] 4-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일]메틸}벤조산;

[1200] 4-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일]메틸}-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드;

[1201] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1202] 4-[6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-(3-히드록시-4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1203] 4-[6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-[3-(2-히드록시에톡시)-4-메톡시벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1204] 4-[6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-(3-에톡시-4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1205] 4-[6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1206] 4-[6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-[3-(3-히드록시프로폭시)-4-메톡시벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1207] 4-[5-클로로-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1208] 4-{3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤질]-6-(2,2-디플루오로에톡시)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1209] 2-(5-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일]메틸}-2-메톡시페녹시)아세트아미드;

[1210] 4-[6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]-3-메틸피페리딘-1-카르브알데히드;

[1211] 4-{3-[4-(시클로펜틸옥시)-3-메톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1212] 4-[3-(3-클로로벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1213] 4-[3-(4-클로로벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1214] 4-{3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1215] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(2-히드록시에톡시)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1216] 4-[3-(3,4-디클로로벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1217] 4-{3-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1218] 4-[3-(3-클로로-4-메톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1219] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(2-플루오로에톡시)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1220] 2-[5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)-2-메톡시페녹시]아세트아미드;

[1221] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-히드록시-4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1222] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-에톡시-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1223] 4-[5,7-디클로로-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1224] 4-[7-클로로-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1225] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1226] 4-[6-(디플루오로메톡시)-3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브

알데히드;

[1227] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(1-메틸에톡시)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1228] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-메톡시-3-(1-메틸에톡시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1229] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1230] 4-{3-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1231] 4-[3-(3-에톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1232] 4-{3-[3-클로로-4-(2-메톡시에톡시)벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1233] 4-[3-(3,4-디에톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1234] 4-[3-(4-에톡시-3-메톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1235] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(4-메톡시-3-메틸벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1236] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1237] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1238] 4-{3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1239] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-메톡시-4-니트로벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1240] 4-[3-(4-에톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1241] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1242] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(4-모르폴린-4-일벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1243] 4-[3-(비페닐-4-일메틸)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1244] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(메틸술파닐)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1245] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(피리딘-3-일)벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1246] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-메톡시-4-메틸벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1247] 2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-

1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]아세트아미드;

[1248] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-메톡시-4-프로폭시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1249] 2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]-N-메틸아세트아미드;

[1250] 2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸아세트아미드;

[1251] 2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]-N-메톡시-N-메틸아세트아미드;

[1252] 4-{3-[4-(시클로펜틸옥시)-3-에톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1253] 4-{3-[4-(시클로펜틸옥시)-3-(1-메틸에톡시)벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1254] 4-{3-[4-(시클로펜틸옥시)-3-프로폭시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1255] 4-{3-[4-(시클로펜틸옥시)-3-히드록시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1256] 4-{3-[4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1257] 4-{3-[4-(디플루오로메톡시)-3-에톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1258] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(티오펜-3-일)-벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1259] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(피리딘-4-일)벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1260] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[(1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1261] 4-{3-[4-(시클로프로필메톡시)-3-메톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1262] 2-[4-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)-2-메톡시페녹시]-N-메틸아세트아미드;

[1263] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1264] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(피리딘-2-일)벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1265] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(티오펜-2-일)-벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1266] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(퀴놀린-7-일메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1267] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[(6-메톡시나프탈렌-2-일)메틸]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1268] 4-{3-[4-(1H-벤즈이미다졸-1-일)벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸

린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1269] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(2-메틸프로폭시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1270] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(테트라히드로푸란-3-일옥시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1271] 4-[3-{4-[(1-벤질피롤리딘-3-일)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1272] 4-[3-(1-벤조티오펜-5-일메틸)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1273] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(1-메틸에톡시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1274] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1275] 4-[3-{4-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1276] 4-[3-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1277] 4-[3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1278] 4-[3-{4-[(3-클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1279] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(3-(티오펜-3-일)벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1280] 4-[3-(4-에톡시-3-메톡시벤질)-6-(2-히드록시에톡시)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1281] 4-[3-{4-[2-(2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)-2-옥소에톡시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1282] 4-[3-{4-[(3,4-디클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1283] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에톡시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1284] 4-[3-[3-에톡시-4-(티오펜-2-일메톡시)벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1285] 4-[3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(히드록시메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1286] (2R)-2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]프로판산;

[1287] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[(1-메틸-3-(티오펜-2-일)-1H-피라졸-5-일)메틸]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1288] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1289] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(피리미딘-5-일)벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-

1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1290] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)메틸]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1291] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-{[6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1292] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[(2-(티오펜-2-일)피리미딘-5-일)메틸]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1293] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1294] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1295] [2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]아세트산;

[1296] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(티에노[2,3-b]피리딘-2-일메틸)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1297] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[(6-페닐피리딘-3-일)메틸]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1298] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[(6-(모르폴린-4-일)피리딘-3-일)메틸]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1299] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[(6-(티오펜-2-일)피리딘-3-일)메틸]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1300] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)메틸]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1301] 4-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)비페닐-2-카르보니트릴;

[1302] (2R)-2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]-N-메틸프로판아미드;

[1303] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(티오펜-2-일)벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1304] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1305] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(피페리딘-1-일메틸)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1306] 4-[3-{4-[(3,4-디클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1307] 2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]-N-에틸아세트아미드;

[1308] (2S)-2-[2-(시클로펜틸옥시)-5-({6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페녹시]프로판산;

[1309] 4-{6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-메톡시-4-{[(3R)-2-옥소-1-페닐피롤리딘-3-일]옥시}벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1310] 4-{3-[4-(시클로부틸메톡시)-3-메톡시벤질]-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로

퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1311] 4-{3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1312] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1313] 4-{3-[4-(시클로프로필메톡시)-3-메톡시벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1314] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(2-메틸프로폭시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1315] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(1-메틸에톡시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1316] 4-[3-(4-에톡시-3-메톡시벤질)-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1317] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-{[6-(3-메톡시페닐)피리딘-3-일]메틸}-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1318] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-{[6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일]메틸}-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1319] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-{[6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일]메틸}-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1320] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-{[6-(4-메톡시페닐)피리딘-3-일]메틸}-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1321] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[(6-(티오펜-2-일)피리딘-3-일)메틸]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1322] 4-{3-[3-에톡시-4-(티오펜-2-일메톡시)벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1323] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1324] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-(4-(피리미딘-5-일)벤질)-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1325] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[(1-메틸-3-(티오펜-2-일)-1H-피라졸-5-일)메틸]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1326] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[3-메톡시-4-(2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에톡시)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1327] 4-[3-{4-[2-(2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)-2-옥소에톡시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1328] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1329] 4-[3-{4-[(3-클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1330] 4-[3-{[6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-3-일]메틸}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1331] 4-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로

퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)비페닐-2-카르보니트릴;

[1332] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1333] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-{[6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일]메틸}-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1334] 3-[5-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일]메틸)피리딘-2-일}벤조니트릴;

[1335] 4-[3-(3,4-디에톡시벤질)-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1336] 4-[3-{4-[(4-클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1337] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1338] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-{[6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]메틸}-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1339] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(4-(모르폴린-4-일)-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1340] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-메톡시-4-프로폭시벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1341] 4-{3-[4-(1H-벤즈이미다졸-1-일)벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1342] 5-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)-2-메톡시벤조니트릴;

[1343] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-7-카르보니트릴;

[1344] 4-[3-(4-브로모벤질)-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1345] 4-[3-{4-[(3,4-디클로로벤질)옥시]-3-(2-메톡시에톡시)벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1346] 4-{3-[4-(벤질옥시)벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1347] 4-[3-{4-[(3,4-디클로로벤질)옥시]-3-에톡시벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1348] 4-[3-{4-[(3,4-디클로로벤질)옥시]-3-(2-플루오로에톡시)벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1349] 4-[3-{4-[(2-클로로-4-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1350] 4-[3-{4-[(2,4-디클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1351] 4-[3-{4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1352] 4-[3-{4-[(2,6-디클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디

옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1353] 4-[3-{4-[(2-클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1354] 4-[7-플루오로-3-{4-[(2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1355] 2-[(3,4-디클로로벤질)옥시]-5-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)벤조니트릴;

[1356] 4-[3-{4-[(3,4-디클로로페녹시)메틸]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1357] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3-[4-(2-페닐에틸)벤질]-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1358] 4-[3-{-4-[(4,5-디클로로-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1359] 4-[3-{4-[(4-클로로페녹시)메틸]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1360] 4-[3-{3-클로로-4-[(4-클로로벤질)옥시]-5-에톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1361] 4-[3-{3-클로로-4-[(2,4-디클로로벤질)옥시]-5-에톡시벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1362] 4-[7-플루오로-3-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1363] 4-[3-{-4-[(3,5-디클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1364] 4-[3-(4-{[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}-3-메톡시벤질)-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1365] 4-[3-{4-[(3-클로로페녹시)메틸]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1366] 4-[3-{4-[(3,5-디플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1367] 4-{3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1368] 4-[3-{4-[(3-클로로-5-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1369] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-(3-메톡시-4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1370] 4-[3-{4-[(2,5-디클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1371] 4-{[4-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)-2-메톡시페녹시]메틸}벤조니트릴;

[1372] 3-{[4-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)-2-메톡시페녹시]메틸}벤조니트릴;

[1373] 4-[3-{-4-[(4-클로로-2-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-

2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1374] 4-[3-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)에톡시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1375] 4-{7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-3-{4-[(3-히드록시벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

[1376] 4-[7-플루오로-3-{4-[(3-플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1377] 4-[3-{4-[(3,4-디플루오로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일]피페리딘-1-카르브알데히드;

[1378] 4-{3-[4-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-3-메톡시벤질]-7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-2,4-디옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-1(2H)-일}피페리딘-1-카르브알데히드;

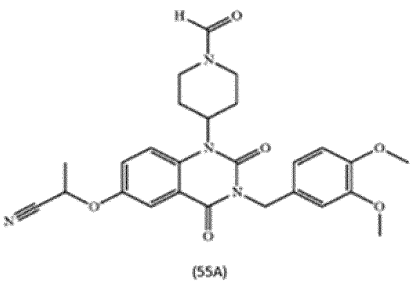
[1379] 4-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)페닐 3,4-디클로로벤젠술포네이트;

[1380] 4-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)-2-메톡시페닐 3,4-디클로로벤젠-술포네이트;

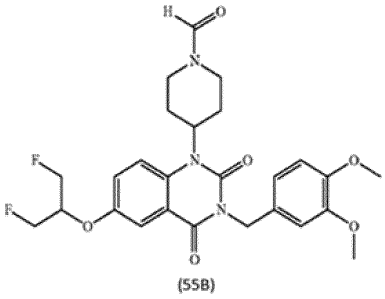
[1381] 3,4-디클로로-N-[4-({7-플루오로-6-[2-플루오로-1-(플루오로메틸)에톡시]-1-(1-포르밀피페리딘-4-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로퀴나졸린-3(2H)-일}메틸)-2-메톡시페닐]벤즈아미드.

[1382] 상기 열거된 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 제약상 허용되는 산과의 부가염 및 또한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[1383] 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (55A), (55B), (55C), (55D), (55E), (55F), (55G), (55H), (55I), (55J)로부터 선택된다:

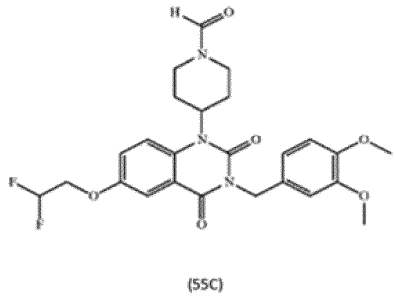


(55A)



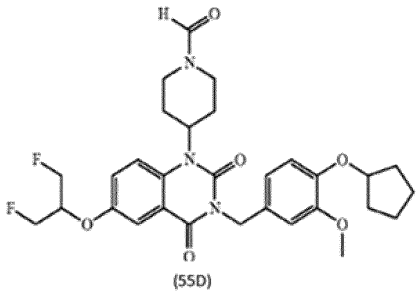
(55B)

[1384] CAS:1140589-61-2, CAS: 1140589-71-4,



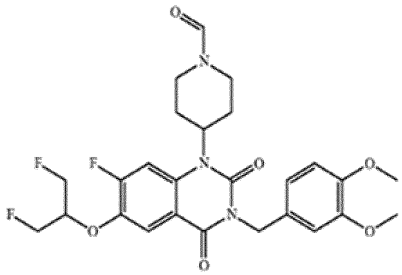
(55C)

CAS: 1140589-76-9,



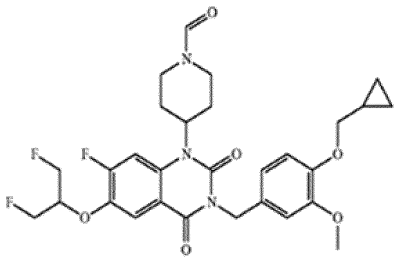
(55D)

CAS: 1140590-16-4,



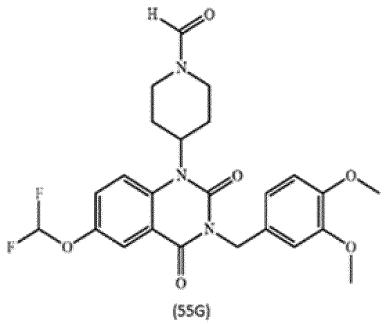
(55E)

CAS: 1162649-94-6,



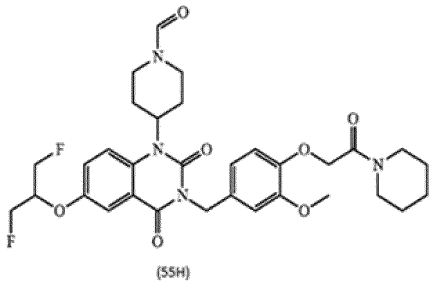
(55F)

CAS: 1162650-34-1,



(55G)

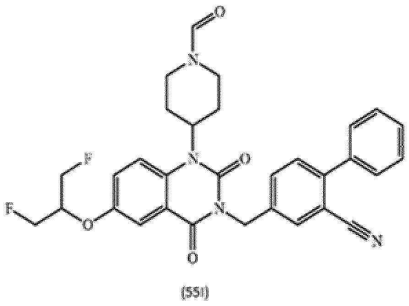
CAS: 1140590-71-1,



(55H)

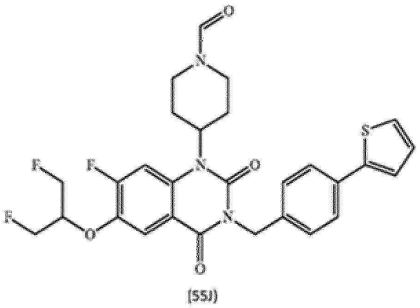
CAS: 1162650-04-5,

[1385]



(55I)

CAS: 1162650-22-7,



(55J)

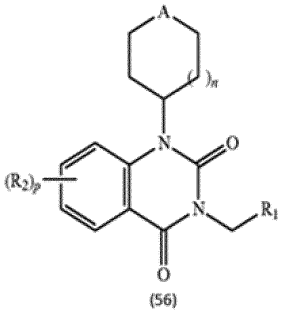
CAS: 1162650-24-9

[1386]

[1387] 상기 화합물의 제조는 미국 특허 번호 8,242,126 및 WO 2009/077680에 기재되어 있다.

[1388] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 미국 특허 번호 8722659 및 WO 2010/116088 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1389] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (56)을 갖는다:



(56)

[1390]

[1391] 여기서 상기 화학식 (56)에 대한 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[1392] A는 산소 또는 황 원자 또는 술폭시드 관능기 (SO 관능기) 또는 술폰 관능기 (SO_2 관능기)를 나타내고;

[1393] n은 값 1을 나타내고;

[1394] R_2는 하기로부터 선택된 원자 또는 기를 나타내고;

[1395] 수소 원자, 할로겐 원자, 시아노 기, 니트로 기, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴 기,

[1396] 관능기 $-NH_2$로, 1개 이상의 할로겐 원자로, 1개 이상의 히드록실 기로, 알키닐 기로, 알케닐 기로, 기 -NHC(O)Rb로 및/또는 기 -NHC(O)-NRbRc로 (Rb 및 Rc는 하기 정의됨) 임의로 치환된 기 (C_1-C_6)알킬,

[1397] 기 -ORa (Ra는 하기 정의됨),

[1398] 기 NRbRc (Rb 및 Rc는 하기 정의됨),

[1399] 기 C(O)(C_1-C_6)알킬,

[1400] 알케닐 기 또는 알키닐 기 (상기 기는 적어도 1개의 히드록실 또는 적어도 1개의 할로겐 원자로 임의로 치환됨);

[1401] 기 알킬-S-, 알킬-S(O)- 및 알킬-$S(O)_2$-,

[1402] p는 값 1, 2 또는 3을 나타내고, p가 2 또는 3과 같은 경우에, 이때 원자 R_2 또는 기 R_2는 각각 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 이해되고;

[1403] R_1은 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴 기를 나타내고, 상기 기는 (i) 원자 R_3 또는 기 R_3으로 또는 (ii) 2 또는 3개의 원자 및/또는 기 R_3으로 임의로 치환되고, 상기 원자 또는 기 R_3은 각각 동일하거나 상이하고,

[1404] 단, R_3은 하기를 나타내고:

[1405] 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록실 기, 시아노 기, 기 $-SCF_3$, 니트로 기,

[1406] 1개 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 기 $-S(O)_{0-2}$-알킬, 기 $-S(O)_{0-2}$-헤테로시클로알킬, 기 $-O-SO_2$-아릴 또는 $O-SO_2$-아릴알킬;

[1407] 알킬-아미노-알킬 기 또는 -시클로알킬-아미노-알킬 기 (상기 기는 말단 알킬 상에서 임의로 치환됨),

[1408] 임의로 치환된 술폰아미드 기,

[1409] 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴 기 (상기 기는 모노시클릭 또는 폴리시클릭이고, 더욱이 기 (C_1-C_6)알킬로, 1개 이상의 히드록실 기로, 1개 이상의 할로겐 원자로, 1개 이상의 시아노 기로 및/또는 1개 이상의 기 (C_1-C_6)알콕시로 임의로 치환됨),

[1410] 기 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기,

[1411] 하기로 임의로 치환된 기 (C_1-C_6)알킬:

[1412] 1개 이상의 할로겐 원자,

[1413] 1개 이상의 할로겐 원자로, 1개 이상의 기 (C_1-C_6)알콕시로, 1개 이상의 기 (C_1-C_6)알킬로, 1개 이상의 시아노 기로 및/또는 1개 이상의 히드록실 기로 치환될 수 있는 아릴 또는 아릴알킬 기,

[1414] 헤테로아릴 기,

[1415] 그 자체가 1개 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬 기로 치환될 수 있는 1개 이상의 히드록실 기, 또는

[1416] 기 CO(O)Ra로 또는 기 (C_1-C_6)알킬로 (Ra는 하기 정의됨) 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기,

[1417] 기 -C(O)NRbRc (Rb 및 Rc는 하기 정의됨),

[1418] 기 -C(O)ORc 또는 기 -O-C(O)ORc (Rc는 하기 정의됨),

[1419] 하기로 임의로 치환된 기 (C_1-C_6)알콕시:

[1420] 아미노-알킬 기, 아미노-시클로알킬 기,

[1421] 시클로알킬 기,

[1422] 헤테로시클로알킬 기,

[1423] 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로아릴 기,

[1424] 1개 이상의 히드록실 기,

[1425] 1개 이상의 할로겐 원자,

[1426] 기 (C_1-C_6)알콕시,

[1427] 기 -C(O)ORc (Rc는 하기 정의됨),

[1428] 기 -C(O)NRbRc (Rb 및 Rc는 하기 정의됨) 및/또는

[1429] 그 자체가 적어도 1개의 원자 및/또는 적어도 1개의 기로 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬 기 (상기 원자 및 기는 할로겐 원자, 시아노 기, 기 (C_1-C_6)알콕시, -O-할로알킬 기 및 할로알킬 기로부터 선택됨),

[1430] 기 -O-시클로알킬, -O-아릴 또는 -O-아릴알킬 또는 기 -O-헤테로시클로알킬 (상기 기는 하기로 임의로 치환됨):

[1431] 그 자체가 1개 이상의 할로겐 원자로 또는 (C_1-C_6)알킬 기로 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬 기,

[1432] 1개 이상의 할로겐 원자 및/또는

[1433] 그 자체가 아릴 또는 아릴알킬 기로 치환될 수 있는 기 (C_1-C_6)알킬,

[1434] 기 -NH-CO-NH-아릴, 기 -NH-CO-NH-아릴알킬, 기 -NH-CO-NH-헤테로아릴 또는 기 -NH-CO-NH-(C1-C6)알킬 (상기 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 알킬은 적어도 1개의 원자 및/또는 적어도 1개의 기로 임의로 치환되고, 상기 원자 및 기는 할로겐 원자, 시아노 기, 니트로 기, 히드록실 기 및 기 (C1-C6)알콕시로부터 선택됨),

[1435] 기 -N-(C_1-C_6)알킬 (이러한 기 (C_1-C_6)알킬은 적어도 1개의 할로겐 원자로 및/또는 적어도 1개의 기 SO_2로 임의로 치환된 적어도 1개의 아릴 또는 아릴알킬 기로 치환되는 것이 가능함) 또는

[1436] 기 -NH-C(O)-아릴, 기 -NH-C(O)-아르알킬 또는 기 -NH-C(O)-헤테로아릴 (상기 기는 적어도 1개의 할로겐 원자로 임의로 치환됨);

[1437] Ra는 하기를 나타내고:

[1438] 수소 원자, 기 (C_1-C_6)알킬 또는 기 (C_1-C_6)시클로알킬 (상기 기는 1개 이상의 할로겐 원자로, 1개 이상의 히드록실 기로, 아릴 또는 아릴알킬 기로, 1개 이상의 시아노 기로 및/또는 기 -C(O)NRbRc로 (Rb 및 Rc는 하기 정의

됨) 임의로 치환됨), (C_2-C_6)알키닐 기, 아릴 또는 아릴알킬 기,

[1439] Rb는 하기를 나타내고:

[1440] 수소 원자, 1개 이상의 할로겐 원자로, 1개 이상의 히드록실, 시아노, 아미노, 헤테로시클로알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시 기로, 또는 1개 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬 기로 임의로 치환된 기 (C_1-C_6)알킬, 기 (C_3-C_6) 시클로알킬, 기 (C_2-C_6) 알케닐 또는 알키닐, 기 (C_1-C_6)알콕시, 1개 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬 기;

[1441] Rc는 수소 원자 또는 1개 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 기 (C_1-C_6)알킬을 나타내고;

[1442] 단, 기 -NRbRc에서, Rb 및 Rc는 질소 원자와 함께 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고, 후자의 기는 임의로 치환됨;

[1443] 염기 형태 또는 산 부가염 형태.

[1444] 하기 화학식 (56)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산과의 부가염 및 또한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[1445] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물로부터 선택된다:

[1446] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-히드록시1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1447] {[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}아세토니트릴;

[1448] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-피리딘-4-일1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온 히드로클로라이드;

[1449] 3[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-6-피리딘-4-일 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1450] 6-브로모-3[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1451] 6-브로모-3-(3,4-디메톡시벤질)1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1452] 2-({3[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,4-디옥소1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일}옥시)프로판니트릴;

[1453] 2-{[3-3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프로판니트릴;

[1454] ({3-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일}옥시)아세토니트릴;

[1455] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-히드록시-1-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1456] {[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}아세토니트릴;

[1457] 2{[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프로판니트릴;

[1458] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-히드록시-1-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1459] {[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}아세토니트릴;

[1460] 2{[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프로판니트릴 (이성질체 1);

[1461] 2{[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프로판니트릴 (이성질체 2);

[1462] {[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}아세토니트릴 (이성질체 1);

[1463] {[3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}아세토니트릴 (이성질체 2);

[1464] 2-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프로판니트릴메탄 (1:1) (거울상이성질체 1);

[1465] 2-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}프로판니트릴메탄 (1:1) (거울상이성질체 2);

[1466] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(프로프-2-인-1-일옥시)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1467] 2{[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}-2-메틸프로판니트릴;

[1468] 2-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]옥시}-2-메틸프로판아미드;

[1469] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(2-히드록시에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1470] 6-(시클로프로필메톡시)-3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1471] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[(1-메틸프로프-2-인-1-일)옥시]-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1472] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(3-히드록시아제티딘-1-일)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1473] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(프로프-2-인-1-일아미노)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1474] 3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-카르보니트릴;

[1475] N-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]메틸}아세트아미드;

[1476] 1-{[3-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디옥소-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일]메틸}우레아;

[1477] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[(1-메틸프로프-2-인-1-옥시]-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온 (거울상이성질체 1);

[1478] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[(1-메틸프로프-2-인-1-일)옥시]-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온 (거울상이성질체 2);

[1479] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-아이오도-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1480] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[(1-메틸프로프-2-인-1-일)아미노]-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1481] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-프로폭시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1482] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(2-메틸프로폭시)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1483] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(1-메틸에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1484] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(1-히드록시에틸)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1485] 6-아세틸-3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1486] 6-(2,3-디히드록시프로폭시)-3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1487] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(2-히드록시프로폭시)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1488] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1489] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-에테닐-1-(테트라히드로-2H-피란-4일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)디온;

[1490] 3(3,4-디메톡시벤질)-6-(히드록시메틸)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)디온;

[1491] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(1-히드록시-1-메틸부트-3-인-1-일)1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1492] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(2-히드록시에틸)-1(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)디온;

[1493] 3(3,4-디메톡시벤질)-6-[(1R)-2-히드록시-1-메틸에톡시]1(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1494] 3(3,4-디메톡시벤질)-6-에톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1495] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-(2-플루오로에톡시)-1-(테트라히드로-2H-피란4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1496] 3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1497] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[(1S)-2-히드록시-1-메틸에톡시]-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1498] 6-(2,2디플루오로에톡시)-3-(3,4-디메톡시벤질)1(테트라히드로-2H-피란-4일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1499] 3-(3,4-디메톡시벤질)-1(테트라히드로-2H-피란-4-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1500] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-{[(1R)-1-메틸프로필]옥시}-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1501] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-{[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-1(테트라히드로-2H-피란-4일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)디온;

[1502] 3(3,4-디메톡시벤질)-6-[2-플루오로-1(플루오로메틸)에톡시]-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1503] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-[(1S)-2-플루오로-1-메틸에톡시]-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1504] 6(2,2-디플루오로에테닐)-3-(3,4-디메톡시벤질)1(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1505] 3-(3,4디메톡시벤질)-6-(플루오로메틸)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1506] 3-(3,4-디메톡시벤질)-7-플루오로-6-히드록시1(테트라히드로-2H-피란-4-일)-퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1507] 6-(벤질옥시)-3-(3,4-디메톡시벤질)-7플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1508] 6-(2,2-디플루오로에톡시)-3-(3,4-디메톡시벤질)-7-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1509] 3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시벤질]-6-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]-7-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1510] 3-{4[(3,4-디클로로벤질)옥시]-3-메톡시벤질}-6-[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]-7-플루오로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1511] 3-(3,4-디메톡시벤질)-6-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

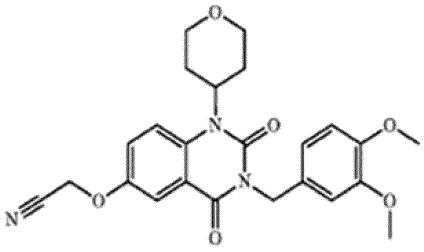
[1512] 6-아미노-3-(3,4-디메톡시벤질)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1513] 6[(1,3-디플루오로프로판-2-일)옥시]-7-플루오로-3-(4-히드록시-3-메톡시벤질)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온;

[1514] 염기 형태 또는 산 부가염 형태.

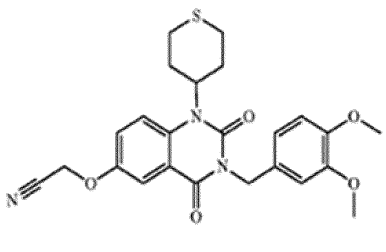
[1515] 상기 열거된 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 제약상 허용되는 산과의 부가염 및 또한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[1516] 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 (56B), (56C), (56D), (56E), (56F), (56G), (56H)로부터 선택된다:



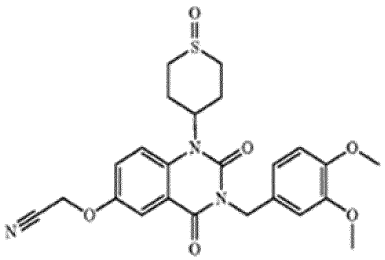
(56B)

CAS: 1251701-48-0,



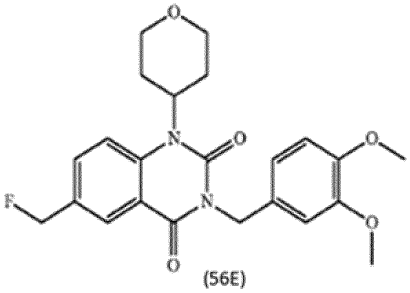
(56C)

CAS: 1251701-62-8,



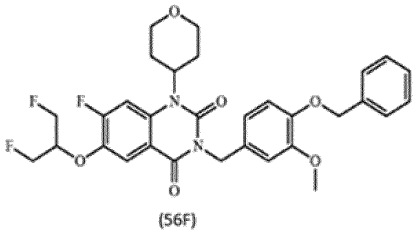
(56D)

CAS: 1251702-51-8,



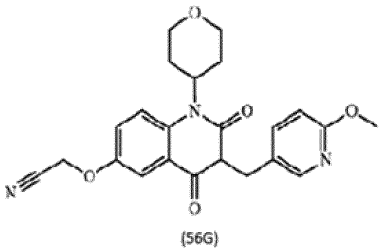
(56E)

CAS: 1251702-23-4,



(56F)

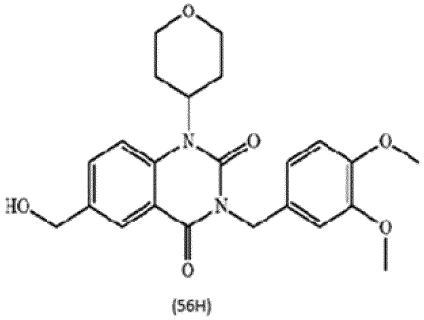
CAS: 1251702-27-8,



(56G)

CAS: 1251701-58-2,

[1517]



(56H)

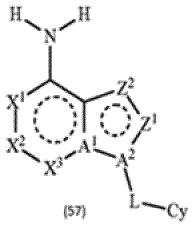
CAS: 1251702-08-5

[1518]

[1519] 상기 화학식 (56B), (56C), (56D), (56E), (56F), (56G), (56H)의 제조는 미국 특허 번호 8722659 및 WO 2010/116088에 기재되어 있다.

[1520] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 US 20190185479 및 WO 2018/038265 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1521] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (57)을 갖는다:

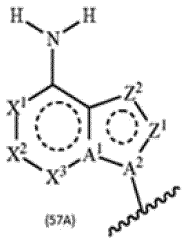


[1522]

[1523] ((57), (57A), (57B), (57C), (57D), (57E): 아미노 기를 함유하는 비시클릭 질소-함유 헤테로시클릭 화합물 유도체로 지칭됨.)

[1524] 여기서

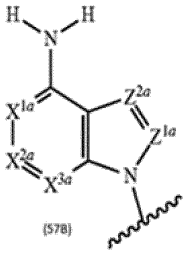
[1525] 하기 화학식 57A에 의해 나타내어진 부분 구조



[1526]

[1527] 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 부분 구조를 나타내고:

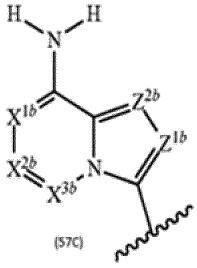
[1528] 화학식 57B



[1529]

[1530] 여기서 X^{1a}는 CR^{X1a} 또는 N이고; X^{2a}는 CR^{X2a} 또는 N이고; X^{3a}는 CR^{X3a} 또는 N이고; X^{1a}, X^{2a} 및 X^{3a} 중 1 또는 2개는 N이고; Z^{1a}는 CR^{Z1a} 또는 N이고; Z^{2a}는 CR^{Z2a} 또는 N임;

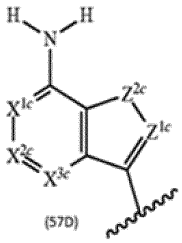
[1531] 화학식 57C



[1532]

[1533] 여기서 X^{1b}는 CR^{X1b} 또는 N이고; X^{2b}는 CR^{X2b} 또는 N이고; X^{3b}는 CR^{X3b} 또는 N이고; X^{1b}, X^{2b} 및 X^{3b} 중 0, 1 또는 2개는 N이고; Z^{1b}는 CR^{Z1b} 또는 N이고; Z^{2b}는 CR^{Z2b} 또는 N임;

[1534] 화학식 57D

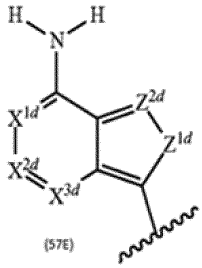


(57D)

[1535]

[1536] 여기서 X^{1c}는 $CR^{X1}c$ 또는 N이고; X^{2c}는 $CR^{X2}c$ 또는 N이고; X^{3c}는 $CR^{X3}c$ 또는 N이고; X^{1c}, X^{2c} 및 X^{3c} 중 1 또는 2개는 N이고; Z^{1c}는 CR^{Z1c} 또는 N이고; Z^{2c}는 NR^{Z2c} 또는 O임;

[1537] 및 화학식 57E



(57E)

[1538]

[1539] 여기서 X^{1d}는 CR^{X1d} 또는 N이고; X^{2d}는 CR^{X2d} 또는 N이고; X^{3d}는 CR^{X3d} 또는 N이고; X^{1d}, X^{2d} 및 X^{3d} 중 1 또는 2개는 N이고; Z^{1d}는 NR^{Z1d} 또는 O이고; Z^{2d}는 CR^{Z2d} 또는 N임;

[1540] R^{X1a}, R^{X1b}, R^{X1c} 및 R^{X1d} 각각은 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬 기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[1541] R^{X2a}, R^{X2b}, R^{X2c} 및 R^{X2d} 각각은 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알콕시 기 또는 임의로 치환된 알킬티오 기를 나타내고;

[1542] R^{X3a}, R^{X3b}, R^{X3c} 및 R^{X3d} 각각은 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 시클로알킬 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 임의로 치환된 아릴 기를 나타내고;

[1543] R^{Z1a}, R^{Z1b} 및 R^{Z1c} 각각은 독립적으로 수소 원자, 히드록시 기 또는 임의로 치환된 알킬 기를 나타내고;

[1544] R^{Z1d}는 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬 기를 나타내고;

[1545] R^{Z2a}, R^{Z2b} 및 R^{Z2d}는 각각 독립적으로 수소 원자, 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 시클로알킬 기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[1546] R^{Z2c}는 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬 기를 나타내고;

[1547] L은 단일 결합 또는 $CR^{L1}R^{L2}$를 나타내고;

[1548] R^{L1} 및 R^{L2}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬 기를 나타내거나 또는 R^{L1} 및 R^{L2}는 각각 독립적으로 알킬렌 기를 나타내고, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 서로 조합되어 임의로 치환된 모노시클릭 포화 탄화수소 기를 형성하고;

[1549] Cy는 하기를 나타냄:

[1550] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1551] 임의로 치환된 알킬 기; 임의로 치환된 알콕시 기; 할로겐 원자; 및 임의로 치환된 카르복스아미드 기;

[1552] (ii) 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기;

[1553] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1554] 임의로 치환된 알킬 기; 임의로 치환된 알케닐 기; 임의로 치환된 알킬리덴 기; 임의로 치환된 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기; 임의로 치환된 아릴 기; 및 임의로 치환된 헤테로아릴 기; 또는

[1555] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1556] 임의로 치환된 알킬 기; 임의로 치환된 시클로알킬 기; 임의로 치환된 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기; 임의로 치환된 아릴 기; 임의로 치환된 헤테로아릴 기; 임의로 치환된 알킬카르보닐 기; 포르밀 기; 임의로 치환된 알콕시카르보닐 기; 및 임의로 치환된 아릴카르보닐 기;

[1557] 또는 그의 제약상 허용되는 염 (활성 성분으로서).

[1558] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 상기 화합물로부터 선택된다:

[1559] R^{X1a}, R^{X1b}, R^{X1c} 및 R^{X1d}는 각각 독립적으로 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[1560] $R^{X2}a$, R^{X2b}, $R^{X2}c$ 및 R^{X2d}는 각각 독립적으로 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기 또는 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬티오 기를 나타내고;

[1561] R^{X3a}, R^{X3b}, R^{X3c} 및 R^{X3d}는 각각 독립적으로 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 시클로알킬 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기를 나타내고;

[1562] R^{Z1a}, R^{Z1b} 및 R^{Z1c}는 각각 독립적으로 수소 원자, 히드록시 기 또는 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기를 나타내고;

[1563] R^{Z1d}는 수소 원자 또는 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기를 나타내고;

[1564] R^{Z2a}, R^{Z2b} 및 R^{Z2d}는 각각 독립적으로 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 시클로알킬 기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[1565] R^{Z2c}는 수소 원자 또는 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기를 나타내고;

[1566] L은 단일 결합 또는 $CR^{L1}R^{L2}$를 나타내고;

[1567] R^{L1} 및 R^{L2}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기를 나타내거나 또는 R^{L1} 및 R^{L2}는 각각 독립적으로 직쇄 알킬렌 기를 나타내고, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 서로 조합되어 동일하거나 상이한 1 내지 6개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 모노시클릭 포화 탄화수소 기를 형성하고;

[1568] Cy는 하기를 나타냄:

[1569] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1570] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1571] 할로겐 원자 및 아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기; 할로겐 원자; 및

[1572] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기

(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기;

[1573] (ii) 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기;

[1574] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1575] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기, 아릴알킬옥시 기 및 아릴 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1576] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알케닐 기;

[1577] 동일하거나 상이한 1 내지 6개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬리덴 기;

[1578] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1579] 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기; 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기; 및

[1580] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기; 또는

[1581] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1582] 알콕시 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환됨), 할로겐 원자 및 아릴 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1583] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 시클로알킬 기;

[1584] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1585] 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기;

[1586] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기;

[1587] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기;

[1588] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알킬카르보닐 기;

[1589] 포르밀 기; 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시카르보닐 기; 및 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴카르보닐 기.

[1590] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화합물로부터 선택된다:

[1591] Cy는 하기를 나타냄:

[1592] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1593] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1594] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1595] 할로겐 원자; 및

[1596] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기;

[1597] (ii) 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기;

[1598] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족

탄화수소 기:

[1599] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기 및 아릴알킬옥시 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기; 알케닐 기; 알킬리덴 기; 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 및

[1600] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기; 또는

[1601] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1602] 할로겐 원자 및 아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기; 할로겐 원자; 아릴 기; 헤테로아릴 기; 및 알콕시카르보닐 기.

[1603] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화합물로부터 선택된다:

[1604] Cy는 하기를 나타냄:

[1605] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1606] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1607] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1608] 할로겐 원자; 및

[1609] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기

[1610] (여기서 상기 아릴 기는 6 내지 11원 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기임);

[1611] (ii) 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기 (여기서 상기 헤테로아릴 기는 탄소 원자(들) 이외의 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(들)를 포함하는 5 내지 11원 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 헤테로시클릭 기임);

[1612] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1613] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기 및 아릴알킬옥시 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기; 알케닐 기; 알킬리덴 기; 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 및

[1614] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[1615] (여기서 상기 지환족 탄화수소 기는 C_3-C_8 시클로알킬 기, C_6-C_{12} 비시클로알킬 기, C_6-C_{12} 비시클로알케닐 기, C_6-C_{12} 스피로알킬 기 또는 C_{10}-C_{14} 트리시클릭 트리시클로알킬 기임); 또는

[1616] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1617] 할로겐 원자 및 아릴 기; 할로겐 원자; 아릴 기; 헤테로아릴 기; 및 알콕시카르보닐 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기

[1618] (여기서 상기 비방향족 헤테로시클릭 기는 4 내지 8원 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 기 또는 6 내지 12원 비시클릭 비방향족 헤테로시클릭 기임).

[1619] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 상기 화합물로부터 선택된다:

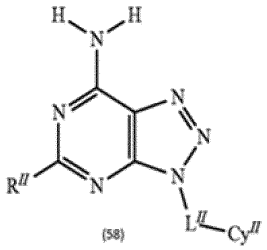
[1620] X^{1a}, X^{1b}, X^{1c} 및 X^{1d}는 각각 N을 나타냄.

[1621] Z^{1a}, Z^{1b} 및 Z^{1c}는 각각 N을 나타내고; Z^{1d}는 NR^{Z1d}를 나타냄.

[1622] Z^{2a}, Z^{2b} 및 Z^{2d}는 각각 N을 나타내고; Z^{2c}는 NR^{Z2c}를 나타냄.

[1623] X^{3a}, X^{3b}, X^{3c} 및 X^{3d}는 각각 N을 나타냄.

[1624] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 58의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[1625] 

(58)

[1626] (58): 3,5-치환된 1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민 유도체로 지칭됨.)

[1627] 여기서

[1628] R^{II}는 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기 또는 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬티오 기를 나타내고;

[1629] L_{II}는 단일 결합 또는 $CR^{LII-1}R^{LII-2}$를 나타내고;

[1630] R^{LII-1} 및 R^{LII-2}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기를 나타내거나 또는 R^{LII-1} 및 R^{LII-2}는 각각 독립적으로 알킬렌 기를 나타내고, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 서로 조합되어 동일하거나 상이한 1 내지 6개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 모노시클릭 포화 탄화수소 기를 형성하고;

[1631] Cy^{II}는 하기를 나타내고:

[1632] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1633] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1634] 할로겐 원자 및 아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기; 할로겐 원자; 및

[1635] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기

[1636] (단, 상기 아릴 기는 페닐 기가 아님);

[1637] (ii) 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기 (단, 상기 헤테로아릴 기는 푸릴 기가 아님);

[1638] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1639] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기, 아릴알킬옥시 기 및 아릴 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1640] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알케닐 기;

[1641] 동일하거나 상이한 1 내지 6개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬리덴 기;

[1642] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1643] 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기; 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기; 및 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[1644] (단, 상기 지환족 탄화수소 기는 시클로부틸 기, 시클로펜틸 기, 시클로펜테닐 기 또는 2-시클로헥세닐 기가 아님); 또는

[1645] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1646] 알콕시 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환됨), 할로겐 원자 및 아릴 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1647] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 시클로알킬 기;

[1648] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1649] 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기; 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기; 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기; 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알킬카르보닐 기; 포르밀 기; 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시카르보닐 기; 및 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴카르보닐 기

[1650] (단, 상기 비방향족 헤테로시클릭 기는 테트라히드로푸릴 기, 디히드로푸란-2-일 기, 테트라히드로피란-2-일 기, 피롤리딘-3-일 기, 모르폴린-2-일 기 또는 티올란-2-일 기가 아님),

[1651] 단,

[1652] (a) Cy^{II}는 시클로프로필 기 또는 2,2-디메틸-1,3-디옥솔라닐 기가 아니고;

[1653] (b) 화합물은 3-시클로헥실-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민, 2-[(7-아미노-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)메틸]-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-온, 2-(7-아미노-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)시클로헥산메탄올 또는 4-(7-아미노-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-2-히드록시-비시클로[3.1.0]헥산-1-메탄올이 아님,

[1654] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[1655] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화학식 58의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[1656] R^{II}는 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 알콕시 기 또는 알킬티오 기를 나타내고;

[1657] L^{II}는 단일 결합 또는 $CR^{LII-1}R^{LII-2}$를 나타내고;

[1658] R^{LII-1} 및 R^{LII-2}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬 기를 나타내거나 또는 R^{LII-1} 및 R^{LII-2}는 각각 독립적으로 직쇄 알킬렌 기를 나타내고, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 서로 조합되어 모노시클릭 포화 탄화수소 기를 형성하고;

[1659] Cy^{II}는 하기를 나타냄:

[1660] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1661] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1662] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1663] 할로겐 원자; 및 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기

[1664] (여기서 상기 아릴 기는 6 내지 11원 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기임);

[1665] (ii) 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기 (여기서 상기 헤테로아릴 기는 탄소 원자(들) 이외의 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(들)를 포함하는 5 내지 11원 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 헤테로시클릭 기임);

[1666] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1667] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기 및 아릴알킬옥시 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기; 알케닐 기; 알킬리덴 기; 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 및

[1668] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[1669] (여기서 상기 지환족 탄화수소 기는 C_3-C_8 시클로알킬 기, C_6-C_{12} 비시클로알킬 기, C_6-C_{12} 비시클로알케닐 기, C_6-C_{12} 스피로알킬 기 또는 C_{10}-C_{14} 트리시클릭 트리시클로알킬 기임); 또는

[1670] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1671] 할로겐 원자 및 아릴 기; 할로겐 원자; 아릴 기; 헤테로아릴 기; 및 알콕시카르보닐 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기

[1672] (여기서 상기 비방향족 헤테로시클릭 기는 4 내지 8원 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 기 또는 6 내지 12원 비시클릭 비방향족 헤테로시클릭 기임).

[1673] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화학식 58의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[1674] L^{II}는 단일 결합을 나타내고;

[1675] Cy^{II}는 하기를 나타냄:

[1676] (i) 각각이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 나프틸 기 또는 테트라히드로나프틸 기:

[1677] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1678] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1679] 할로겐 원자; 및

[1680] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기;

[1681] (ii) 테트라히드로인다졸릴 기;

[1682] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1683] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기 및 아릴알킬옥시 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기; 알케닐 기; 알킬리덴 기; 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 및

[1684] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[1685] (여기서 상기 지환족 탄화수소 기는 시클로헥실 기, 시클로헵틸 기, 비시클로[3.1.0]헥실 기, 비시클로[3.1.0]헥세닐 기, 비시클로[2.2.1]헵틸 기, 비시클로[4.1.0]헵틸 기, 스피로[2.3]헥실 기, 스피로[2.5]옥틸 기 또는

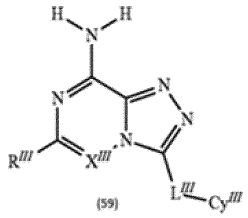
아다만틸 기임); 또는

[1686] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1687] 할로겐 원자 및 아릴 기; 할로겐 원자; 아릴 기; 헤테로아릴 기; 및 알콕시카르보닐 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기

[1688] (여기서 상기 비방향족 헤테로시클릭 기는 피페리디닐 기, 피페리디노 기, 퍼히드로아제피닐 기, 퍼히드로아조시닐 기, 테트라히드로피라닐 기, 아자비시클로[3.1.0]헥실 기, 아자비시클로[2.2.1]헵틸 기, 아자비시클로[3.2.1]옥틸 기, 아자비시클로[2.2.2]옥틸 기, 아자스피로[2.5]옥틸 기 또는 아자스피로[4.5]데실 기임).

[1689] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 화학식 59의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[1690] 

(59)

[1691] ((59): 3-치환된 1,2,4-트리아졸로 유도체로 지칭됨.)

[1692] 여기서

[1693] X^{III}은 CR^{XIII} 또는 N이고;

[1694] R^{III}은 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기 또는 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬티오 기를 나타내고;

[1695] R^{XIII}은 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 시클로알킬 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기를 나타내고;

[1696] L^{III}은 단일 결합 또는 $CR^{LIII-1}R^{LIII-2}$를 나타내고;

[1697] R^{LIII-1} 및 R^{LII-2}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기를 나타내거나 또는 R^{LIII-1} 및 R^{LIII-2}는 각각 독립적으로 알킬렌 기를 나타내고, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 서로 조합되어 동일하거나 상이한 1 내지 6개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 모노시클릭 포화 탄화수소 기를 형성하고;

[1698] Cy^{III}은 하기를 나타내고:

[1699] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1700] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1701] 할로겐 원자 및 아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기; 할로겐 원자; 및

[1702] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기;

[1703] (ii) 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기;

[1704] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족

탄화수소 기:

[1705] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기, 아릴알킬옥시 기 및 아릴 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1706] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알케닐 기;

[1707] 동일하거나 상이한 1 내지 6개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬리덴 기;

[1708] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1709] 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기; 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기; 및 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기; 또는

[1710] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1711] 알콕시 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환됨), 할로겐 원자 및 아릴 기 (동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1712] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 시클로알킬 기;

[1713] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1714] 히드록시 기; 할로겐 원자; 옥소 기; 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴 기;

[1715] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기;

[1716] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알킬카르보닐 기;

[1717] 포르밀 기;

[1718] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알콕시카르보닐 기; 및

[1719] 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 아릴카르보닐 기

[1720] (단, 상기 비방향족 헤테로시클릭 기는 테트라히드로푸릴 기가 아님),

[1721] 단,

[1722] (a) X^{III}이 CH이고, Cy^{III}이 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 페닐 기인 경우에, 이때 R^{III}은 수소 원자가 아니고;

[1723] (b) 화합물은 3-시클로프로필[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민)이 아님,

[1724] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[1725] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화학식 59의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[1726] R^{III}은 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 알콕시 기 또는 알킬티오 기를 나타내고;

[1727] R^{XIII}은 수소 원자, 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기, 시클로알킬 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 아릴 기를 나타내고;

[1728] L^{III}은 단일 결합 또는 $CR^{LIII-1}R^{LIII-2}$를 나타내고;

[1729] R^{LIII-1} 및 R^{LIII-2}는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 알킬 기를 나타내거나 또는 R^{LIII-1} 및 R^{LIII-2}는 각각 독립적으로 직쇄 알킬렌 기를 나타내고, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 서로 조합되어 모노시클릭 포화 탄화수소 기를 형성하고;

[1730] Cy^{III}은 하기를 나타낸다:

[1731] (i) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 아릴 기:

[1732] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1733] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1734] 할로겐 원자; 및

[1735] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기

[1736] (여기서 상기 아릴 기는 6 내지 11원 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기임);

[1737] (ii) 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기 (여기서 상기 헤테로아릴 기는 탄소 원자(들) 이외의 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자(들)를 포함하는 5 내지 11원 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 헤테로시클릭 기임);

[1738] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1739] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기 및 아릴알킬옥시 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기; 알케닐 기; 알킬리덴 기; 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 및

[1740] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[1741] (여기서 상기 지환족 탄화수소 기는 C_3-C_8 시클로알킬 기, C_6-C_{12} 비시클로알킬 기, C_6-C_{12} 비시클로알케닐 기, C_6-C_{12} 스피로알킬 기 또는 C_{10}-C_{14} 트리시클릭 트리시클로알킬 기임); 또는

[1742] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1743] 할로겐 원자 및 아릴 기; 할로겐 원자; 아릴 기; 헤테로아릴 기; 및 알콕시카르보닐 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기

[1744] (여기서 상기 비방향족 헤테로시클릭 기는 4 내지 8원 모노시클릭 비방향족 헤테로시클릭 기 또는 6 내지 12원 비시클릭 비방향족 헤테로시클릭 기임).

[1745] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화학식 59의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[1746] L^{III}은 단일 결합을 나타내고;

[1747] Cy^{III}은 하기를 나타낸다:

[1748] (i) 각각이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 페닐 기, 나프틸 기 또는 테트라히드로나프틸 기:

[1749] 동일하거나 상이한 1 내지 7개의 할로겐 원자(들)로 임의로 치환된 알킬 기;

[1750] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 알콕시 기;

[1751] 할로겐 원자; 및

[1752] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 아릴 기(들)로 임의로 치환된 동일하거나 상이한 1 또는 2개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 카르복스아미드 기;

[1753] (ii) 테트라히드로인다졸릴 기;

[1754] (iii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 지환족 탄화수소 기:

[1755] 할로겐 원자, 히드록시 기, 아릴옥시 기 및 아릴알킬옥시 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기; 알케닐 기; 알킬리덴 기; 알콕시 기; 히드록시 기; 할로겐 원자; 및

[1756] 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 알킬 기(들)로 임의로 치환된 헤테로아릴 기

[1757] (여기서 상기 지환족 탄화수소 기는 시클로부틸 기, 시클로펜틸 기, 시클로헥실 기, 시클로헵틸 기, 비시클로[3.1.0]헥실 기, 비시클로[3.1.0]헥세닐 기, 비시클로[2.2.1]헵틸 기, 비시클로[4.1.0]헵틸 기, 스피로[2.3]헥실 기, 스피로[2.5]옥틸 기 또는 아다만틸 기임); 또는

[1758] (iv) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기(들)로 임의로 치환된 비방향족 헤테로시클릭 기:

[1759] 할로겐 원자 및 아릴 기; 할로겐 원자; 아릴 기; 헤테로아릴 기; 및 알콕시카르보닐 기로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 1, 2 또는 3개의 치환기(들)로 임의로 치환된 알킬 기

[1760] (여기서 상기 비방향족 헤테로시클릭 기는 피롤리디닐 기, 피페리디닐 기, 피페리디노 기, 퍼히드로아제피닐 기, 퍼히드로아조시닐 기, 모르폴리닐 기, 모르폴리노 기, 테트라히드로피라닐 기, 아자비시클로[3.1.0]헥실 기, 아자비시클로[2.2.1]헵틸 기, 아자비시클로[3.2.1]옥틸 기, 아자비시클로[2.2.2]옥틸 기, 아자스피로[2.5]옥틸 기 또는 아자스피로[4.5]데실 기임).

[1761] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 화학식 59의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며, 여기서 X^{III}은 CR^{XIII}을 나타낸다.

[1762] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 화학식 59의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며, 여기서 X^{III}은 N을 나타낸다.

[1763] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제의 제약 조성물은 활성 성분으로서의 화학식 58의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[1764] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제의 제약 조성물은 활성 성분으로서의 화학식 59의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[1765] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화합물로부터 선택된다:

[1766] 3-(시스-2-메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1767] 3-(트랜스-2-메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1768] 3-(시스-2-플루오로시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1769] 3-(2,2-디플루오로시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1770] 3-(시스-3-메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1771] 3-(트랜스-3-메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1772] 3-(3,3-디메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1773] 3-[시스-3-(트리플루오로메틸)시클로헥실]-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1774] 3-(시스-4-메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1775] 3-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1776] 3-(4,4-디메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1777] 3-(트랜스-3,3,5-트리메틸시클로헥실)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1778] 3-시클로헵틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민;

[1779] 3-시클로헥실 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1780] 3-(1-플루오로시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1781] 3-(시스-3-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1782] 3-(트랜스-3-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1783] 3-(3,3-디메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1784] 3-(스피로[2,5]옥트-5-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1785] 3-[시스-3-(트리플루오로메틸)시클로헥실][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1786] 3-(3,3-디플루오로시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1787] 3-(트랜스-4-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1788] 3-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)시클로헥실][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1789] 3-(시스-5,5-디플루오로-2-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1790] 3-(트랜스-3,3-디플루오로-5-메틸시클로헥실[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1791] 3-(3,3-디플루오로-5,5-디메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1792] 3-[시스-2,2-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)시클로헥실][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1793] 3-(비시클로[4.1.0]헵트-3-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1794] 3-[(1R,6S,7r)-비시클로[4.1.0]헵트-7-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1795] 3-(2-메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1796] 3-(2-에틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1797] 3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1798] 3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-5-메틸 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1799] 3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-5-에틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1800] 5-시클로프로필-3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1801] 3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1802] 5-클로로-3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1803] 8-아미노-3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-5-카르보니트릴;

[1804] 3-[트랜스-3,5-디메틸피페리딘-1-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1805] 8-아미노-3-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-5-카르보니트릴;

[1806] 3-(3,4-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1807] 3-(2,3-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1808] 3-(2,5-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1809] 8-아미노-3-(2,5-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-5-카르보니트릴;

[1810] 3-(2,4-디메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1811] 3-(2,5,5-트리메틸피페리딘-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-8-아민;

[1812] 3-시클로헥실 [1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1813] 3-(시스-2-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1814] 3-(트랜스-2-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1815] 3-(시스-3-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1816] 3-(트랜스-3-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1817] 3-(3,3-디메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1818] 3-[시스-3-(트리플루오로메틸)시클로헥실][1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1819] 3-[트랜스-3-(트리플루오로메틸)시클로헥실][1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1820] 3-(3,3-디플루오로시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민;

[1821] 3-(시스-5,5-디플루오로-2-메틸시클로헥실)[1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민; 및

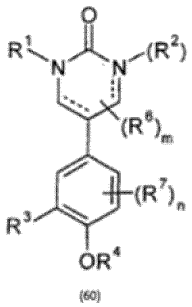
[1822] 3-[2-메틸-5-(트리플루오로메틸)시클로헥실][1,2,4]트리아졸로[3,4-f][1,2,4]트리아진-8-아민.

[1823] 활성 성분으로서 상기 열거된 화합물 중 적어도 1종의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[1824] 상기 화합물의 제조는 US 20190185479 및 WO 2018/038265에 기재되어 있다.

[1825] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2010/029299 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1826] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (60) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다:

[1827] 

(60)

[1828] ((60), (61): 또한 2-피리미디논 유도체로도 지칭됨.)

[1829] 여기서

[1830] 점선은 각각 독립적으로 임의적인 결합을 나타내고 (탄소와 질소 사이에 점선이 존재하는 경우에, 이때 R^2는 부재하고, 탄소와 질소 사이에 점선이 부재하는 경우에, 이때 R^2는 존재함);

[1831] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

[1832] n은 0, 1, 2 또는 3을 나타내고;

[1833] R^1 및 존재하는 경우 R^2 중 적어도 1개는 $-A^1-T^z-B^1$을 나타내고, 다른 것 (존재하는 경우)은 R^5를 나타내고;

[1834] R^3은 수소, $-OR^{4a}$, C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^2$를 나타내고;

[1835] R^4 및 R^{4a}는 독립적으로 수소, d_{-12} 알킬 (=O 및 X^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^3$을 나타내고;

[1836] R^5는 수소, C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^{3a}$를 나타내고;

[1837] 각각의 R^6 및 각각의 R^7은 독립적으로 X^4, C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^4$를 나타내거나; 또는 임의의 2개의 R^6 기는 함께 연결되어 추가의 고리를 형성할 수 있고, 이는 직접 결합 또는 C_{1-5} 알킬렌에 의해 함께 연결된 2개의 관련 기에 의해 형성되고;

[1838] A^1은 C_{L12} 알킬렌 (=O 및 X^6으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1839] T^z는 직접 결합, $-N(R^{w1})-$ 또는 $-C(O)N(R^{w2})-$를 나타내고;

[1840] R^{w1} 및 R^{w2}는 독립적으로 수소, C_{M2} 알킬 (X^7로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^5$를 나타내고;

[1841] B^1은 하기를 나타내고:

[1842] 1) 모노시클릭 5-원 헤테로아릴 기; 2) 폴리시클릭 헤테로아릴 기;

[1843] 3) 폴리시클릭 아릴 기; 또는

[1844] 4) 헤테로시클로알킬 기 (이들 4개 모두는 X^8로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고, 헤테로시클로알킬 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 기의 임의의 비-방향족 고리의 경우에 =O임);

[1845] B^2, B^3 및 B^{3a}는 독립적으로 아릴 (X^9로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로시클로알킬 (=O 및 X^{10}으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 헤테로아릴 (X^{11}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1846] B^4 및 B^5는 독립적으로 헤테로시클로알킬 (=O 및 X^{12}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1847] X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10} X^{11} 및 X^{12}는 독립적으로 B^6, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-Si(R^{8a})_3$, $-OR^{9a}$, $-OC(O)-R^{9b}$, $-N(R^{9c})R^{9d}$, $-C(O)R^{9e}$, $-C(O)OR^{9f}$, $-C(O)N(R^{9g})R^{9h}$, $-N(R^{9i})C(O)OR^{8b}$, $-N(R^{9j})C(O)R^{8c}$, $-N(R^{9k})S(O),R^{8d}$, $-S(O)_tOR^{8e}$, $-S(O)_pR^{8f}$, $-S(O)_tN(R^{9m})R^{9n}$, $-N(R^{9p})C(O)N(R^{9q})R^{9r}$, $-N(R^{9s})S(O)_tOR^{8g}$, $-OC(O)N(R^{9t})R^{9u}$ 및/또는 $-OS(O)_tR^{8h}$를 나타내고;

[1848] R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8f}, R^{8g} 및 R^{8h}는 독립적으로 =O 및 E^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬을 나타내고;

[1849] R^{8c}, R^{8e}, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g}, R^{9h}, R^{9i}, R^{9j}, R^{9k}, R^{9m}, R^{9n}, R^{9p}, R^{9q}, R^{9r}, R^{9s}, R^{9t} 및 R^{9u}는 독립적으로 수소 또는 =O 및 E^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬을 나타내거나; 또는 R^{9c}와 R^{9d}, R^{9g}와 R^{9h}, R^{9m}과 R^{9n}, R^{9q}와 R^{9r} 및 R^{9t}와 R^{9u}의 임의의 쌍은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어, 1개 이상의 불포화를 임의로 함유하고 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3- 내지 8-원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 =O, 할로 및 1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[1850] B^6은 C_{1-12} 알킬, 헤테로시클로알킬 (마지막 2개의 기는 =O 및 E^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴 (마지막 2개의 기는 E^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1851] t는 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에 1 또는 2를 나타내고;

[1852] p는 0, 1 또는 2를 나타내고;

[1853] E^1, E^2, E^3 및 E^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10a}$, $-OC(O)-R^{10b}$, $-N(R^{10c})R^{10d}$, $-C(O)R^{10e}$, $-C(O)OR^{10f}$, $-C(O)N(R^{10g})R^{10h}$, $-N(R^{10i})C(O)OR^{11a}$, $-N(R^{10j})C(O)R^{11b}$, $-N(R^{10k})S(O)_{t1}R^{11c}$, $-S(O)_{t1}OR^{11d}$, $-S(O)_{p1}R^{11e}$, $-S(O)_{t1}N(R^{10m})R^{10n}$, $-N(R^{10p})C(O)N(R^{10q})R^{10r}$, $-N(R^{10s})S(O)_{t1}OR^{11f}$, $-OC(O)N(R^{10t})R^{10u}$, $-OS(O)_nR^{11g}$ 및/또는 $-Si(R^{11h})_3$을 나타내고;

[1854] R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, R^{10j}, R^{10k}, R^{10m}, R^{10n}, R^{10p}, R^{10q}, R^{10r}, R^{10s}, R^{10t}, R^{10u}, R^{11b} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소 또는 1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬을 나타내고;

[1855] R^{11a}, R^{11c}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g} 및 R^{11h}는 독립적으로 1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬을 나타내고;

[1856] t1은 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에 1 또는 2를 나타내고;

[1857] p1은 0, 1 또는 2를 나타냄,

[1858] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[1859] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 상기 화학식 (60)의 유도체, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며,

[1860] 여기서 R^1은 $-A^1-T^z-B^1$을 나타내고,

[1861] 여기서 R^1은 $-A^1-T^z-B^1$을 나타내고/거나 R^3은 $-OR^{4a}$를 나타내고,

[1862] 여기서 추가적으로 R^4 및 R^{4a}는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^3$을 나타내고,

[1863] 여기서 추가적으로 각각의 R^5는 C_{1-6} 알킬 (=O 및 X^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 수소를 나타내고,

[1864] 여기서 추가적으로 각각의 R^6 및 각각의 R^7은 독립적으로 X^4 또는 C_{1-6} 알킬 (=O 및 X^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고,

[1865] 여기서 추가적으로 A^1은 비치환된 C_{1-6} 알킬렌을 나타내고,

[1866] 여기서 추가적으로 R^{w1} 및 R^{w2}는 독립적으로 수소를 나타내고,

[1867] 여기서 추가적으로 B^1은 X^8로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 5-원 헤테로아릴 기 또는 비시클릭 헤테로아릴 기를 나타내고,

[1868] 여기서 추가적으로 B^2, B^3, B^{3a}는 독립적으로 페닐 (X^9로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 기 (=O 및 X^{10}으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 기 (X^{11}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고,

[1869] 여기서 추가적으로 B^4 및 B^5는 독립적으로 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 기 (=O 및 X^{12}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고,

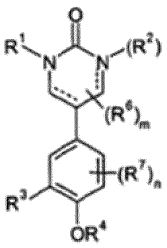
[1870] 여기서 추가적으로 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11} 및 X^{12}는 독립적으로 B^6, $-C(O)OR^{9f}$, $-S(O)_tN(R^{9m})R^{9n}$, $-N(R^{9k})S(O)_tR^{8d}$, -CN, $-NO_2$, 할로, $-OR^{9a}$, $-N(R^{9c})R^{9d}$, $-C(O)N(R^{9g})R^{9h}$ 및/또는 $-N(R^{9j})C(O)R^{8c}$를 나

타내고; R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8e}, R^{8f}, R^{8g} 및 R^{8h}는 독립적으로 E^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고; R^{8c}, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g}, R^{9h}, R^{9i}, R^{9j}, R^{9k}, R^{9m}, R^{9n}, R^{9p}, R^{9q}, R^{9r}, R^{9s}, R^{9t} 및 R^{9u}는 독립적으로 수소 또는 E^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고; B^s는 C_{3-8} 알킬, 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 (이들 둘 다는 1개 이상의 E^3 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 또는 아릴 (마지막 2개의 기는 1개 이상의 E^4 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고; E^1, E^2, E^3 및 E^4는 독립적으로 $-N(R^{10k})S(O)_tiR^{11c}$, $-S(O)_{t1}N(R^{10m})R^{10n}$, $-NO_2$, $-C(O)OR^{10f}$, 할로, -CN, $-OR^{10a}$, $-N(R^{10c})R^{10d}$, $-C(O)N(R^{10g})R^{10h}$ 및/또는 $-N(R^{10j})C(O)R^{11b}$를 나타내고; R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, R^{10j}, R^{10k}, R^{10m}, R^{10n}, R^{10p}, R^{10q}, R^{10r}, R^{10S}, R^{10t}, R^{10u} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$을 나타내고/거나; R^{11a}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g} 및 R^{11h}는 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$을 나타낸다.

[1871] 상기 화합물의 제조는 WO 2010/029299에 기재되어 있다.

[1872] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2011/114103 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1873] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (61) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다:



(61)

[1874]

[1875] 여기서

[1876] 점선 중 적어도 1개는 결합을 나타내고 (이에 의해 이중 결합을 형성함), 다른 것은 임의적인 결합을 나타내고 (따라서 임의적인 이중 결합의 존재를 나타냄);

[1877] 탄소와 질소 사이에 점선이 존재하는 경우에, 이때 R^2는 부재하고, 탄소와 질소 사이에 점선이 부재하는 경우에, 이때 R^2는 존재하고;

[1878] m은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고;

[1879] n은 0, 1, 2 또는 3을 나타내고;

[1880] R^1 및 존재하는 경우 R^2 중 적어도 1개는 $-A^1-T^z-B^1$을 나타내고, 다른 것 (존재하는 경우)은 R^5를 나타내고;

[1881] R^3은 수소, $-OR^{4a}$, C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^2$를 나타내고;

[1882] R^4 및 R^{43}은 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^3$을 나타내고;

[1883] R^5는 수소, C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^{3a}$를 나타내고;

[1884] 각각의 R^6 및 각각의 R^7은 독립적으로 X^4, C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^4$를 나타내거나; 또는

[1885] 임의의 2개의 R^6 기는 함께 연결되어 추가의 고리를 형성할 수 있고, 이는 직접 결합 또는 C_{1-5} 알킬렌에 의해 함께 연결된 2개의 관련 기에 의해 형성되고;

[1886] A^1은 C_{1-12} 알킬렌 (=O 및 X^6으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1887] T^z는 직접 결합, $-N(R^{w1})-$ 또는 $-O(O)N(R^{w2})-$를 나타내고;

[1888] R^{w1} 및 R^{w2}는 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬 (X^7로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^5$를 나타내고;

[1889] B^1은 하기를 나타내고:

[1890] 1) 페닐; 또는

[1891] 2) 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 기,

[1892] 이들 둘 다는 X^8로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[1893] B^2, B^3 및 B^{3a}는 독립적으로 아릴 (X^9로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로시클로알킬 (=O 및 X^{10}으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 헤테로아릴 (X^{11}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1894] B^4 및 B^5는 독립적으로 헤테로시클로알킬 (=O 및 X^{12}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1895] X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10} X^{11} 및 X^{12}는 독립적으로 B^6, 할로, $-CN$, $-NO_2$, $-Si(R^{8a})_3$, $-OR^{9a}$, $-OC(O)-R^{9b}$, $-N(R^{9c})R^{9d}$, $-C(O)R^{9e}$, $-C(O)OR^{9f}$, $-C(O)N(R^{9g})R^{9h}$, $-N(R^{9i})C(O)OR^{8b}$, $-N(R^{9j})C(O)R^{8c}$, $-N(R^{9k})S(O)_tR^{8d}$, $-S(O)_tOR^{8e}$, $-S(O)_pR^{8f}$, $-S(O)_tN(R^{9m})R^{9n}$, $-N(R^{9p})C(O)N(R^{9q})R^{9r}$, $-N(R^{9s})S(O),OR^{8g}$, $-OC(O)N(R^{9t})R^{9u}$ 및/또는 $-OS(O)_tR^{8h}$를 나타내고;

[1896] R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8g} 및 R^{8h}는 독립적으로 =O 및 E^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_1-_{12} 알킬을 나타내고;

[1897] R^{8c}, R^{8e}, R^{8f}, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{91}, R^{9g}, R^{9h}, R^{9i}, R^{9j}, R^{9k}, R^{9m}, R^{9n}, R^{9p}, R^{9q}, R^{9r}, R^{9s}, R^{9t} 및 R^{9u}는 독립적으로 수소 또는 =O 및 E^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬을 나타내거나; 또는

[1898] R^{9c}와 R^{9d}, R^{9g}와 R^{9h}, R^{9m}과 R^{9n}, R^{9q}와 R^{9r} 및 R^{9t}와 R^{9u}의 임의의 쌍은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어, 1개 이상의 불포화를 임의로 함유하고 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3- 내지 8-원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 =O, 할로 및 1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[1899] B^6은 C_{1-12} 알킬, 헤테로시클로알킬 (마지막 2개의 기는 =O 및 E^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 아릴 또는 헤테로아릴 (마지막 2개의 기는 E^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1900] t는 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에 1 또는 2를 나타내고;

[1901] p는 0, 1 또는 2를 나타내고;

[1902] E^1, E^2, E^3 및 E^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10a}$, $-OC(O)-R^{10b}$, $-N(R^{10c})R^{10d}$, $-C(O)R^{10e}$, $-C(O)OR^{10f}$, $-C(O)N(R^{10g})R^{10h}$, $-N(R^{10i})C(O)OR^{11a}$, $-N(R^{10j})C(O)R^{11b}$, $-N(R^{10k})S(O)_{t1}R^{11c}$, $-S(O)_{t1}OR^{11d}$, $-S(O)_{p1}R^{11e}$, $-S(O)_{t1}N(R^{10m})R^{10n}$, $-N(R^{10p})C(O)N(R^{10q})R^{10r}$, $-N(R^{10s})S(O)_{t1}OR^{11f}$, $-OC(O)N(R^{10,})R^{10u}$, $-OS(O)_{t1}R^{11g}$ 및/또는 $-Si(R^{11h})_3$을 나타내고;

[1903] R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, R^{10j}, R^{10k}, R^{10m}, R^{10n}, R^{10p}, R^{10q}, R^{10r}, R^{10s}, R^{10t}, R^{10u}, R^{10b}, R^{10d} 및 R^{11e}는 독립적으로 수소 또는 1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬을 나타내고;

[1904] R^{11a}, R^{11c}, R^{11f}, R^{11g} 및 R^{11h}는 독립적으로 1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬을 나타내고;

[1905] t1은 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에 1 또는 2를 나타내고;

[1906] p1은 0, 1 또는 2를 나타냄,

[1907] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[1908] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 상기 화학식 61의 유도체, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며,

[1909] 여기서 R^1은 $-A^1-T^z-B^1$을 나타내고,

[1910] 여기서 R^1은 $-A^1-T^z-B^1$을 나타내고/거나 R^3은 $-OR^{4a}$를 나타내고,

[1911] 여기서 추가적으로 R^4 및 R^{4a}는 독립적으로 C_{1-12} 알킬 (=O 및 X^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-B^3$을 나타내고,

[1912] 여기서 추가적으로 각각의 R^5는 C_{1-6} 알킬 (=O 및 X^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 수소를 나타내고,

[1913] 여기서 추가적으로 각각의 R^6 및 각각의 R^7은 독립적으로 X^4 또는 C_{1-6} 알킬 (=O 및 X^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고,

[1914] 여기서 추가적으로 A^1은 비치환된 C_{1-6} 알킬렌을 나타내고,

[1915] 여기서 추가적으로 R^{w1} 및 R^{w2}는 독립적으로 수소를 나타내고,

[1916] 여기서 추가적으로 B^1은 X^8로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고,

[1917] 여기서 추가적으로 B^2, B^3, B^{3a}는 독립적으로 페닐 (X^9로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 기 (=O 및 X^{10}으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 기 (X^{11}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고,

[1918] 여기서 추가적으로 B^4 및 B^5는 독립적으로 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 기 (=O 및 X^{12}로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고,

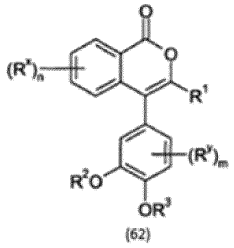
[1919] 여기서 추가적으로 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11} 및 X^{12}는 독립적으로 B^6, $-C(O)OR^{9f}$, $-S(O)_tN(R^{9m})R^{9n}$, $-N(R^{9k})S(O)_tR^{8d}$, -CN, $-NO_2$, 할로, $-OR^{9a}$, $-N(R^{9c})R^{9d}$, $-C(O)N(R^{9g})R^{9h}$ 및/또는 $-N(R^{9j})C(O)R^{8c}$를 나

타내고/거나; R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, R^{8e}, R^{8f}, R^{8g} 및 R^{8h}는 독립적으로 E^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고/거나; R^{8c}, R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g}, R^{9h}, R^{9i}, R^{9j}, R^{9k}, R^{9m}, R^{9n}, R^{9p}, R^{9q}, R^{9r}, R^{9s}, R^{9t} 및 R^{9u}는 독립적으로 수소 또는 E^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고/거나; B^6은 C_{3-8} 알킬, 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 (이들 둘 다는 1개 이상의 E^3 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 또는 아릴 (마지막 2개의 기는 1개 이상의 E^4 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고/거나; E^1, E^2, E^3 및 E^4는 독립적으로 $-N(R^{10k})S(O)_{t1}R^{11c}$, $-S(O)_{t1}N(R^{10m})R^{10n}$, $-NO_2$, $-C(O)OR^{10f}$, 할로, -CN, $-OR^{10a}$, $-N(R^{10c})R^{10d}$, $-C(O)N(R^{10g})R^{10h}$ 및/또는 $-N(R^{10j})C(O)R^{11b}$를 나타내고/거나; R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, R^{10i}, R^{10k}, R^{10m}, R^{10n}, R^{10p}, R^{10q}, R^{10r}, R^{10s}, R^{10t}, R^{10u} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$을 나타내고/거나; R^{11a}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g} 및 R^{11h}는 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$을 나타낸다.

[1920] 상기 화합물의 제조는 WO 2011/114103에 기재되어 있다.

[1921] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2010/076564 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1922] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (62) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다:

[1923] 

(62)

[1924] ((62): 또한 이소크로메논 유도체로도 지칭됨.)

[1925] 여기서

[1926] n은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고; m은 0, 1, 2 또는 3을 나타내고;

[1927] R^1은 수소, $-C(OR^4)(R^{4b})_2$, $-C(R^{4b})_3$ 또는 $-Si(R^{6p})_3$을 나타내고;

[1928] R^2 및 R^3은 독립적으로 수소, C_{1-12} 알킬 (A^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 아릴 (A^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (A^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로시클로알킬 (A^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), $-C(O)OR^{5a}$, $-C(O)N(R^{5b})R^{5c}$, $-S(O)_2R^{5d}$ 또는 $-C(O)R^{5e}$를 나타내고;

[1929] 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로, 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에, 수소 또는 A^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬을 나타내거나; 또는 임의의 2개의 R^{4b} 치환기는 공통 탄소 원자에 부착되어 있는 경우에 함께 연결되어, 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 불포화를 임의로 함유하는 3- 내지 12-원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 A^6으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[1930] 각각의 R^x 및 R^y는 독립적으로, 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에, A^7 및/또는 A^8로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-12} 알킬을 나타내고;

[1931] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7 및 A^8은 독립적으로 아릴 (B^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (B^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로시클로알킬 (B^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 할로, $-CN_1$ $-NO_2$, $-C(O)OR^{6a}$, $-C(O)N(R^{7a})R^{8a}$, $-O-R^{6b}$, $-OC(O)R^{6c}$, $-N(R^{7b})R^{8b}$, $-C(O)R^{6d}$, $-OS(O)_2R^{6e}$, $-OC(O)N(R^{7c})R^{8c}$, $-N(R^{6f})C(O)OR^{6g}$, $-N(R^{6h})C(O)R^{6i}$, $-N(R^{6i})S(O),R^{6k}$, $-S(O),OR^{6m}$, $-S(O)_pR^{6n}$, $-S(O)_tN(R^{7d})R^{8d}$, $-Si(R^{6p})_3$, $-N(R^{6q})C(O)N(R^{7e})R^{8e}$ 및/또는 $-OC(O)OR^{6r}$을 나타내고/거나; A^1, A^4, A^5, A^6 및 A^8은 대안적으로 및 독립적으로 =O를 나타낼 수 있고;

[1932] t는 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에 1 또는 2를 나타내고;

[1933] p는 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에 0, 1 또는 2를 나타내고;

[1934] R^{5b},R^{5c}, R^{5e}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6d}, R^{6f}, R^{6h}, R^{6i}, R^{6j}, R^{6m}, R^{6n}, R^{6q}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} 및 R^{8e}는 독립적으로, 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에, 수소, C_{1-12} 알킬 (B^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 아릴 (B^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (B^6으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클로알킬 (B^7로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^{5b}와 R^{5c}, R^{7a}와 R^{8a}, R^{7b}와 R^{8b}, R^{7c}와 R^{8c}, R^{7d}와 R^{8d} 및 R^{7e}와 R^{8e}의 임의의 쌍은 함께 연결되어, 이들이 반드시 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 추가의 1 또는 2개의 헤테로원자, 1 또는 2개의 불포화를 임의로 함유하는 3- 내지 12-원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 B^8로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[1935] R^{5a}, R^{5d}, R^{6c}, R^{6e}, R^{6g}, R^{6k}, R^{6p} 및 R^{6r}은 독립적으로, 본원에 사용되었을 때 각각의 경우에, C_{1-12} 알킬 (B^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 아릴 (B^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (B^6으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 헤테로시클로알킬 (B^7로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고;

[1936] B^1, B^2, B^3, B^4, B^5, B^6, B^7 및 B^8은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬 (1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환됨), $-OR^{9a}$, $-N(R^{9b})R^{10b}$, $-NO_2$, -CN, 아릴 (E^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (E^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 및/또는 헤테로시클로알킬 (E^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고/거나; B^3, B^4, B^7 및 B^8은 대안적으로 및 독립적으로 =O를 나타낼 수 있고;

[1937] R^{9a}, R^{9b} 및 R^{10b}는 독립적으로 수소 또는 E^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[1938] E^1, E^2, E^3 및 E^4는 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-OC_{1-6}$ 알킬 (1개 이상의 플루오로 원자에 의해 임의로 치환됨) 및/또는 C_{1-6} 알킬 (1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환됨)을 나타냄,

[1939] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[1940] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 상기 화학식 62의 유도체, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되며,

[1941] 여기서 R^1은 수소 또는 $-C(OR^{4a}XR^{4b})$를 나타내고,

[1942] 여기서 R^1은 수소 또는 $-C(OR^{4a}XR^{4b})$를 나타내고/거나, R^2는 수소 또는 C_{1-12} 알킬 (A^1로부터 선택된 1개 이상의 치

환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고,

[1943] 여기서 추가적으로 R^{4a}는 C_{1-3} 알킬 또는 수소를 나타내고,

[1944] 여기서 추가적으로 각각의 R^{4b}는 독립적으로 수소 또는 A^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내거나; 또는 2개의 R^{4b} 기는 공통 탄소 원자에 부착되어 있는 경우에 함께 연결되어, 1개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3- 내지 8-원 고리를 형성하고, 이 고리는 1개 이상의 A^6 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[1945] 여기서 추가적으로 R^3은 수소, C_{1-12} 알킬 (A^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 $-S(O)_2R^{5d}$를 나타내고,

[1946] 여기서 추가적으로 A^1 내지 A^8은 독립적으로 아릴 (1개 이상의 B^1 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로아릴 (B^2로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 헤테로시클로알킬 (B^3으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨), 할로, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OR^{6a}$, $-O-R^{6b}$, $-N(R^{7b})R^{8b}$ 또는 $-C(O)N(R^{7a})R^{8a}$를 나타내고,

[1947] 여기서 추가적으로 R^{5b}, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6d}, R^{6f}, R^{6h}, R^{6i}, R^{6j}, R^{6m}, R^{6n}, R^{6q}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} 및 R^{8e}는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 (B^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 아릴 (B^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내거나; 또는 R^{5b}와 R^{5c}, R^{7a}와 R^{8a}, R^{7b}와 R^{8b}, R^{7c}와 R^{8c}, R^{7d}와 R^{8d} 및 R^{7e}와 R^{8e}의 임의의 쌍은 함께 연결되어, 이들이 반드시 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3- 내지 8-원 고리를 형성할 수 있고, 이 고리는 B^8로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기(들)에 의해 임의로 치환되고,

[1948] 여기서 추가적으로 R^{5a}, R^{5d}, R^{6c}, R^{6e}, R^{6g}, R^{6k} 및 R^{6r}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 (B^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨) 또는 아릴 (B^5로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고,

[1949] 여기서 추가적으로 B^1, B^2, B^3, B^4, B^5, B^6, B^7 및 B^8은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬 (1개 이상의 할로 원자에 의해 임의로 치환됨) 및/또는 아릴 (E^1로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨)을 나타내고/거나; B^3, B^4, B^7 및 B^8은 대안적으로 및 독립적으로 =O를 나타낼 수 있고,

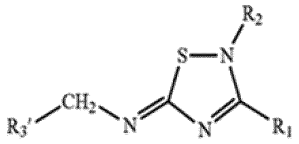
[1950] 여기서 추가적으로 R^{9a}, R^{9b} 및 R^{10b}는 독립적으로 수소 또는 E^4로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-3} (예를 들어, C_{1-2}) 알킬을 나타내고,

[1951] 여기서 추가적으로 E^1, E^2, E^3 및 E^4는 독립적으로 할로 또는 C_{1-2} 알킬을 나타낸다.

[1952] 상기 화합물의 제조는 WO 2010/076564에 기재되어 있다.

[1953] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2011/039403, 미국 특허 번호 9,604,947 및 EP-A-2484670 (이들 각각은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

[1954] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (63)을 갖는다:



[1955] (63)

[1956] ((63): 또한 5-이미노-1,2,4-티아디아졸 유도체로도 지칭됨.)

[1957] 여기서

[1958] R_1은 기 X_1-R_1'이고, 여기서 X_1은 단일 결합이고;

[1959] R_1'는 C_1-C_6 알킬, 아릴이고, R_1'는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 기 X_1'-R_8 로 임의로 치환되고;

[1960] X_1'는 단일 결합 또는 C_1-C_6 알킬렌으로부터 선택된 기이고, X_1'는 동일하거나 상이할 수 있고 F, Cl, Br, I로부터 선택된 적어도 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

[1961] R_8은 H, -OH, =O, $-NO_2$, CN, F, Cl, Br, I, C_1-C_4 알킬, $-CO_2R_{6a}$, $-C(=O)R_{6a}$, $C(=S)R_{6a}$, SO_2R_{6a}, SOR_{6a}, SO_3R_{6a}, SR_{6a}, OR_{6a}, $C(=O)NR_{6a}R_{7a}$, $C(=S)NR_{6a}R_{7a}$, $C(=N\text{-}CN)NR_{6a}R_{7a}$, $C(=N\text{-}SO_2NH_2)NR_{6a}R_{7a}$, $C(=CH\text{-}NO_2)NR_{6a}R_{7a}$, $SO_2NR_{6a}R_{7a}$, $C(=NR_{6a})NHR_{7a}$, $C(=NR_{6a})R_{7a}$ 또는 $NR_{6a}R_{7a}$이고, R_{6a} 및 R_{7a}는 R_4 및 R_5로부터 독립적으로 선택되고;

[1962] R_2는 아릴이고, R_2는 동일하거나 상이할 수 있고 $-NO_2$, OR_{6b}로부터 선택된 적어도 1개 이상의 기로 임의로 치환되고, R_{6b}는 R_4 및 R_5로부터 독립적으로 선택되고;

[1963] R_3'는 피리딜, $-(CH_2)_n$-(C_5-C_7-헤테로시클로알킬), $(CH_2)_n$-OR_{12} 또는 $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$로부터 선택되고, n은 0 내지 20의 수이고;

[1964] R_{12}는 독립적으로 R_{10}에 대해 정의된 기로부터 선택되고;

[1965] R_4 및 R_5는 독립적으로 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[1966] R_{10}은 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨;

[1967] 또는 그의 제약상 허용되는 염. 이러한 염은 히드로브로마이드 및 그의 히드로클로라이드 염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[1968] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기와 같은 것인 화학식 63으로부터 유래된 화합물로부터 선택된다:

[1969] R_1은 페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각은 F, Cl, Br, I, OH, CN, CF_3, NO_2, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[1970] R_2는 페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각은 F, Cl, Br, I, OH, CN, CF_3, NO_2, C_{1-6}-알킬 및 C_{1-6}-알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[1971] R_3'는 피리딜, $-(CH_2)_n$-(C_5-C_7-헤테로시클로알킬), $(CH_2)_n$-(C_3-C_{10} 헤테로시클로알킬), $-(CH_2)_n$-OR_{12} 또는 $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$로부터 선택되고;

[1972] n은 0-6이고;

[1973] R_{12}는 H 또는 C_{1-6}-알킬임;

[1974] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[1975] 보다 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[1976] 2,3-디페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1977] 3-(4-메톡시페닐)-2-페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1978] 2-(4-메톡시페닐)-3-페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1979] 2-(4-니트로페닐)-3-페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1980] 2-페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-3-(4-트리플루오로메틸페닐)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1981] 2-(1-나프틸)-3-페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1982] 3-(1-나프틸)-2-페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1983] 3-메틸-2-페닐-5-(3-피리딜메틸이미노)-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1984] 5-에톡시카르보닐메틸이미노-2,3-디페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1985] 5-에톡시카르보닐메틸이미노-3-(4-메톡시페닐)-2-페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1986] 5-에톡시카르보닐메틸이미노-2-(4-메톡시페닐)-3-페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1987] 5-에톡시카르복시메틸이미노-2-(4-니트로페닐)-3-페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1988] 5-(2-히드록시에틸이미노)-2,3-디페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1989] 5-(2-히드록시에틸이미노)-3-(4-메톡시페닐)-2-페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1990] 5-(2-히드록시에틸이미노)-2-(4-메톡시페닐)-3-페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

[1991] 5-(2-히드록시에틸이미노)-2-(1-나프틸)-3-페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸;

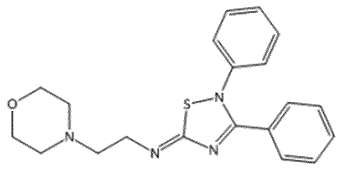
[1992] 5-(2-히드록시에틸이미노)-3-(1-나프틸)-2-페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸; 및

[1993] 5-(2-모르폴린에틸이미노)-2,3-디페닐-2,5-디히드로-1,2,4-티아디아졸.

[1994] 보다 구체적인 실시양태에서, 활성 성분으로서 상기 열거된 구체적 화합물 중 적어도 1종의 히드로브로마이드 및 히드로클로라이드 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[1995] 보다 구체적인 실시양태에서, 물질은 하기이다:

(63A)



• 2 HBr

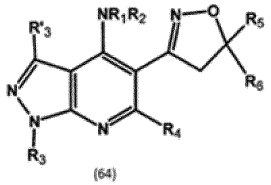
CAS: 1281681-33-1

[1996]

[1997] 상기 화합물의 제조는 WO 2011/039403, 미국 특허 번호 9,604,947 및 EP-A-2484670에 기재되어 있다.

[1998] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 WO 2010/046791 (각각 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함됨)에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물로부터 선택된다.

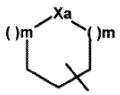
[1999] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제제는 하기 화학식 (64) 및 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 라세미체, 위치이성질체, 기하 이성질체, 전구약물, 대사물, 다형체 및 N-옥시드를 갖는다:

[2000] 

(64)

[2001] ((64): 또한 4,5-디히드로이속사졸-치환된 피라졸로피리미딘 유도체로도 지칭됨.)

[2002] 여기서 R_1 및 R_2는 독립적으로 수소, 아릴, 헤테로아릴, $-COR_7$, $-S(O)_mR_7$ (여기서 R_7은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, m은 0-2의 정수임)이거나 또는 하기이다:

[2003] 

[2004] (여기서 m은 0-2의 정수이고, X는 -O-, $S(O)_m$ (여기서 m은 0-2의 정수임), NR_8 {여기서 R_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-COR_7$, $-S(O)_mR_7$, $-COOR_7$ 또는 $-CONR_7R'_7$ (여기서 R_7 및 R'_7은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, m은 상기 정의된 바와 동일함)임}, C(=O), C=NOH 또는 CR_fR_q (여기서 R_f 및 R_q는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, $NR_8R'_8$ [여기서 R_8 및 R'_8은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-COR_7$, $-S(O)_mR_7$, $-COOR_7$ 또는 $-CONR_7R'_7$ {여기서 m, R_7 및 R'_7은 상기 정의된 바와 동일함}임], $-CONR_7R_7'$, $-COONR_7R_7'$ 또는 $-COOR_7$ (여기서 R_7 및 R'_7은 상기 정의된 바와 동일함)이고, R_3은 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고, R'_3은 수소, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 (비)치환된 아민이고, R_4는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 할로겐, 시아노, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 (비)치환된 아민임)이고, R_5 및 R_6은 독립적으로 알킬, -CN, 헤테로시클릴, $-(CH_2)_mC(=O)NR_jR'_j$ {여기서 m은 0-2의 정수이고, R_j 및 R'_j는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴알킬이거나 또는 R_j 및 R'_j는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있음}, $-(CH_2)_mC(=O)OR_j$ {여기서 m 및 R_1은 상기 정의된 바와 동일함}, $-(CH_2)_{m1}OR_j$ {여기서 m1은 0-3의 정수이고, R_j는 상기 정의된 바와 동일함} 또는 $-(CH_2)_mC(=O)$헤테로시클릴 {여기서 m은 상기 정의된 바와 동일함}이거나, 또는 R_5 및 R_6은 함께, 탄소 원자를 함유하는 3-7원 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 여기서 1개 이상의 탄소 원자는 O, $S(O)_m$ {여기서 m은 0-2의 정수임} 또는 NR_8 {여기서 R_8은 상기 정의된 바와 동일함}로부터 선택된 헤테로원자에 의해 임의로 대체될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소 원자는 옥소, 스피로-부착된 헤테로시클릴, 시아노, 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_m$할로겐, $-(CH_2)_mNR_7R'_7$, $-(CH_2)_mOR_7$, $-(CH_2)_mCONR_7R'_7$, $-(CH_2)_mNR_7COR_7$ 또는 $-(CH_2)_mCOOR_7$ (여기서 m, R_7 및 R'_7은 상기 정의된 바와 동일함)로 임의로 치환될 수 있음).

[2005] 상기 화합물의 제조는 미국 특허 번호 8242126 및 WO 2009/077680에 기재되어 있다.

[2006] 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 억제제:

[2007] 일부 실시양태에서, PDE7 억제제는 단리된 PDE7 폴리펩티드 또는 펩티드 억제제, 예컨대 PDE7 활성을 억제하는 단리된 천연 펩티드 억제제 및 합성 펩티드 억제제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "단리된 PDE7 폴리펩티드 또는 펩티드 억제제"는 실질적으로 순수하고 그의 의도된 용도에 대해 실용적이고 적절한 정도로 자연에서 발견될 수 있는 다른 물질이 본질적으로 없는, PDE7에 결합하고/거나, 기질에의 결합에 대해 PDE7과 경쟁하고/거나, PDE7과 직접 상호작용하여 cAMP의 PDE7-의존성 절단을 억제함으로써 cAMP의 PDE7 의존성 절단을 억제하는 폴리펩티드 또는 펩티드를 지칭한다.

[2008] 펩티드 억제제는 단백질-단백질 상호작용 및 촉매 부위를 방해하기 위해 생체내에서 성공적으로 사용되어 왔다. 예를 들어, LFA-1과 구조적으로 관련된 부착 분자에 대한 펩티드 억제제는 응고병증에서의 임상 용도에 대해 승

인되었다. 인테그린-의존성 부착을 방지하거나 방해하는 짧은 선형 펩티드 (<30개 아미노산)가 기재되었다. 길이가 25 내지 200개 아미노산 잔기의 범위인 더 긴 펩티드가 인테그린-의존성 부착을 차단하는 데 또한 성공적으로 사용되었다. 일반적으로, 보다 긴 펩티드 억제제는 짧은 펩티드보다 더 높은 친화도 및/또는 더 느린 오프-레이트를 갖고, 따라서 보다 강력한 억제제일 수 있다. 시클릭 펩티드 억제제는 또한 인간 염증성 질환의 치료를 위한 생체내 인테그린의 효과적인 억제제인 것으로 제시되었다. 시클릭 펩티드를 생산하는 한 방법은 펩티드의 말단 아미노산이 시스테인인 펩티드를 합성하여, 펩티드가 말단 아미노산 사이의 디술피드 결합에 의해 시클릭 형태로 존재하도록 하는 것을 수반하며, 이는 조혈 신생물의 치료를 위해 생체내 친화도 및 반감기를 개선시키는 것으로 나타났다.

[2009] PDE7-결합 단백질, 항체, 나노바디 또는 기능적으로 관련된 단백질 또는 단백질 단편 또는 융합 단백질, 예컨대 단일-쇄 가변 단편 또는 DARPin (설계된 안키린 반복 단백질) 또는 리포칼린/안티칼린 또는 다른 이러한 분자는 세포에 진입하거나 또는 다른 모이어티로 변형/접합되어 이들이 세포에 진입할 수 있도록 하고, 또한 PDE7을 억제한다.

[2010] 이들 PDE7-결합 펩티드 또는 단백질은, 예를 들어 각각의 mRNA 또는 지질 나노입자 제제 또는 플라스미드 내의 mRNA로부터 제조될 수 있다.

[2011] 합성 PDE7 펩티드 억제제

[2012] 본 발명의 방법에 유용한 PDE7 억제 펩티드는 PDE7 효소 활성에 중요한 표적 영역, 예컨대 PDE7의 촉매 도메인을 모방하는 아미노산 서열에 의해 예시된다. PDE7A 및 PDE7B는 촉매 도메인에서 70%의 동일성을 갖는다. PDE7A1의 촉매 도메인은 아미노산 잔기 185 내지 456으로부터의 것이다. PDE7A2의 촉매 도메인은 아미노산 잔기 211 내지 424로부터의 것이다. PDE7B의 촉매 도메인은 아미노산 잔기 172 내지 420으로부터의 것이다. 본 발명의 방법의 실시에 유용한 억제 펩티드는 크기가 약 5개 아미노산 내지 약 250개 아미노산의 범위이다. 또한, PDE7 촉매 영역의 분자 구조를 모방하고 PDE7의 효소 활성을 억제하는 펩티드를 생성하고 스크리닝하기 위해 분자 모델링 및 합리적인 분자 설계를 사용할 수 있다. 모델링에 사용된 분자 구조는 항-PDE7 모노클로날 항체의 CDR 영역을 포함한다. 특정한 표적에 결합하는 펩티드를 확인하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 분자 각인은 특정한 분자에 결합하는 펩티드와 같은 거대분자 구조의 신생 구축에 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Shea, K. J., "Molecular Imprinting of Synthetic Network Polymers: The De Novo Synthesis of Macromolecular Binding and Catalytic Sites," Trends in Polymer Science 2(5):166-173 (1994)]을 참조한다.

[2013] 예시적인 예로서, PDE7 결합 펩티드의 모방체를 제조하는 한 방법은 하기와 같다. PDE7 억제를 나타내는 항-PDE7 항체 (주형)의 결합 영역의 기능적 단량체를 중합시킨다. 이어서, 주형을 제거한 후, 주형에 의해 남겨진 공극에서 제2 부류의 단량체를 중합시켜, 주형과 유사한 1종 이상의 목적하는 특성을 나타내는 새로운 분자를 제공한다. 이러한 방식으로 펩티드를 제조하는 것에 추가로, PDE7 억제제인 다른 PDE7 결합 분자, 예컨대 폴리사카라이드, 뉴클레오시드, 약물, 핵단백질, 지단백질, 탄수화물, 당단백질, 스테로이드, 지질 및 다른 생물학적 활성 물질이 또한 제조될 수 있다. 이러한 방법은 전형적으로 관능성 단량체의 자유 라디칼 중합에 의해 제조되어 비생분해성 백본을 갖는 화합물을 생성하기 때문에 그의 천연 대응물보다 더 안정한 매우 다양한 생물학적 모방체를 설계하는 데 유용하다.

[2014] PDE7 억제 펩티드는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술, 예컨대 문헌 [Merrifield in J. Amer. Chem. Soc. 85:2149-2154, 1963]에 처음 기재된 고체-상 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 자동화 합성은, 예를 들어 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 431A 펩티드 합성기 (캘리포니아주 포스터 시티)를 제조업체에 의해 제공된 지침서에 따라 사용하여 달성될 수 있다. 다른 기술은, 예를 들어 문헌 [Bodanszky, M., et al., Peptide Synthesis, second edition, John Wiley & Sons, 1976], 뿐만 아니라 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 참조 문헌에서 찾아볼 수 있다. 펩티드는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 유전자 조작 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[2015] 후보 PDE7 억제 펩티드는, 예를 들어 PDE7 포스포디에스테라제 검정을 포함한 여러 검정 중 하나에서 PDE7 억제제로서 기능하는 능력에 대해 시험될 수 있다.

[2016] PDE7의 발현 억제제, 핵산

[2017] 본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, PDE7 억제제는 PDE7-의존성 cAMP 절단 (PDE7A, PDE7B 또는 둘 다)을 억제할 수 있는 PDE7 발현 억제제이다. 본 발명의 이러한 실시양태의 실시에서, 대표적인 PDE7 발현 억제제는 PDE7

안티센스 핵산 분자 (예컨대 안티센스 mRNA, 안티센스 RNA, 안티센스 DNA 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드), PDE7 RNAi 분자, PDE7 리보자임 및 PDE7 DNA자임을 포함한다.

[2018] 안티센스 RNA 및 DNA 분자는 PDE7 mRNA에 혼성화하고 PDE7 단백질의 번역을 방지함으로써 PDE7 mRNA의 번역을 직접 차단하는 작용을 한다. 안티센스 핵산 분자는 PDE7의 발현을 방해할 수 있는 한 다수의 상이한 방식으로 구축될 수 있다. 예를 들어, 안티센스 핵산 분자는 PDE7A1 cDNA, PDE7A2 cDNA, PDE7A3 cDNA, PDE7B1 cDNA, PDE7B2 cDNA 또는 PDE7B3 cDNA의 코딩 영역 (또는 그의 부분)을 전사를 위한 그의 정상 배향에 대해 역전시켜 그의 상보체의 전사를 허용하도록 함으로써 구축될 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드를 설계하고 투여하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Mautino et al., Hum Gene Ther 13:1027-37, 2002; 및 Pachori et al., Hypertension 39:969-75, 2002]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[2019] 안티센스 핵산 분자는 통상적으로 표적 유전자 또는 유전자들의 적어도 한 부분에 대해 실질적으로 동일하다. 그러나, 발현을 억제하기 위해 핵산이 완전히 동일할 필요는 없다. 일반적으로, 보다 짧은 안티센스 핵산 분자의 사용을 보상하기 위해 보다 높은 상동성이 사용될 수 있다. 최소 퍼센트 동일성은 전형적으로 약 65% 초과이지만, 보다 높은 퍼센트 동일성이 내인성 서열의 발현의 보다 효과적인 억제를 발휘할 수 있다. 약 80% 초과의 실질적으로 보다 큰 퍼센트 동일성이 전형적으로 바람직하지만, 약 95% 내지 절대 동일성이 전형적으로 가장 바람직하다.

[2020] 안티센스 핵산 분자는 표적 유전자와 동일한 인트론 또는 엑손 패턴을 가질 필요는 없고, 표적 유전자의 비-코딩 절편은 코딩 절편으로서의 표적 유전자 발현의 안티센스 억제를 달성하는 데 동등하게 효과적일 수 있다. 적어도 약 8개 정도의 뉴클레오티드의 DNA 서열이 안티센스 핵산 분자로서 사용될 수 있지만, 보다 긴 서열이 바람직하다. 본 발명에서, PDE7의 유용한 억제제의 대표적인 예는 PDE7A1 cDNA의 부분의 상보체에 대해 적어도 90 퍼센트 동일한 안티센스 PDE7 핵산 분자이다. PDE7의 유용한 억제제의 또 다른 대표적인 예는 PDE7A2 cDNA의 부분의 상보체에 대해 적어도 90 퍼센트 동일한 안티센스 PDE7 핵산 분자이다. PDE7의 유용한 억제제의 또 다른 대표적인 예는 PDE7A3 cDNA의 부분의 상보체에 대해 적어도 90 퍼센트 동일한 안티센스 PDE7 핵산 분자이다. PDE7의 유용한 억제제의 또 다른 대표적인 예는 PDE7B1 cDNA의 부분의 상보체에 대해 적어도 90 퍼센트 동일한 안티센스 PDE7 핵산 분자이다. PDE7의 유용한 억제제의 또 다른 대표적인 예는 PDE7B2 cDNA의 부분의 상보체에 대해 적어도 90 퍼센트 동일한 안티센스 PDE7 핵산 분자이다. PDE7의 유용한 억제제의 또 다른 대표적인 예는 PDE7B3 cDNA의 부분의 상보체에 대해 적어도 90 퍼센트 동일한 안티센스 PDE7 핵산 분자이다.

[2021] PDE7 mRNA에 결합하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 표적화는 PDE7 단백질 합성의 수준을 감소시키는 데 사용될 수 있는 또 다른 메카니즘이다. 예를 들어, 미국 특허 번호 7,579,455 (Paolo) 또는 폴리갈락투로나제 및 무스카린 유형 2 아세틸콜린 수용체의 합성은 그의 각각의 mRNA 서열에 대해 지시된 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의해 억제된다 (미국 특허 번호 5,739,119 (Galli) 및 미국 특허 번호 5,759,829 (Shewmaker)). 추가로, 안티센스 억제의 예는 핵 단백질 시클린, 다중 약물 내성 유전자 (MDG1), ICAM-1, E-셀렉틴, STK-1, 선조체 $GABA_a$ 수용체 및 인간 EGF로 입증되었다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,801,154 (Baracchini); 미국 특허 번호 5,789,573 (Baker); 미국 특허 번호 5,718,709 (Considine); 및 미국 특허 번호 5,610,288 (Rubenstein) 참조).

[2022] 전사체 내의 서열의 접근가능성에 대한 지표로서 Rnase H 절단을 사용하여 표적 mRNA 내의 적합한 부위에 대해 프로빙하는 것을 수반하는, 관련 기술분야의 통상의 기술자로 하여금 어떤 올리고뉴클레오티드가 본 발명에 유용한지를 결정할 수 있게 하는 시스템이 기재되었다. 문헌 [Scherr, M., et al., Nucleic Acids Res. 26:5079-5085, 1998; Lloyd, et al., Nucleic Acids Res. 29:3665-3673, 2001]. PDE7 전사체의 특정 영역에 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오티드의 혼합물을 PDE7을 발현하는 세포 추출물에 첨가하고 혼성화시켜 RNAseH 취약성 부위를 생성한다. 이러한 방법은 컴퓨터-보조 서열 선택과 조합될 수 있으며, 이는 숙주 세포에서 표적 mRNA에 대한 특이적 결합을 감소시키거나 금지할 이량체, 헤어핀 또는 다른 2차 구조를 형성하는 그의 상대적 능력에 기초하여 안티센스 조성물에 대한 최적의 서열 선택을 예측할 수 있다. 이들 2차 구조 분석 및 표적 부위 선택 고려사항은 OLIGO 프라이머 분석 소프트웨어 (Rychlik, I., 1997) 및 BLASTN 2.0.5 알고리즘 소프트웨어 (Altschul, S. F., et al., Nucl. Acids Res. 25:3389-3402, 1997)를 사용하여 수행될 수 있다. 표적 서열에 대해 지시된 안티센스 화합물은 바람직하게는 약 8 내지 약 50개 뉴클레오티드 길이를 포함한다. 약 9 내지 약 35개 정도의 뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드가 특히 바람직하다. 본 발명자들은 9 내지 35개 뉴클레오티드 범위의 모든 올리고뉴클레오티드 조성물 (즉, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35개 정도의 염기 길이의 것)이 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드-기반 방법의 실시에 매우 바람직하다는 것을 고려한다. PDE7 mRNA의 매우 바람직한 표적 영역은 AUG 번역 개시 코돈에 또는 그 근처에 있는 것 및 mRNA의 5' 영역, 예를 들어 PDE7 유전자 뉴클레오티드 서열의 0 내지 +10 영역에 실질적으로 상보적인 서열이다.

[2023] 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오티드"는 리보핵산 (RNA) 또는 데옥시리보핵산 (DNA)의 올리고머 또는 중합체 또는 그의 모방체를 지칭한다. 이 용어는 또한 자연 발생 뉴클레오티드, 당 및 공유 뉴클레오시드간 (백본) 연결로 구성된 올리고뉴클레오염기, 뿐만 아니라 비-자연 발생 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포괄한다. 이들 변형은 자연 발생 올리고뉴클레오티드를 통해 제공되지 않는 특정의 바람직한 특성, 예컨대 감소된 독성 특성, 뉴클레아제 분해에 대한 증가된 안정성 및 증진된 세포 흡수를 도입하는 것을 가능하게 한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명의 안티센스 화합물은 포스페이트 치환기가 포스포로티오에이트에 의해 대체된 안티센스 올리고뉴클레오티드의 수명을 연장시키기 위한 포스포디에스테르 백본의 변형에 의해 천연 DNA와 상이하다. 마찬가지로, 올리고뉴클레오티드의 한쪽 또는 양쪽 단부는 핵산의 가닥 내의 인접한 염기쌍 사이에 삽입된 1개 이상의 아크리딘 유도체에 의해 치환될 수 있다.

[2024] 안티센스에 대한 또 다른 대안은 "RNA 간섭" (RNAi)의 사용이다. 이중-가닥 RNA (dsRNA)는 포유동물에서 생체내 유전자 침묵을 유발할 수 있다. RNAi 및 공동-억제의 천연 기능은 활성이 될 때 숙주 세포에서 이상 RNA 또는 dsRNA를 생산하는 이동성 유전 요소, 예컨대 레트로트랜스포손 및 바이러스에 의한 침습에 대한 게놈의 보호인 것으로 보인다 (예를 들어, 문헌 [Jensen, J., et al., Nat. Genet. 21:209-12, 1999] 참조). 이중-가닥 RNA 분자는 각각 약 19 내지 25개 (예를 들어, 19-23개 뉴클레오티드)의 길이를 갖는 이중-가닥 RNA 분자를 형성할 수 있는 2개의 RNA 가닥을 합성함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 유용한 dsRNA 분자는 인간 PDE7A 또는 PDE7B 중 적어도 하나의 부분에 상응하는 RNA 및 그의 상보체를 포함할 수 있다. 바람직하게는, RNA의 적어도 하나의 가닥은 1-5개 뉴클레오티드의 3' 오버행을 갖는다. 합성된 RNA 가닥은 이중-가닥 분자를 형성하는 조건 하에 조합된다. RNA 서열은 25개 이하의 뉴클레오티드의 총 길이를 갖는 인간 PDE7A 또는 PDE7B의 적어도 8개의 뉴클레오티드 부분을 포함할 수 있다. 주어진 표적에 대한 siRNA 서열의 설계는 관련 기술분야의 통상의 기술 내에 있다. siRNA 서열을 설계하고 적어도 70%의 발현 녹다운을 보장하는 상업적 서비스가 이용가능하다 (퀴아젠(Qiagen), 캘리포니아주 발렌시아). 예시적인 PDE7 shRNA 및 siRNA는 시그마-알드리치 캄파니(Sigma-Aldrich Company)로부터 상업적으로 입수가능하다 (제품 # SHDNA_-NM_002603; SASI_Hs01_00183420 내지 SASI_Hs01_00010490).

[2025] dsRNA는 제약 조성물로서 투여될 수 있고, 공지된 방법에 의해 수행될 수 있으며, 여기서 핵산은 목적하는 표적 세포 내로 도입된다. 통상적으로 사용되는 유전자 전달 방법은 인산칼슘, DEAE-덱스트란, 전기천공, 미세주사 및 바이러스 방법을 포함한다. 이러한 방법은 문헌 [Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., 1993]에 교시되어 있다.

[2026] 리보자임 및 DNA자임

[2027] 일부 실시양태에서, PDE7 억제제는 표적 PDE7, 예컨대 PDE7A, PDE7B 또는 둘 다의 mRNA 또는 PDE7 그 자체를 특이적으로 절단하는 리보자임 또는 DNA자임이다. PDE7을 표적화하는 리보자임은 PDE7의 양 및/또는 생물학적 활성을 감소시키기 위한 PDE7 억제제로서 이용될 수 있다. 리보자임은 리보자임의 서열에 완전히 또는 부분적으로 상동인 서열을 갖는 핵산 분자를 절단할 수 있는 촉매적 RNA 분자이다. 표적 RNA와 특이적으로 쌍을 형성하고 특정 위치에서 포스포디에스테르 백본을 절단하여 표적 RNA를 기능적으로 불활성화시키는 RNA 리보자임을 코딩하는 리보자임 트랜스진을 설계하는 것이 가능하다. 이러한 절단을 수행하는 데 있어서, 리보자임은 그 자체가 변경되지 않고, 따라서 다른 분자를 재순환시키고 절단할 수 있다. 안티센스 RNA 내에 리보자임 서열을 포함시키면, RNA-절단 활성이 그에 부여됨으로써, 안티센스 구축물의 활성이 증가된다.

[2028] 본 발명의 실시에 유용한 리보자임은 전형적으로 표적 PDE7 mRNA의 적어도 일부에 대해 뉴클레오티드 서열에 있어서 상보적인 적어도 약 9개의 뉴클레오티드의 혼성화 영역 및 표적 PDE7 mRNA를 절단하도록 적합화된 촉매 영역을 포함한다 (일반적으로, 유럽 특허 번호 0 321 201; WO 88/04300; 문헌 [Haseloff, J., et al., Nature 334:585-591, 1988; Fedor, M. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1668-1672, 1990; Cech, T. R., et al., Ann. Rev. Biochem. 55:599-629, 1986] 참조).

[2029] 리보자임은 리보자임 서열이 혼입된 RNA 올리고뉴클레오티드의 형태로 세포에 직접 표적화되거나 또는 목적하는 리보자임 RNA를 코딩하는 발현 벡터로서 세포 내로 도입될 수 있다. 리보자임은 안티센스 폴리뉴클레오티드에 대해 기재된 것과 매우 동일한 방식으로 사용되고 적용될 수 있다.

[2030] 본 발명의 방법에 유용한 안티센스 RNA 및 DNA, RNAi 분자, 리보자임 및 DNA자임은 DNA 및 RNA 분자의 합성에 대해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들은 관련 기술분야에 널리 공지된 올리고데옥시리보뉴클레오티드 및 올리고리보뉴클레오티드를 화학적으로 합성하는 기술, 예컨대, 예를 들어 고체 상 포스포르아미다이트 화학적 합성을 포함한다. 대안적으로, RNA 분자는 안티센스 RNA 분자를 코딩하는 DNA 서열의 시험관내 및 생체내 전사에 의해 생성될 수 있다. 이러한 DNA 서열은 적합한 RNA 폴리머라제 프로모터, 예컨대 T7 또는 SP6 폴리머라제 프로모터가 혼입된 매우 다양한 벡터 내로 혼입될 수 있다. 대안적으로, 사용된 프로모터에 따라 안티센스 RNA를 구성적으로 또는 유도적으로 합성하는 안티센스 cDNA 구축물이 세포주 내로 안정하게 도입될 수 있다.

[2031] DNA 분자의 다양한 널리 공지된 변형이 안정성 및 반감기를 증가시키는 수단으로서 도입될 수 있다. 유용한 변형은 리보뉴클레오티드 또는 데옥시리보뉴클레오티드의 플랭킹 서열을 분자의 5' 및/또는 3' 단부에 부가하는 것 또는 올리고데옥시리보뉴클레오티드 백본 내에 포스포디에스테라제 연결보다는 포스포로티오에이트 또는 2' O-메틸을 사용하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[2032] 단백질 분해제

[2033] 단백질 분해 기술은 또한 PDE7 활성을 감소시키거나 억제한다. 프로테아솜 또는 리소솜 또는 다른 메카니즘, 예컨대 (본원에서는 PDE7) 표적 단백질 결합제 및 링커에 의해 연결된 유비퀴틴 리가제 결합제를 함유하는 이중특이적 분자인 단백질분해 표적화 키메라 (PROTAC) (문헌 [PDEδ-Targeting PROTACs by Winzker, M., et al., Angew Chem Int Ed Engl 59(14):5595-5601, 2020]), 또는 SNIPER, HaloPROTAC, HyT, LYTAC, AUTAC, ATTEC, RIBOTEC, 단량체 분해제, 이중-메카니즘 분해제, SARD, TF-PROTAC, 이중-PROTAC, SERD, 이중특이적 압타머 키메라, AbTAC, GlueTAC, AUTOTAC, CMA-기반 분해제, MADTAC, ATAC, 분자 접착제 분해제 (예를 들어, 문헌 [Li, H. et al., J Hematol Oncol 14(1):138, 2021]), 생분해제, 생분해제 단백질에 대한 mRNA, 지질 나노입자 제제 중 생분해제 단백질에 대한 mRNA (예를 들어, 문헌 [Chang et al., Cell Chem Biol 29(11):1601-1615, 2022 Nov 17]) (모두 PDE7에 지시됨)를 포함하는 다른 분해 기술을 통해 많은 기술이 사용된다.

[2034] 유전자 요법

[2035] 선택된 조직에서의 PDE7 유전자의 변형, 상보성, 대체 또는 결실은 또한 각각의 PDE7 활성의 억제를 유발한다.

[2036] 본 발명은 만성 피로와 연관된 질환 (DACF)의 치료를 필요로 하는 환자에게 PDE7의 효소 활성을 억제하는 데 유효한 양의 PDE7 억제제를 투여함으로써 DACF를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 PDE7 효소 활성의 이러한 억제는 DACF의 치료에서의 PDE7 억제제의 주요 치료 작용 방식이다.

[2037] 본 발명의 방법에 유용한 각각의 PDE7 억제 화학적 화합물에 대해, 모든 가능한 입체이성질체 및 기하 이성질체가 포함된다. 화합물은 라세미 화합물뿐만 아니라 광학 활성 이성질체를 포함한다. PDE7 억제제가 단일 거울상이성질체로서 요망되는 경우에, 이는 최종 생성물의 분해에 의해 또는 이성질체적으로 순수한 출발 물질로부터의 입체특이적 합성 또는 키랄 보조 시약의 사용에 의해 수득될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Ma, Z., et al., Tetrahedron: Asymmetry 8(6):883-888, 1997] 참조). 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 달성될 수 있다. 추가적으로, 화합물의 호변이성질체가 가능한 상황에서, 본 발명은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[2038] 산성 모이어티를 함유하는 PDE7 억제제는 적합한 양이온과 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 양이온은 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨 또는 칼륨) 및 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘) 양이온을 포함한다. 염기성 중심을 함유하는 PDE7 억제제의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 산으로 형성된 산 부가염이다. 예는 히드로클로라이드, 히드로 브로마이드, 술페이트 또는 비술페이트, 포스페이트 또는 히드로겐 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트 염을 포함한다. 상기에 비추어, 본원에 나타난 본 발명의 방법에 유용한 화합물에 대한 임의의 언급은 PDE7 억제제, 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다.

[2039] 본 발명의 화합물은 순수한 화학물질로서 치료적으로 투여될 수 있지만, PDE7 억제제를 제약 조성물 또는 제제, 예로서 정제 또는 캡슐로서 투여하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 PDE7 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 제약 조성물 또는 제제를 추가로 제공한다. 적합한 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고, 그의 수용자에게 유해하지 않다. 본 발명의 화합물은 또한 화합물의 지속 방출 또는 증진된 흡수 또는 활성을 제공하기 위한 전달

시스템, 예컨대 주사용 리포솜 또는 히드로겔 시스템, 경구 또는 비경구 전달을 위한 마이크로입자, 나노입자 또는 미셀 시스템, 또는 경구 전달을 위한 단계적 캡슐 시스템으로 운반될 수 있다.

[2040] 실시예

[2041] 하기 실시예는 본 발명에 따른 일부 화합물의 용도를 기재한다. 이들 실시예는 제한적인 것이 아니며, 단지 본 발명을 예시하기 위해 제공된다.

[2042] 실시예 1 - PDE7 효소적 검정 및 IC_{50} 결정

[2043] PDE7을 억제하는 화합물의 능력은 하기 검정 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다: PDE7 및 변이체의 IC_{50} 결정을 위한 검정 방법은 효소 공급원으로서 인간 재조합 곤충 Sf9 세포를 수반한다. 기질은 0.1 μM FAM-cAMP이고, 비히클은 1.0% DMSO 또는 1.0% PEG 400이다. 사전-인큐베이션 시간 및 온도는 25℃에서 15분이고, 인큐베이션 시간 및 온도는 25℃에서 30분이다. 인큐베이션 완충제는 10 mM 트리스-HCl, pH 7.2, 10 mM $MgCl_2$, 0.05% NaN_3 및 0.1% 포스페이트-무함유 BSA로 이루어진다. 사용된 정량화 방법은 플루오레세인-AMP-IMAP의 분광형광측정 정량화이다. 얻어진 결과의 타당성을 보장하기 위해 IBMX 참조 표준을 각각의 검정의 필수 부분으로서 실행한다. IC_{50}은 PDE7의 효소 활성을 50% 감소시키는 것을 가능하게 하는, 검정에서 시험된 화합물 (억제제)의 농도이다. MathIQ™ (ID 비지니스 솔루션즈 리미티드(ID Business Solutions Ltd.), 영국)를 사용하여 비-선형 최소 제곱 회귀 분석에 의해 IC_{50} 값을 최종적으로 결정한다.

[2044] PDE7 억제제로서 시험될 화합물을 처음에 30 mM의 농도로 비히클 중에 용해시켰다. 이들 용액을 최고 시험 농도로서 시험한 다음, 항상 1:6의 비로 캐스케이드에서 추가로 희석하여 목적하는 보다 낮은 시험 농도를 갖는 용액을 수득하였다. 각각의 검정을 이중으로 수행하였다.

[2045] 예시적이고 비제한적인 예로서, 본 발명에 따른 하기 화합물은 하기 나타낸 IC_{50} 값으로 PDE7을 억제하고, 치료 활성 물질로서 그의 이점을 나타낸다:

[2046]

화학식	CAS 번호	IC_{50} PDE7A (nM)	IC_{50} PDE7B (nM)	IC_{50} PDE7 (nM)
번호 6A	873540-36-4			20
번호 6B	873537-95-2	11.1	53	33
번호 6C	873538-20-6			14
번호 6D	873538-81-9			37
번호 6E	873541-44-7			24
번호 6F	873541-70-9			19
번호 6G	873541-14-1			20
번호 6H	873541-04-9			34
번호 8A	433695-36-4	150	12,100	
번호 35A	1086424-30-7	0.3	0.9	
번호 42A	16081-93-9	1,040		
번호 44A	908570-13-8	26	72	
번호 55E	1162649-94-6	14.2	83	
번호 55J	1162650-24-9			<100
디피리다몰	58-32-2	42,000		
IBMX	28822-58-4	10,000		

[2047] 실시예 2 - Na^+/K^+ATPase 활성화를 통한 보다 많은 잔류 근육 힘 (보다 적은 피로)에 대한 생체외 모델

[2048] 모델의 도입

[2049] 본 특허의 주장은 PDE7 억제제가 만성 피로와 연관된 질환 (DACF)의 예로서의 ME/CFS의 교란된 신체 기능 및 증상을 개선시킬 수 있다는 것이다. 근육 피로 및 힘의 손실 (예를 들어, 악력 강도의 손실)이 ME/CFS 환자에서의 특징이다. PDE7 억제의 주요 표적은 에너지 기능이 ME/CFS에서 심하게 교란되고 ME/CFS의 증상학에서 매우 중요한 것으로 추정되는 골격근이다. Na^+/K^+ATPase의 불충분한 자극은 근육내 나트륨의 상승에 의해 최종적으로 칼슘 과부하로 이어지는 장애의 발생에서 주요 역할을 한다. 후자는 심한 기능적 에너지 장애 또는 손상을 유

발한다. 단리된 래트 가자미근 또는 장지신근 근육은 Na^+/K^+ATPase의 기능의 연구를 위한 잘 특징화되고 잘 검증된 모델이다. 단리된 래트 가자미근은 혈액 공급이 필요하지 않도록 매우 얇기 때문에 생체외 실험에 특히 적절하다. 상이한 실험 조건 하에, cAMP가 단백질 키나제 A (PKA)를 통해 Na^+/K^+ATPase를 자극하여, 카르바콜 적용 또는 높은 KCl 농도 (12.5 mM)와 같은 측정 후에 발생하거나 또는 전기 자극 동안의 에너지 상황의 악화에 의해 발생하는 수축력 저하를 감소시킨다는 것이 입증되었다. 사용된 실험 설정에서, 높은 KCl 농도 완충제는 부분적 탈분극을 유발하며, 이는 나트륨 유입이 교란되도록 유도하고 흥분성을 감소시켜 후속적으로 근육 힘을 감소시킨다. Na^+/K^+ATPase의 자극은 전기 자극 동안 흥분성 및 근육 힘을 회복시키기 위해 세포내 나트륨 수준을 생리학적 수준으로 낮춘다. 이 절차에서의 근육 힘의 손실의 예방 또는 감소는 기재된 PDE7-억제 작용 방식을 갖는 시험 화합물에 의한 Na^+/K^+ATPase의 효과적인 자극을 나타낸다.

[2050] 가자미근에서의 힘의 감소는 근육 피로로서 간주될 수 있고, ME/CFS 환자에서의 악력 근육 강도의 손실과 관련될 수 있다. 포스포디에스테라제 동종효소 하위유형 7 (PDE7)은 cAMP를 상승시키는 골격근에서의 우세한 PDE 동종효소이기 때문에, 이 생체외 모델은 PDE7 억제제의 효과 및 특히 흥분성 또는 에너지 상황을 악화시키는 메카니즘에 의해 교란되는 힘 생성에 대한 그의 효과를 시험하는 데 적합하다. 동종효소 변이체 PDE7A는 변이체 PDE7B의 경우보다 골격근에서 훨씬 더 높은 발현을 나타내기 때문에, PDE7B와 비교하여 PDE7A에 대한 PDE7-억제제의 더 높은 억제 활성이 바람직하다. 완충제 중 높은 KCl (12.5 mM)을 사용하여 수축력의 저하를 유발하였다. 높은 KCl 완충제를 첨가한 후의 전기 자극은 근육 피로로 간주되는 초기 수축력의 13%에 근접한 값으로 수축력의 저하를 나타낸다. cAMP에 의해 자극된 Na^+/K^+ATPase의 높은 수준 활성은 흥분성의 감소 및 힘의 손실을 상쇄시킬 수 있다. 살부타몰과 같은 약물은 대조군 상황과 비교하였을 때 수축력 및 근육 피로를 보존한다. PDE7은 골격근에서 우세한 포스포디에스테라제 동종효소이기 때문에, PDE7 억제는 아데닐릴 시클라제를 통해 살부타몰에 의해 생산이 자극되는 cAMP의 분해를 억제함으로써 살부타몰의 효과를 강하게 증진시킬 것으로 예상된다. PDE7 억제제를 사용한 실험을 β2-아드레날린성 효능제 살부타몰의 존재 하에 수행하여 특정 수준의 cAMP를 생성하였고, 이어서 그의 분해는 PDE7 억제제에 의해 억제되어 그의 수준을 여전히 상당히 상승시켰다.

[2051] 방법

[2052] 근육 제조 및 인큐베이션: 5주령의 암컷 스프라그 돌리 래트를 사용하였다. 이소플루란 마취 및 경추 탈구 후, 동물의 무손상 가자미근을 절개하였다. 가자미근을 15 mL 인큐베이션 배지를 함유하는 기관 조에서 2개의 필드 자극 전극 (두꺼운 구리 와이어) 사이에 수직 위치로 휴지 기간에 탑재하였다. 근육의 하단부를 기관 조의 바닥에 고정된 클립에 고정하고, 근육의 상단부를 클립에 의해 등척성 힘 트랜스듀서 (힘 트랜스듀서 K300 휴고 삭스(Hugo Sachs))에 고정하여 등척성 수축의 측정을 가능하게 하고, 100 mN의 장력을 적용하였다.

[2053] 힘 측정: 힘 측정에 사용된 실험 설정은 병행으로 별개의 인큐베이션 챔버에서 6개의 근육으로부터의 동시 기록을 가능하게 하였다. 노토코드 HEM 데이터 획득 시스템으로 힘을 기록하고 저장하였다. 표준 인큐베이션 배지는 120.1 NaCl, 25.1 $NaHCO_3$, 4.7 KCl, 1.2 KH_2PO_4, 1.2 $MgSO_4$, 1.3 $CaCl_2$ 및 5 글루코스를 함유하는 (mM 단위) 크렙스-링거 (KR) 비카르보네이트 완충제 (pH 7.4)였다. 인큐베이션은 30℃에서 이루어졌다. 완충제를 95% O_2 및 5% CO_2의 혼합물로 연속적으로 가스공급하였다. 근육을 자극 전에 30분 (min) 동안 표준 배지에서 95% O_2 및 5% CO_2의 혼합물로 평형화시켰다.

[2054] 전기 자극 프로토콜: 30분의 평형화 기간 후, 근육을 휴고 삭스 자극기 (HSE)로 83 Hz, 2-3 ms 펄스, 12 V (2상), 0.2-0.5 s 트레인 폭에서 최적 힘을 전달하도록 필드-자극하였다. 자극 프로토콜에 대해 최적화한 후, 근육을 상기 나타낸 완충제 중에서 30분 동안 10분마다 자극하여 힘의 대조군 값을 수득한 후, 완충제 중 12.5 mM의 KCl의 탈분극 효과에 의해 수축력을 약화시켰다.

[2055] 시험 화합물의 조사: 제0 시점 (T0)에서 상기 기재된 완충제를 KCl 12.5 mM을 함유하는 완충제로 교환하였다. 이어서, 자극을 30분 동안 5분마다 수행하였다. 높은 KCl 완충제는 대조군에서 힘의 강한 손실을 유발하였다. 시험 화합물을, 초기 완충제를 12.5 mM의 높은 KCl을 갖는 새로운 완충제로 교환하기 10분 전 (T0 전 10분) 이미 15mL 완충제 용액을 함유하는 기관 조에 0.1mL의 부피로 첨가하고, 이들을 교환 후에 새로운 높은 KCl 완충제에 다시 새로 첨가하였다. 2개의 대조군을 포함시켰다. 높은 KCl 12.5 mM 완충제만을 갖는 군 및 높은 KCl 12.5 mM 플러스 살부타몰 1 μM을 갖는 군. PDE7 억제제를 항상 살부타몰 1 μM의 존재 하에 시험하였다.

[2056] 평가

[2057] 높은 KCl 12.5 mM의 탈분극 효과는 대조군에서 힘의 강한 손실을 유발하였다. 효과적인 약물은 보다 낮은 수축력 손실을 나타낼 것이고, 따라서 수축력을 보존할 것이다. 높은 KCl 완충제 중에서의 30분 후 잔류 수축력을 효능 파라미터로서 선택하고, 동일한 기관 조 내 초기 완충제 중에서 자극된 힘의 마지막 값과 관련시켰다. 잔류 힘의 백분율을 상이한 군들 사이에서 비교하고, 통계적 계산에 사용하였다. PDE7 억제제 약물을 살부타몰 1 μM의 존재 하에 시험하고, 효과를 살부타몰 1 μM 대조군의 효과와 비교하였다.

[2058] 결과

[2059] 예시적이고 비제한적인 예로서, 본 발명에 따른 하기 화합물을 상기 프로토콜에 따라 시험하였고, 이는 하기 나타낸 바와 같이 래트 가자미근 힘 감소를 지연시켰으며, 따라서 치료 활성 물질로서의 그의 이점을 제시하였다:

[2060]

화학식	CAS 번호/명칭	농도	평균 잔류 수축력 (%) (SEM (%)); 수 (n); p-값
대조군	살부타몰 (단독)	1 μM	26.5 (3.9); n = 30
번호 6B	873537-95-2	0.99 μM	50.7 (3.6); n = 6; p < 0.05
번호 8A	433695-36-4	4.5 μM	80.2 (6.0); n = 15; p < 0.001
번호 42A	16081-93-9	3.5 μM	48.5 (8.6); n = 7; p < 0.05
번호 44A	908570-13-8	26 nM	63.5 (7.8); n = 6; p < 0.01
번호 55E	1162649-94-6	29 nM	69.3 (4.1); n = 5; p < 0.01
디피리다몰	58-32-2	30 μM	46.3 (6.3); n = 15; p < 0.01

[2061] 가자미근 힘은 높은 세포외 칼륨 농도 (12.5 mM)의 탈분극 효과 하에 정상 칼륨 이온 농도에서의 기준선 힘과 비교하여 13.5±2.0% (평균±SEM, n=28) 평균 잔류 수축력으로 강하게 저하되었다.

[2062] 대조군 값 (살부타몰 1μM) 및 화합물 (살부타몰 1μM의 존재 하)에 대한 결과가 평균과 평균의 표준 오차 (SEM)로서 상기 표에 제시된다. 살부타몰 (1 μM)에 의한 자극은 수축력의 손실을 중간 정도로 감소시켰다. n = 9에서 잔류 수축력의 평균 33.6% (SEM: 7.3%)를 남기는 살부타몰 10 μM 단독의 효과는 살부타몰 1 μM의 효과보다 단지 중간 정도로 더 강하였다.

[2063] PDE7 억제제를 살부타몰 1 μM의 존재 하에 제공하여 cAMP를 생성하였으며, 이어서 그의 농도는 PDE7 억제에 의한 그의 가수분해의 억제에 의해 증대될 수 있었다. 따라서, PDE7 억제제를 살부타몰 1 μM의 효과에 대해 평가하고, 통계적 유의성에 대해 시험하였다. 범-PDE 억제제 디피리다몰 (고농도) 플러스 중간 용량의 살부타몰 (1 μM)에 의한 PDE 억제는 10 μM의 고용량의 살부타몰 단독보다 훨씬 수치적으로 더 강한 효과를 나타냈으며, 따라서 효과적인 PDE7 억제제도 그러하였다. PDE7 억제제를 살부타몰 1 μM의 효과에 대해 평가하고, 통계적 유의성에 대해 시험하였다. 화학식 8A를 갖는 특이적 PDE7 억제제 (433695-36-4)는 디피리다몰 및 42A (16081-93-9)보다 훨씬 더 활성이고, 살부타몰 단독에 비해 강한 통계적으로 유의한 효과를 나타낸다. 화학식 6B (873537-95-2), 44A (908570-13-8) 및 55E (1162649-94-6)를 갖는 PDE7 억제제에 대해서도 마찬가지이다.

[2064] 결론:

[2065] PDE7 억제제, 특히 PDE7A 억제제는 높은 KCl 완충제의 탈분극 효과에 의해 유발된 나트륨 과부하에 의한 감소된 흥분성의 조건 하의 수축력 보존에 의해 나타난 바와 같이 근육 피로를 감소시킨다. 메카니즘은 Na^+/K^+ATPase의 활성화에 의한 흥분성의 회복을 통한 것이다. 이들 작용에 기초하여 PDE7 억제제는 근육 피로 및 힘의 손실을 치료할 수 있다.

[2066] 더욱이, Na^+/K^+ATPase의 자극이 세포내 나트륨을 낮춘다는 발견으로 인해 - 높은 근육내 나트륨은 나트륨-칼슘-교환체 (NCX)의 역 모드를 통해 칼슘 과부하를 유발하여 근육 손상 및 미토콘드리아 기능장애를 유발함 - PDE7 억제제는 미토콘드리아 기능장애 및 에너지 박탈의 유해한 2차 결과를 치료 및 예방할 수 있다. 이러한 박탈은 그렇지 않으면 골격근으로부터의 혈관활성 매개체 생산의 생리학적 자극을 유발하며, 이는 통상 생리학상 근육 혈류를 상승시키는 것을 의미한다. 이어서, 이들 매개체는 매우 불량한 에너지 상황으로 인해 과도하게 생산되고, 따라서 전신 혈류로 방출된다 (유출). 따라서, 동통, 통각과민, 연축유발 및 미세혈관 누출-유도 특성을 갖는 이들 매개체는 모든 기관에 도달하여 만성 피로와 연관된 질환의 다양한 증상을 유발할 수 있다. 이들은 통증, 부종 및 연축을 포함하며, 이는 간접 효과의 형태로 PDE7 억제를 수반하는 치료에 의해 예방된다.