(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월23일
(11) 등록번호 10-1789479
(24) 등록일자 2017년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7005530(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년09월22일
심사청구일자 2017년02월27일
(85) 번역문제출일자 2017년02월27일
(65) 공개번호 10-2017-0026643
(43) 공개일자 2017년03월08일
(62) 원출원 특허 10-2011-7006134
원출원일자(국제) 2009년09월22일
심사청구일자 2014년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2009/054156
(87) 국제공개번호 WO 2010/035221
국제공개일자 2010년04월01일
(30) 우선권주장
08164857.8 2008년09월23일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
NCBI: PubChemCompound, datasheet*
EP1505068 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
겐쿄텍스 스위스 에스아
스위스, 씨에이치-1228, 플란-레스-워테스, 케민 데스 아울스, 16
(72) 발명자
파쥐 패트릭
프랑스 에프-74160 쌩-줄리엥-엔-저느브와 아브뉴 드 제네브 1 레 키클라데스 낙소스
오차드 마이크
영국 옥스퍼드셔어 오엑스 495 큐엔 옥손 스프링 레인 와틀링톤 34
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
조철현

전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **ＮＡＤＰＨ 옥시다아제 억제제로서 피라졸로 피리딘 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체와, 이의 약학 조성물 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)와 관련된 질환 또는 증상의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
C07D 519/00 (2013.01)
(72) 발명자
라레 브누와
프랑스 에프-74160 콜롱주-수-살레브 루트 뒤 쁘와레 아 란 519
가지니 프란세스카
스위스 시에치-1205 제네바 뤼 데스 페체리스 14

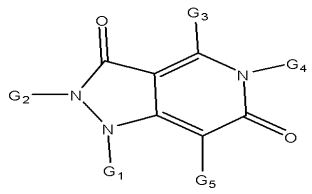
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 (I)]



(I)

상기 식 중, G_1은 H 또는 피리디닐 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

G_2는 미치환된 C_1-C_6 알킬 또는 페닐로 치환된 C_1-C_6 알킬; 할로겐, CN, C_1-C_6 알콕시, 벤질옥시 또는 NHAc로 치환된 페닐; SO_2-피페라진-C_1-C_6 알킬로 치환된 피리딘; 페닐로 치환된 티아졸; 피라졸로피리딘 또는 트리아졸로피리다진으로부터 선택되며;

G_3은 H, 미치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시, 페닐 또는 페닐-C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 할로겐 또는 아미노로 치환된 페닐; 또는 디메틸아미노로 치환된 페닐로부터 선택되고;

G_4는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 페닐 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 피리디닐 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 페닐 C_2-C_6 알키닐, NHC(O)(C_1-C_6 알킬-OPh-할로겐) 또는 임의 치환된 페닐로부터 선택되며;

G_5는 H 이고;

여기에서, "임의 치환된"이란 미치환된 화합물 또는 "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐, "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "C_3-C_8 헤테로사이클로알킬", "C_1-C_6 알킬 C_6-C_{14} 아릴", "C_1-C_6 알킬 C_2-C_{12} 헤테로아릴", "C_1-C_6 알킬 C_3-C_8 사이클로알킬", "C_1-C_6 알킬 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬", "아미노", "아미노술포닐", "암모늄", "C_1-C_{14} 아실 아미노", "아미노 카르보닐", "C_6-C_{14} 아릴", "C_2-C_{12} 헤테로아릴", "술피닐", "술포닐", "C_1-C_6 알콕시", "C_1-C_6 알콕시 카르보닐", "카르바메이트", "술파닐", "할로겐", "트리할로메틸", "시아노", "하이드록시" 또는 "니트로" 중에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 치환된 화합물을 의미하며;

여기서, 아실아미노는 -NHC(O)R'기이고, 여기서 R'는 "H", "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8 사이클로알킬", "C_3-C_8 헤테로사이클로알킬", "C_6-C_{14} 아릴", "C_2-C_{12} 헤테로아릴", "C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬", "C_2-C_{12} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "C_6-C_{14} 아릴 C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_{12} 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "C_6-C_{14} 아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_2-C_{12} 헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬" 또는 "C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"로부터 선택되고;

여기서, 술피닐은 -SOR"기이며 술포닐은 -SO_2R"기인데, 여기서 R"는 "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8 사이클로알킬", "C_3-C_8 헤테로사이클로알킬", "C_6-C_{14} 아릴", "C_2-C_{12} 헤테로아릴", "C_6-C_{14} 아릴 C_1-C_6 알킬", "C_2-C_{12} 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "C_6-C_{14} 아릴 C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_{12} 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "C_6-C_{14} 아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_2-C_{12} 헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8 사이클로알킬 C_1-C_6 알킬" 또는 "C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬" 로부터 선택되며;

단) 상기 화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체는, 1H-피라졸로[4,3-c] 피리 딘-3,6(2H,5H)-디온, 5-(3,3-디페닐프로필)-4-메틸-2-페닐-(RN 1010935-27-9) 또는 1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온, 5-사이클로프로필-4-메틸-2-(4-니트 로페닐)-(RN 1010882-92-4)과, 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(피리딘-2-일 메틸)-1H-피라졸로[4,3-c]파리딘-3, 6(2H,5H)-디온(CID 17027464), 4-메틸-2-페닐-5-(피리딘-3-일 메틸)-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온(CID 4112136) 또는 5-벤질-2-(4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3, 6(2H, 5H)-디온(CID 5306234)는 아니다.

청구항 2

제 1항에 있어서, G_2는 할로겐, CN, C_1-C_6알콕시, 벤질옥시 또는 NHAc로 치환된 페닐인 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, G_3는 미치환된 C_1-C_6 알킬인 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서, G_3는 C_1-C_6 알콕시, 페닐 또는 페닐-C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬인 유도체.

청구항 5

제1항에 있어서, G_4는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬인 유도체.

청구항 6

제1항에 있어서, 다음 군으로부터 선택되는 유도체.

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일벤질)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]벤질}-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-페닐에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-5-[2-(4-히드록시페닐)에틸]-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-플루오로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4,5-디메틸-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-[2-(2-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-2-(4-플루오로페녹시)아세트아미드;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

5-(3-에톡시프로필)-2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

3-(4,5-디메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일) 벤조니트릴;

2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-[2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-2-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

3-[5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]
피리딘-2-일]벤조니트릴;

2-[4-(벤질옥시)페닐]-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-[4-(벤질옥시)페닐]-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

3-{4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}벤조니트릴;

2-(2-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-[2-(2-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-[2-(3-시아노페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-[2-(3-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-(2-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2,4-디메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-5-[3-(디에틸아미노)프로필]-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-5-(사이클로헥실메틸)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐프로필)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페닐프로프-2-인-1-일)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4,5-디메틸-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)술포닐]피리딘-2-일}-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐프로필)-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-[2-(벤질옥시)페닐]-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-{2-[2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]에틸}아세트아미드;

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(메톡시메틸)-5-[2-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페닐프로프-2-인-1-일)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-{3-[5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]페닐}아세트아미드;

2-벤질-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

메틸 [2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-5-일]아세테이트;

N-{3-[2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]페닐}아세트아미드;

2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]페닐}아세트아미드;

5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2,4-디메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2,4-디메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-{3-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]페닐}아세트아미드;

2-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-(3-메톡시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2,4-디메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-(3-{[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온

N-(3-{[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

3-{4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}벤조니트릴;

N-{2-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]에틸}-4-플루오로벤즈아미드;

N-{2-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]에틸}-4-플루오로벤즈아미드;

2-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

N-(2-{2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일}에틸)-4-플루오로벤즈아미드;

2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-(3-{4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}페닐)아세트아미드;

2-(4-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-[4-부틸-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-[2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

2-[2,4-비스(3-클로로페닐)-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

4-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

N-(3-{[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

2,4-비스(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-{3-[4-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]페닐}아세트아미드;

4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[3-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-(4-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-(3-{[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[3-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

N-{2-[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]에틸}아세트아미드;

4-(4-클로로페닐)-5-[3-(디메틸아미노)벤질]-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[(6-피롤리딘-1-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-4-[3-(디메틸아미노)페닐]-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(3-모르폴린-4-일페닐)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

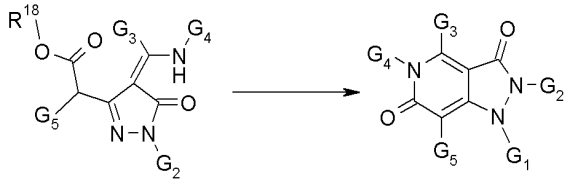
2-(2-클로로페닐)-4-[1-(3,4-디플루오로페녹시)에틸]-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

4-[1-(벤질옥시)에틸]-2-(2-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온; 및

4-[3-(디메틸아미노)페닐]-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온.

청구항 7

염기의 존재하에, 화학식 (VIII)의 화합물을 사이클화하는 단계를 포함하는, 청구항 1의 화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법.



(VIII) (I)

상기 식 중, R^{18}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸 중에서 선택된 C_1-C_6 알킬이고; G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 제1항에 정의되어 있는 것과 같다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체와, 이의 약학 조성물 및 심혈관 질병, 호흡기 질환, 대사에 영향을 미치는 질환, 피부 및/또는 뼈 질병, 신경 퇴화 질병, 신장 질병, 생식기 질환, 염증성 질환 및 암의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 이들의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)의 활성 또는 기능을 조절하기 위한, 특히, 억제하기 위한 약학 제형물의 제조를 위하여 유용한 피라졸로 피리딘 유도체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] NADPH 옥시다아제 (NOX)는 생물학적 막을 가로질러 전자를 전달하는 단백질이다. 일반적으로, 전자 수용체는 산소이고, 전자 전달 반응의 생성물은 과산화물이다. 그러므로, NOX 효소의 생물학적 기능은 산소로부터 반응성 산소 종 (ROS)을 발생시키는 것이다. 반응성 산소 종 (ROS)은 산소 유래 소형 분자인데, 이러한 것으로는 산소 라디칼 (과산화 음이온 [$^{\bullet}O_2^-$], 하이드록실 [$HO^{\bullet}$], 퍼옥실 [$ROO^{\bullet}$], 알콕실 [$RO^{\bullet}$] 및 하이드로퍼옥실 [$HOO^{\bullet}$]) 및 산화제이거나 그리고/또는 쉽게 라디칼로 변하는 특정한 비라디칼 (non-radicals)이 있다. 산화 질소 등의 질소 함유 산화제는 반응성 질소종 (RNS)으로 불린다. ROS 생성은 일반적으로 과산화물이 생성되면서 시작되는 케스케이드 반응이다. 과산화물은 자발적으로, 특히 낮은 pH에서 또는 수퍼옥사이드 디스뮤타아제에 의하여 촉매되어 과산화수소로 신속하게 변형된다. ROS 생성의 케스케이드에서 다른 인자들로는, 산화질소와 과산화물이 반응하여 퍼옥시니트라이트를 형성하는 반응, 과산화수소로부터 차아염소산의 퍼옥시다아제 촉매 형성, 및 하이

드록실 라디칼의 생성을 유도하는 철-촉매 펜톤 반응 (Fenton reaction)이 있다.

[0003] ROS는 다른 소형 무기 분자 및 DNA, 단백질, 지질, 탄수화물 및 핵산을 비롯한 다수의 분자와 매우 잘 반응한다. 이러한 초기 반응은 2차 라디칼을 생성시킬 수 있는데, 이로 인하여 잠재적인 피해가 증폭된다. ROS는 세포내 피해 및 병원균 사멸 뿐 아니라, 모든 살아 있는 세포 및 조직에서 다수의 가역적인 조절 반응에 관여한다. 그러나, 기본적인 생리학적인 과정의 조절에서 ROS의 중요성에도 불구하고, ROS 생성은 표적 분자의 기능을 비가역적으로 파괴 또는 변형시킬 수 있다. 결론적으로, ROS는 생물학적 유기체에 피해를 주는 가장 큰 기여자로서 점점 알려지고 있으며, 소위 "산화 스트레스"로 불린다.

[0004] 염증 동안에, NADPH 옥시다아제는 염증 증상에 있는 혈관 세포에서 ROS 생성의 가장 중요한 급원 중 하나이다 (*Thabut et al., 2002, J. Biol. Chem., 277:22814-22821*).

[0005] 폐에서, 조직은 대사 반응에 의하여 내인적으로 생성되는 (예컨대, 미토콘드리아 호흡 또는 리쿠르팅된 염증 세포의 활성화) 또는 공기 중에서 외인적으로 기인한 (예컨대, 담배 연기 또는 공기 오염) 산화제에 꾸준히 노출되고 있다. 더욱이, 폐는 다른 조직에 비하여 높은 산소 압박에 꾸준히 노출되고, 상당한 표면적을 가지고, 혈액 공급이 되며, 특히 ROS에 의하여 매개되는 상처에 취약하다 (*Brigham, 1986, Chest, 89(6): 859-863*). 폐 내피 세포 및 평활근 세포에서의 NADPH 옥시다아제 의존성 ROS 생성은 기재되어 있다. 자극에 대한 반응으로서 NADPH 옥시다아제 활성화는 폐 고혈압 및 폐 혈관 수축 증가 등의 호흡기 질환의 발병에 관여하는 것으로 생각된다 (*Djordjevic et al., 2005, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25, 519-525; Liua et al., 2004, Am. J. Physiol. Lung, Cell. Mol. Physiol., 287: L111-118*). 더욱이, 폐 섬유증은 폐 염증이 특징이고, 과다한 ROS 생성이 특징이다.

[0006] 파골세포 (Osteoclasts)는, 뼈의 턴-오버 (turn-over) (예컨대, 뼈 재흡수)에서 중요한 역할을 하는 마크로파지형 세포인데, NADPH 옥시다아제-의존성 메카니즘을 통하여 ROS를 발생시킨다 (*Yang et al., 2002, J. Cell. Chem. 84, 645-654*).

[0007] 당뇨병은 인간과 동물에 있어, 산화 스트레스 (예컨대, 글루코스의 자가 산화에 의하여 ROS의 증가된 발생)를 증가시키고, 증가된 산화 스트레스는 당뇨병 합병증의 발병에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 당뇨병 래트에서 중심 망막의 증가된 과산화물 편재화 및 내피 세포 부전은 망막 내피 세포에서 NADPH 옥시다아제 활성의 영역과 일치하는 것으로 나타났다 (*Ellis et al., 2000, Free Rad. Biol. Med., 28:91-101*). 더욱이, 미토콘드리아 및/또는 염증에서 산화 스트레스 (ROS)를 조절하는 것은 당뇨병의 치료에 유익한 것일 수 있음이 제안된 바 있다 (*Pillarisetti et al., 2004, Expert Opin. Ther. Targets, 8(5):401-408*).

[0008] ROS는 아테롬성 동맥경화증, 세포 증식, 고혈압 및 재관류 외상 심혈관 질병의 발병에 일반적으로 밀접하게 관여한다 (*Cai et al., 2003, Trends Pharmacol. Sci., 24:471-478*). 과산화물 생성, 예컨대 동맥 벽에서 아테롬성 동맥경화증에 대한 모든 위험 인자가 증가되는 것 뿐만 아니라, ROS도 시험관내 세포 반응에서 "아테롬성 동맥 경화증을 유발할 수 있다 (proatherogenic)". 혈관 세포에서 ROS의 형성의 중요한 결론은 산화질소 (NO)의 소모이다. NO는 혈관 질병의 발병을 억제하고, NO의 손실은 심혈관 질병의 발병에 있어 중요하다. 풍선 외상 (balloon injury) 후 혈관 벽 중 NADPH 옥시다아제 활성에 있어서 증가가 보고된 바 있다 (*Shi et al., 2001, Throm. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745*).

[0009] 산화 스트레스 또는 자유 라디칼 손상은 신경 퇴행성 질병에 있어서 주요 유발 인자인 것으로 생각된다. 이러한 손상으로는 미토콘드리아 비정상, 신경 탈수초화, 세포 자멸, 신경 사멸 및 인지 행동 감소, 진행성 신경 퇴행성 질환의 발전을 잠재적으로 유도할 가능성 등이 있다 (*Nunomura et al., 2001, J. Neuropathol. Exp. Neurol., 60:759-767; Girouard, 2006, J. Appl. Physiol. 100:328-335*).

[0010] 더욱이, 정자에 의한 ROS의 발생은 다수의 종에서 증명된 바 있으며, 정충내 NADPH 옥시다아제에 기여하는 것으로 제안된 바 있다 (*Vernet et al., Biol. Reprod., 2001, 65:1102-1113*). 과량의 ROS 생성은 불임과 일부 음경 질환 및 전립선암을 비롯한 정자 병리학에 관여하는 것으로 제안된 바 있다.

[0011] NADPH 옥시다아제는 막에 결합한 시토크롬 b558 도메인과 세 개의 세포질 단백질 서브유닛인 p47phox, p67phox 및 소형 GTPase인, Rac으로 이루어진다. NOX 효소의 7개의 이소폼이 동정된 바 있는데, 여기에는 NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 및 DUOX2가 있다 (*Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16;269(1-2):131-40*).

[0012] 그러므로, NADPH로부터 유래된 ROS는 각종 질병, 특히 심혈관 질병 또는 질환, 호흡기 질환 또는 질병, 대사에 영향을 미치는 질병 또는 질환, 뼈 질환, 신경 퇴행성 질병, 염증 질병, 생식기 질환 또는 질병, 통증, 암 및

위장관의 질병 또는 질환의 발병에 기여한다. 그러므로, ROS 신호전달 캐스케이드, 특히 NADPH 옥시다아제(NOX)에 집중하여 신규의 활성 제제를 개발하는 것이 몹시 요구되는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] **발명의 요약**

[0014] 본 발명은 심혈관 질병, 호흡기 질환, 대사에 영향을 미치는 질환, 피부 및/또는 뼈 질병, 신경 퇴행성 질병, 신장 질병, 생식기 질환, 염증성 질환, 암, 알러지성 질환, 외상성 상해 (traumatisms), 패혈성, 출혈성 및 과민성 쇼크, 위장관의 질병 또는 질환, 혈관 신생 및 혈관 신생 의존성 증상 등의 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제) 관련 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 신규 분자에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 세포내에서 ROS 생성의 억제 또는 감소에 유용한 신규 분자에 관한 것이다.

[0015] 본 발명의 첫 번째 관점에서는, 화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체와, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체를 제공하는데, 여기서, G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 아래에서 정의하는 바와 같다.

[0016] 본 발명의 두 번째 관점에서는, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체와, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체를 제공하는데, 여기서, G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 아래에서 정의하는 바와 같다.

[0017] 본 발명의 세 번째 관점은 1종 이상의 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체와, 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0018] 본 발명의 네 번째 관점은 심혈관 질환, 호흡기 질환, 대사 질환, 피부 질환, 뼈 질환, 신경 염증 및/또는 신경 퇴행성 질환, 신장 질병, 생식기 질환, 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 및/또는 내이에 영향을 미치는 증상, 염증성 질환, 간 질병, 통증, 암, 알러지성 질환, 외상성 상해, 패혈성, 출혈성 및 과민성 쇼크, 위장관의 질병 또는 질환, 혈관 신생 및 혈관 신생 의존성 및/또는 그외 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)와 관련된 질병 및 질환으로부터 선택되는 질병 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물의 제조를 위한 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체의 용도를 제공한다.

[0020] *본 발명의 다섯 번째 관점은, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 대사 질환, 피부 질환, 뼈 질환, 신경 염증 및/또는 신경 퇴행성 질환, 신장 질병, 생식기 질환, 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 및/또는 내이에 영향을 미치는 증상, 염증성 질환, 간 질병, 통증, 암, 알러지성 질환, 외상성 상해, 패혈성, 출혈성 및 과민성 쇼크, 위장관의 질병 또는 질환, 혈관 신생 및 혈관 신생 의존성 및 그 외 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)와 관련된 질병 및/또는 질환으로부터 선택되는 질병 또는 증상을 앓고 있는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체와, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체를 투여하는 것을 포함하는데, 상기 화학식 중, G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 아래에서 정의하는 바와 같다.

[0021] 본 발명의 여섯 번째 관점은, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 대사 질환, 피부 질환, 뼈 질환, 신경 염증 및/또는 신경 퇴행성 질환, 신장 질병, 생식기 질환, 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 및/또는 내이에 영향을 미치는 증상, 염증성 질환, 간 질병, 통증, 암, 알러지성 질환, 외상성 상해, 패혈성 출혈성 및 과민성 쇼크, 위장관의 질병 또는 질환, 혈관 신생 및 혈관 신생 의존성 및 그 외 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)와 관련된 질병 및/또는 질환으로부터 선택되는 질병 또는 증상의 치료를 위한 화학식 (I)의 피라졸로 피리딘 유도체와, 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체에 관한 것인데, 상기 화학식 중 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 아래에서 정의하는 바와 같다.

[0022] 본 발명의 일곱 번째 관점은 화학식 (VIII)의 중간체에 관한 것이며, G_2, G_3, G_5 및 R^8은 아래에서 정의하는 바와 같다.

[0023] 본 발명의 여덟 번째 관점은 화학식 (X)의 중간체에 관한 것이며, G_2, G_5 및 R^8은 아래에서 정의하는 바와 같다.

[0024] 본 발명의 아홉 번째 관점은 본 발명에 따른 화학식 (VIII) 또는 (X)의 중간체 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 열 번째 관점은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0026] 발명의 다른 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

과제의 해결 수단

[0027] 다음의 문단은 본 발명에 따른 화합물을 구성하는 각종 화학적 모이어티들의 정의를 제공하며, 이는 별도로 나타내거나 또는 더 넓은 의미를 기재하지 않는 한은, 명세서 및 청구 범위를 통하여 동일한 뜻으로 적용된다.

[0028] 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용될 때 "알킬"이라는 용어는 직쇄형 또는 분지쇄형 C_1-C_{20} 알킬을 말하는데, 이는 곧 탄소 원자가 1 내지 20개인 1가 알킬기를 가리킨다. 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 테트라하이드로게라닐, n-도데실, n-트리데실, n-테트라데실, n-펜타데실, n-헥사데실, n-옥타데실, n-노나데실 및 n-에이코사닐 등의 작용기로 예시된다. 좋기로는, 이는 C_1-C_9 알킬, 더욱 좋기로는 C_1-C_6 알킬, 특히 좋기로는 C_1-C_4 알킬도 포함하는데, 즉, 탄소 원자가 1 내지 9개인 1가 알킬기와, 탄소 원자가 1 내지 6개인 1가 알킬기, 탄소 원자가 1 내지 4개인 1가 알킬기도 포함하는 것이다. 특히, 이는 C_1-C_6 알킬기를 포함한다.

[0029] 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용될 때 "알케닐"이라는 용어는 직쇄형 또는 분지쇄형 C_2-C_{20} 알케닐을 포함한다. 이들은 가능한 위치에서 이중 결합의 가능한 숫자를 가질 수 있는데, 이중 결합의 배열은 (E) 또는 (Z) 구조일 수 있다. 이 용어는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-헵테닐, 1-옥테닐, 게라닐, 1-데세닐, 1-테트라데세닐, 1-옥타데세닐, 9-옥타데세닐, 1-에이코세닐, 및 3, 7, 11, 15-테트라메틸-1-헥사데세닐 등의 작용기로 예시된다. 좋기로는, 이는 C_2-C_8 알케닐, 더욱 좋기로는 C_2-C_6 알케닐을 포함한다. 그 중에서도 특히 양호한 것은 비닐 또는 에테닐 (-CH=CH_2), n-2-프로페닐 (알릴, -CH_2CH=CH_2), 이소프로페닐, 1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 및 3-메틸-2-부테닐 등이다.

[0030] 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용될 때 "알키닐"이라는 용어는 직쇄형 또는 분지쇄형 C_2-C_{20} 알키닐을 포함한다. 이는 임의의 가능한 위치에 임의의 가능한 숫자의 삼중 결합이 있을 수 있다. 이 용어는 탄소 수가 2 내지 20개이고, 임의로는 이중 결합이 있는 알키닐기 등의 기, 예컨대, 에티닐 (-C≡CH), 1-프로피닐, 2-프로피닐 (프로파르길: -CH_2C≡CH), 2-부티닐, 2-펜텐-4-이닐 등이 있다. 특히, 이는 C_2-C_8 알키닐, 더욱 좋기로는 C_2-C_6 알키닐 등을 포함한다. 좋기로는, 이는 C_2-C_6 알키닐을 포함하는데, 이는 탄소 원자 수가 2 내지 6개이고, 알키닐 불포화 자리가 1개 또는 2개 이상 존재하는 것을 말한다.

[0031] "헤테로알킬"이라는 용어는 C_1-C_{12}-알킬, 좋기로는 C_1-C_6 -알킬로서 이 중 1개 이상의 탄소 원자가 O, N, 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자로 치환되는 것을 말하며, 여기에는 2-메톡시에틸 등이 있다.

[0032] "아릴"이라는 용어는 단일 링 (예컨대 페닐) 또는 다중 축합 링 (예컨대, 인데닐, 나프틸)을 가지는 탄소 원자가 6 내지 14개인 불포화 방향족 카르보사이클릭기를 말한다. 아릴에는 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트레닐 등이 있다.

[0033] "C_1-C_6 알킬 아릴"이라는 용어는 C_1-C_6 알킬 치환체를 가지는 아릴기를 말하는데, 여기에는 메틸페닐, 에틸페닐 등이 있다.

[0034] "아릴 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 아릴 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하는데, 여기에는 3-페닐프로파닐, 벤

질 등이 있다.

[0035] "헤테로아릴"이라는 용어는 모노사이클릭 헤테로방향족기 또는 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 융합 링 헤테로방향족기를 말한다. 헤테로방향족기의 구체적인 예로는 임의 치환된 피리딜, 피롤릴, 피리미디닐, 퓨릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 벤조퓨릴, [2,3-디하이드로]벤조퓨릴, 이소벤조퓨릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이소벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딜, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 시놀리닐, 나프티리디닐, 피리도[3,4-b]피리딜, 피리도[3,2-b]피리딜, 피리도[4,3-b]피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 퓨리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 잔테닐 또는 벤조퀴놀릴이 있다.

[0036] "C_1-C_6 알킬 헤테로아릴"이라는 용어는 C_1-C_6 알킬 치환체를 가지는 헤테로아릴을 말하는데, 메틸 퓨릴 등이 있다.

[0037] "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 헤테로아릴 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하는데, 퓨릴 메틸 등이 있다.

[0038] "C_2-C_6 알케닐 아릴"이라는 용어는 C_2-C_6 알케닐 치환체를 가지는 아릴기를 말하는데, 비닐 페닐 등이 있다.

[0039] "아릴 C_2-C_6 알케닐"이라는 용어는 아릴 치환체를 가지는 C_2-C_6 알케닐기를 말하는데, 페닐 비닐 등이 있다.

[0040] "C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴"이라는 용어는 C_2-C_6 알케닐 치환체를 가지는 헤테로아릴기를 말하는데, 여기에는 비닐 피리디닐 등이 있다.

[0041] "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐"이라는 용어는 헤테로아릴 치환체를 가지는 C_2-C_6 알케닐기를 말하는데, 피리디닐 비닐 등이 있다.

[0042] "C_3-C_8-사이클로알킬"이라는 용어는 단일 링 (예컨대, 사이클로헥실) 또는 다중 축합 링 (예컨대, 노르보닐)을 가지는 탄소 원자가 3 내지 8개인 포화된 카르보사이클릭기를 말한다. C_3-C_8-사이클로알킬에는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보닐 등이 있다.

[0043] "헤테로사이클로알킬"이라는 용어는 전술한 정의에 따른 C_3-C_8-사이클로알킬로서, 이중 최대 3개의 탄소 원자가 O, S, NR로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자로 치환되며, 여기서 R은 수소 또는 메틸로 정의되는 것을 말한다. 헤테로사이클로알킬에는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로퓨라닐 등이 있다.

[0044] "C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬"이라는 용어는 C_1-C_6 알킬 치환체를 가지는 C_3-C_8-사이클로알킬기를 말하며, 메틸 사이클로펜틸 등이 있다.

[0045] "C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 C_3-C_8-사이클로알킬 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하며, 3-사이클로펜틸 프로필 등이 있다.

[0046] "C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬"이라는 용어는 C_1-C_6 알킬 치환체를 가지는 헤테로사이클로알킬기를 말하며, 4-메틸피페리디닐 등이 있다.

[0047] "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 헤테로사이클로알킬 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하며, (1-메틸피페리딘-4-일) 메틸 등이 있다.

[0048] "카르복시"라는 용어는 -C(O)OH기를 말한다.

[0049] "카르복시 C_1-C_6 알킬" 이라는 용어는 카르복시 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하며, 2-카르복시에틸 등이 있다.

[0050] "아실"이라는 용어는 -C(O)R기를 말하며, 여기서, R은 H, "알킬", 좋기로는 "C_1-C_6 알킬", "아릴", "헤테로아릴", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬",

"C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"을 포함하고, 아실의 예로는 아세틸 등이 있다.

[0051] "아실 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 아실 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하며, 2-아세틸에틸 등이 있다.

[0052] "아실 아릴"이라는 용어는 아실 치환체를 가지는 아릴기를 말하며, 2-아세틸페닐 등이 있다.

[0053] "아실옥시"라는 용어는 -OC(O)R기를 말하며, 여기서 R은 H, "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬", 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"을 포함하고, 아실옥시의 예에는 아세틸옥시 등이 있다.

[0054] "아실옥시 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 아실옥시 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하고, 2-(에틸카르보닐옥시)에틸 등이 있다.

[0055] "알콕시"라는 용어는 -O-R기를 말하는 것인데, 여기서 R은 "C_1-C_6 알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬" 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬"을 포함한다. 양호한 알콕시기로는 메톡시, 에톡시, 페녹시 등이 있다.

[0056] "알콕시 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 알콕시 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하는 것인데, 메톡시에틸 등이 있다.

[0057] "알콕시카르보닐"이라는 용어는 -C(O)OR기를 말하는 것인데, 여기서 R은 "C_1-C_6 알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬" 또는 "헤테로알킬"을 포함한다.

[0058] "알콕시카르보닐 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 알콕시카르보닐 치환체를 가지는 알킬기를 말하는데, 2-(벤질옥시카르보닐)에틸 등이 있다.

[0059] "아미노카르보닐"이라는 용어는 -C(O)NRR'기를 말하는데, 여기서 R 및 R'은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, "아릴 C_1-C_6 알킬" 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬"이고, 아미노카르보닐의 예로는 N-페닐카르보닐 등이 있다.

[0060] "아미노카르보닐 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 아미노카르보닐 치환체를 가지는 알킬기를 말하는데, 그 예로는 2-(디메틸아미노카르보닐)에틸, N-에틸 아세트아미딜, N,N-디에틸-아세트아미딜 등이 있다.

[0061] "아실아미노"라는 용어는 -NRC(O)R'기를 말하는 것인데, 여기서 R 및 R'은 독립적으로 H, "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이고, 아실아미노의 예로는 아세틸아미노 등이 있다.

[0062] "아실아미노 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 아실아미노 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하고, 2-(프로피오닐아미노)에틸 등이 있다.

[0063] "유레이도"라는 용어는 -NRC(O)NR'R''기를 말하는데, 여기서, R, R' 및 R''은 독립적으로 H, "C_1-C_6 알킬", "알케닐", "알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "C_1-C_6 아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "사이클로알킬 C_1-C_6 알킬", 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이고, 여기서 R'과 R''은 질소 원자와 함께 결합되어 임의로는 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬 링을 형성할 수 있다.

[0064] "유레이도 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 유레이도 치환체를 가지는 C_1-C_6 알킬기를 말하는데, 2-(N'-메틸유레이도)에틸 등이 있다.

[0065] "카르바메이트"라는 용어는 -NRC(O)OR'기를 말하는데, 여기서 R과 R'은 독립적으로, "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "C_1-C_6 알킬 아릴", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "사이클로알킬 C_1-C_6 알킬", 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이고, 임의로는 R은 수소일 수 있다.

[0066] "아미노"라는 용어는 -NRR'기를 말하는데, 여기서, R과 R'은 독립적으로, H, "C_1-C_6 알킬", "아릴", "헤테로아릴", "C_1-C_6 알킬 아릴", "C_1-C_6 알킬 헤테로아릴", "사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬"이고, 여기서, R과 R'은 질소 원자와 함께 결합하여 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬 링을 형성할 수 있다.

[0067] "아미노 알킬"이라는 용어는 아미노 치환체를 가지는 알킬기를 말하고, 2-(1-피롤리디닐)에틸 등이 있다.

[0068] "암모늄"이라는 용어는 양으로 하전된 $-N^+RR'R''$기를 말하는데, 여기서 R, R', R''은 독립적으로 "C_1-C_6 알킬, "C_1-C_6 알킬 아릴", "C_1-C_6 알킬 헤테로아릴", "사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬"이고, R과 R'은 질소 원자와 함께 서로 결합되어 3 내지 8원의 헤테로사이클로알킬 링을 임의로 형성할 수 있다.

[0069] "암모늄 알킬"이라는 용어는 암모늄 치환체를 가지는 알킬기를 말하는데, 1-에틸피롤리디늄 등이 있다.

[0070] "할로겐"이라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도 원자를 말한다.

[0071] "술포닐옥시"라는 용어는 $-OSO_2-R$기를 말하며, R은 "C_1-C_6 알킬", 할로겐으로 치환된 "C_1-C_6 알킬", 예컨대, $-OSO_2-CF_3$기, "C_2-C_6 알케닐", "알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "사이클로알킬 C_1-C_6 알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬 알킬"로부터 선택된다.

[0072] "술포닐옥시 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 술포닐 옥시 치환체를 가지는 알킬기를 말하는데, 2-(메틸술포닐옥시)에틸 등이 있다.

[0073] "술포닐"이라는 용어는 "$-SO_2-R$"기를 말하는데, 여기서 R은 "아릴", "헤테로아릴", "C_1-C_6 알킬", 할로겐으로 치환된 "C_1-C_6 알킬", 예컨대, $-SO_2-CF_3$기, "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "사이클로알킬 C_1-C_6 알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"로부터 선택된다.

[0074] "술포닐 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 술포닐 치환체를 가지는 알킬기를 말하는데, 2-(메틸술포닐)에틸 등이 있다.

[0075] "술피닐"이라는 용어는 "-S(O)-R"기를 말하는데, 여기서 R은 "알킬", 할로겐으로 치환된 "알킬", 가령, $-SO-CF_3$기, "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬", 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"로부터 선택된다.

[0076] "술피닐 알킬"이라는 용어는 술피닐 치환체를 가지는 알킬기를 말하는데, 2-(메틸술피닐)에틸 등이 있다.

[0077] "술파닐"이라는 용어는 "-S-R"기를 말하는데, 여기서 R에는 H, "C_1-C_6 알킬", 할로겐으로 치환된 "C_1-C_6 알킬", 가령, $-S-CF_3$기, "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "알키닐 헤테로아릴", "사이클로알킬 C_1-C_6 알킬", 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이 포함된다. 양호한 술파닐기에는 메틸술파닐, 에틸술파닐 등이 있다.

[0078] "술파닐 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 술파닐 치환체를 가지는 C_1-C_5-알킬기를 말하는데, 2-(에틸술파닐)에틸 등이 있다.

[0079] "술포닐아미노"라는 용어는 -$NRSO_2$-R'기를 말하는데, 여기서 R과 R'은 독립적으로 "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 C_2-C_6 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬", 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이다.

[0080] "술포닐아미노 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 술포닐아미노 치환체를 가지는 알킬기를 말하는데, 2-(에틸술포닐아미노)에틸 등이 있다.

[0081] "아미노술포닐"이라는 용어는 -SO_2-NRR'기를 말하는데, 여기서 R과 R'은 독립적으로 H, "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 알킬", "헤테로아릴 C_1-C_6 알킬", "아릴 알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐", "아릴 C_2-C_6 알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬", 또는 "헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬"이며, R과 R'은 질소 원자와 함께 서로 결합하여 3-8원 헤테로사이클로알킬 링을 임의로 형성할 수 있다. 아미노술포닐기에는 사이클로헥실아미노술포닐, 피페리디닐술포닐 등이 있다.

[0082] "아미노술포닐 C_1-C_6 알킬"이라는 용어는 아미노술포닐 치환체를 가지는 알킬기를 말하고, 2-(사이클로헥실아미노술포닐)에틸 등이 있다.

[0083] 개별적인 치환체의 정의에 반하지 않는 한, 상기 모든 치환체는 모두 임의 치환될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0084] 개별적인 치환체의 정의에 반하지 않는 한, "치환된"이라는 용어는 "C_1-C_6 알킬", "C_2-C_6 알케닐", "C_2-C_6 알키닐", "C_3-C_8-사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬", "C_1-C_6 알킬 아릴", "C_1-C_6 알킬 헤테로아릴", "C_1-C_6 알킬 사이클로알킬", "C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬", "아미노", "아미노술포닐", "암모늄", "아실 아미노", "아미노 카르보닐", "아릴", "헤테로아릴", "술피닐", "술포닐", "알콕시", "알콕시 카르보닐", "카르바메이트", "술파닐", "할로겐", "트리할로메틸", "시아노", "하이드록시", "머캅토", "니트로" 등으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 내지 5개의 치환체로 치환되는 기를 말한다.

[0085] "약학적으로 허용 가능한 염 또는 복합체"라는 용어는 아래에 구체화되는 화학식 (I)의 염 또는 복합체를 말하는 것이다. 이러한 염의 예로는 화학식 (I)의 화합물과, 알칼리 금속 (나트륨, 칼륨 또는 리튬), 알칼리토금속 (예컨대, 칼슘 또는 마그네슘)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것 등의 금속 양이온의 하이드록사이드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트 등의 유기 또는 무기 염기와의 반응, 또는 화학식 (I)의 화합물과 유기 1차 아민, 2차 아민 또는 3차 알킬 아민과의 반응에 의하여 생성된 염기 첨가 염이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, N-Me-D-글루카민, N,N'-비스(페닐메틸)-1,2-에탄디아민, 트로메타민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸모르폴린, 프로카인, 피페리딘, 피페라진 등에서 유래한 아민염이 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다.

[0086] 무기산 (예컨대, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산 등)으로 형성된 산 첨가염으로부터 형성되는 염과, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 푸마르산, 말레산, 아스코르브산, 벤조산, 타닉 (tannic)산, 팔모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌 술폰산, 나프탈렌 디술폰산 및 폴리갈락투론산 등의 유기산으로 형성된 산 첨가염으로부터 형성되는 염도 본 발명에 포함된다.

[0088] *"약학적으로 활성인 유도체"라는 용어는 수용체에게 투여하였을 때 본 발명에 기재된 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 화합물을 말한다. "간접적으로"라는 용어는 내인성 효소 또는 대사를 통하여 활성 형태의 약물로 전환될 수 있는 프로드럭을 포함한다. 프로드럭은 화학적으로 또는 대사적으로 분해 가능한 기를 가지는 NADPH 옥시다아제 억제 활성을 나타내는 본 발명에 따른 화합물의 유도체이고, 생체내에서 생리학적 조건 하에 약학적으로 활성인 화합물로 전환될 수 있는 화합물이다. 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 토토머도 더 포함한다.

[0089] "심혈관 질환 또는 질병"이라는 용어는 아테롬성 동맥 경화증과, 특히 고혈압, 제1형 또는 제2형 당뇨병의 심혈

관 합병증, 혈관 내막 증식증, 관상 동맥 질환, 대뇌, 관상 또는 동맥 혈관 경련, 내피 부전, 울혈성 심부전을 비롯한 심부전, 말초 동맥 질병, 재협착, 스텐트에 의하여 유발된 외상, 뇌졸중, 허혈성 공격, 장기 이식 후 등의 혈관 합병증, 심근 경색, 고혈압, 아테롬성 동맥경화 플라크의 형성, 혈소판 응집, 협심증, 동맥류, 대동맥 박리, 허혈성 심장 질환, 심장 비대, 폐색전, 심정맥 혈전증을 비롯한 혈전증, 혈류의 회복 또는 장기 이식, 개흉술, 혈관 형성술, 출혈성 쇼크, 심장, 뇌, 간, 신장, 망막 및 장을 비롯한 허혈성 기관의 혈관 형성술 후 산소 전달에 의한 허혈증 후 유발된 외상을 포함하나, 이에 한정되지는 않는 내피 부전과 관련된 질병 또는 질환을 포함한다.

[0090] "호흡기 질환 또는 질병"이라는 용어는, 천식, 기관지염, 알러지성 비염, 성인 호흡기 증후군, 낭포성 섬유증, 폐 바이러스 감염 (인플루엔자), 폐 고혈압, 특발성 폐 섬유증 및 만성 폐색성 폐 질환 (COPD)을 포함한다.

[0091] "알러지성 질환"이라는 용어는 고초열 및 천식을 포함한다.

[0092] "외상성 상해"라는 용어는 다중 외상성 상해를 포함한다.

[0093] "대사에 영향을 미치는 질병 또는 질환"이라는 용어는 비만, 대사 증후군 및 제2형 당뇨병을 포함한다.

[0094] "피부 질병 또는 질환"이라는 용어는 건선, 습진, 피부염, 상처 치유 및 흉터 형성을 포함한다.

[0096] *"뼈 질환"이라는 용어는 골다공증, 오스테오포라시스 (osteoporasis), 골경화증, 치골근막염 및 부갑상선 기능항진증을 포함한다.

[0097] "신경 퇴행성 질병 또는 질환"이라는 용어는 중추 신경계 (CNS) 퇴화 또는 변화가 특징인 질병 또는 상태를 포함하는데, 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 축색 경화증, 간질 및 근디스트로피 등의 뉴런의 수준의 질병을 말한다. 이 용어는 신경 염증 및 탈수초화 상태 또는 백색질뇌병증 (leukoencephalopathies) 및 백색질장애 (leukodystrophies) 등의 질병을 더 포함한다.

[0098] "탈수초화"라는 용어는 액손을 둘러싼 수초의 분해를 포함하는 CNS의 상태 또는 질병을 이르는 말이다. 본 발명의 명세서에 있어서, 탈수초화 질병이라는 용어는 다발성 경화증, 진행 다초점 백색질뇌병증 (PML), 탈수초증, CNS 내부의 자가반응성 백혈구를 포함하는 신경 염증, 울혈성 대사 질환, 비정상적 수초를 가지는 신경병증, 약물 유도성 탈수초화, 방사선 유도성 탈수초화, 유전성 탈수초증, 프리온 유도성 탈수초증, 뇌염 유발성 탈수초증 또는 척수 외상 등의 세포를 탈수초화시키는 과정을 포함하는 증상을 포함하는 것으로 의도된다. 좋기로는, 상기 증상은 다발성 경화증이다.

[0099] "신장 질병 또는 질환"이라는 용어는 당뇨병 신경병증, 신부전, 사구체 신염, 아미노 글리코사이드 및 백금 화합물의 신경 독성 및 과다 활성 방광을 포함한다. 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 용어는 만성 신장 질병 또는 질병을 포함한다.

[0100] "생식기 질환 또는 질병"이라는 용어는 발기 부전, 불임 질환, 전립선 비대증 및 양성 전립선 비대증을 포함한다.

[0101] "눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 또는 질환"이라는 용어는 당뇨병 백내장, 백내장 수술 후 망막 재혼탁화, 망막병증의 당뇨병 형태 및 기타 형태를 포함한다.

[0102] "내이에 영향을 미치는 증상"이라는 용어는 노청 (presbyacusis), 이명, 메니에르 질병 및 기타 균형 문제, 유트리쿨로리티아시스 (utriculolithiasis), 전정성 편두통 (vestibular migraine), 및 소음 유발성 청력 손상 및 약물 유도성 청력 손상 (ototoxicity)을 포함한다.

[0103] "염증성 질환 또는 질병"이라는 용어는 염증성 장 질병, 패혈증, 패혈성 쇼크, 성인 호흡기 증후군, 췌장염, 외상에 의하여 유발되는 쇼크, 기관지 천식, 알러지성 비염, 류마티스성 관절염, 만성 류마티스성 관절염, 아테롬성 동맥 경화증, 대뇌 출혈, 뇌경색, 심부전, 심근 경색, 건선, 낭포성 섬유증, 뇌졸중, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 급성 세기관지염, 만성 세기관지염, 퇴행성 관절염, 통풍, 척수염, 강직성 척추염, 류터 증후군 (Reuter syndrome), 건선 관절염, 척추 관절염, 소아 관절염 또는 소아 강직성 척추염, 반응성 관절염, 감염성 관절염 또는 감염 후 관절염, 임균성 관절염, 매독성 관절염, 라임병, "혈관염 증후군 (angiitis syndrome)"에 의하여 유발된 관절염, 결절성 다발동맥염, 과민성 혈관염, 류제넥 육아용종 (Luegenec granulomatosis), 류마티스성 다발성 근육통, 관절 세포 류마티즘, 칼슘 결정 침착 관절염, 슈도통풍 (pseudogout), 비관절염성 류마티즘, 윤활낭염, 건초염, 상과 염증 (테니스 엘보), 손목 터널 증후군, 반복 사용 (타이핑)에 의한 질환, 관절염의 혼합된 형태, 신경 병증 관절증, 출혈성 관절염, 혈관 자반병, 비대성 골관절증, 다중심망내조직구증, 특

정 질병에 의하여 유발된 관절염, 혈액 침착, 낫세포 질병 및 다른 헤모글로빈 비정상, 과지단백증, 저감마글로불린혈증, 부갑상선기능항진증, 말단비대증, 가족성 지중해열, 베체트병, 전신 홍반성 자가 면역 질병, 다발성 경화증 및 크론병 또는 질병 등 재발성 다연골염, 만성 염증성 장질병 (IBD) 또는 NADPH 옥시다아제를 억제하기 위한 충분한 투여량으로 화학식 (I)에 의하여 표현되는 화합물의 치료 유효량을 포유류에게 투여할 것이 요구되는 관련 질병을 말한다.

[0104] "간 질병 또는 질환"이라는 용어는 간 섬유증, 알콜 유도성 섬유증, 지방변성증, 및 비알콜성 지방간염을 포함한다.

[0105] "관절염"이라는 용어는 류마티스성 관절염, 만성 류마티스성 관절염, 클라미디아 관절염, 만성 흡수성 관절염, 유미 (chylous) 관절염, 장질병에 근거한 관절염, 사상균 관절염, 임질성 관절염, 통풍성 관절염, 혈우병성 관절염, 비대성 관절염, 소아 만성 관절염, 라임 관절염, 새끼 당나귀 관절염, 결절성 관절염, 오크로노틱 (ochronotic) 관절염, 건선 관절염 또는 과다 활성 관절염 또는 NADPH 옥시다아제를 억제하기 위한 충분한 투여량으로 화학식 (I)에 의하여 표현되는 화합물의 치료 유효량을 포유류에게 투여할 것이 요구되는 관련 질병을 말한다.

[0106] "통증"이라는 용어는 염증성 통증과 관련된 통각 과민을 포함한다.

[0107] "암"이라는 용어는 암종 (예컨대, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척색종, 혈액육종, 내피 육종, 림프관 육종, 림프관내피종, 페리오스테오마 (periosteoma), 중피종, 에빙스 종양, 평활근 근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장 암종, 유방암, 난소암, 신장암, 전립선 암종, 편평세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두선암종, 낭선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 담도 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 빌름스 종양, 자궁 경부 암, 오르키온쿠스 (orchioncus), 폐암, 소세포 폐암, 폐 선암종, 방광암 또는 상피암) 또는 NADPH 옥시다아제를 억제하기 위한 충분한 투여량으로 화학식 (I)에 의하여 표현되는 화합물의 치료 유효량을 포유류에게 투여할 것이 요구되는 관련 질병을 말한다.

[0108] "위장관의 질환 또는 질병"이라는 용어는 위장 점막 질환 허혈성 장 질환 관리, 장염/결장염, 암 화학 치료 또는 호중구 감소증을 포함한다.

[0109] "혈관 신생"이라는 용어는 자라는 (sprouting) 혈관 신생, 장중적 (intussusceptive) 혈관 신생, 맥관형성, 동맥 성장 (arteriogenesis) 및 림프혈관 신생을 포함한다. 혈관 신생은 기존의 모세관 또는 후모세관 작은 정맥으로부터 신규 혈관이 생성되는 것을 말하며, 암, 관절염 및 염증 등의 병리학적 증상에서 발생한다. 매우 다양한 조직 또는 조직이 모여 이루어지는 기관은 피부, 근육, 장, 연결 조직, 조인트, 뼈 등의 조직 등 혈관이 혈관 생성 자극을 받으면 자랄 수 있는 곳에서 혈관 신생을 보충할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "혈관 신생 의존성 증상"이라는 용어는 혈관 신생 또는 혈관 형성 과정이 병리학적 증상을 유지하거나 확대시키는 증상을 의미한다. 혈관 생성은 내피 세포 전구체인 혈관 시원 세포로부터 유래되는 신규 혈관의 형성에서 기인한다. 양자의 과정은 신규 혈관 생성을 초래하며, 혈관 신생 의존성 증상이라는 용어의 의미내에 포함된다. 마찬가지로, 본 발명에 사용된 "혈관 신생"이라는 용어는 혈관 형성으로부터 유래되는 것 등과, 기존의 혈관, 모세관 및 작은 정맥의 가지치기 및 뻗음으로부터 유래되는 것 등의 혈관의 신규 형성을 포함시키고자 하는 것이다.

[0110] "혈관 신생 억제"는 신규 혈관 생성의 정도, 양 또는 속도를 감소시키는 데 효과적임을 말한다. 조직에서 내피 세포 증식 또는 이동의 정도, 양 또는 속도를 감소시키는 것을 달성하는 것은 혈관 신생 억제의 구체적인 예이다. 혈관 신생 억제 활성은 암의 치료에 특히 유용한데, 이는 암 성장 과정을 표적화하여, 암 조직의 신규 혈관 생성을 결여시켜, 암 조직이 필요한 영양분을 얻지 못하게 되고, 성장이 느려지고, 더 성장되는 것이 중지되며, 늦추고, 결국에는 종양의 사멸을 초래시키게 되기 때문이다. 더욱이, 전이 형성은 전이성 암 세포가 1차 종양에서 존재하여, 이것이 2차 부위에서 자리잡는 것은 전이의 성장을 지지하기 위하여 신규 혈관 생성을 요할 수 있도록 1차 종양의 혈관 생성을 요구하기 때문에, 혈관 신생 억제 활성은 전이의 형성에 대하여 특히 효과적이고, 이에 따라 암 치료에 특히 유용하다.

[0111] 본 발명에 사용되는 "치료" 및 "치료하는" 등의 용어는 일반적으로 희망하는 약리학적 효과 및 생리학적 효과를 얻는 것을 가리킨다. 상기 효과는 질병, 징후 또는 증상을 예방 또는 부분적으로 예방하는 측면에서 예방적이거나, 그리고/또는 질병, 증상, 징후 또는 질병에 기여하는 부작용의 부분적 또는 완전한 치료의 의미에서 치료적인 것일 수 있다. 본 발명에 사용된 "치료"라는 용어는 포유류, 특히 인간에서 질병의 치료를 포괄하는 것이고, (a) 질병에 노출되었으나 아직 질병에 걸린 것으로 진단받지 않은 개체에서 질병이 발생하는 것을 예방하는 것

과, (b) 질병을 억제하는 것, 즉, 질병의 발병을 중지시키는 것, 또는 질병을 완화시키는 것, 즉, 질병 및/또는 이의 징후 또는 증상의 쇠퇴를 유발시키는 것을 포함한다.

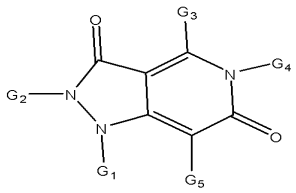
[0112] 본 명세서에 사용된 "개체"라는 용어는 동물을 말한다. 예컨대, 본 발명에 의하여 설명되는 포유류는 인간, 영장류와, 고양이, 양, 돼지, 말 등의 가축이 있다.

[0113] 본 명세서에 사용된 "억제제"라는 용어는 NADPH 옥시다아제의 활성을 완전히 또는 부분적으로 억제하고 그리고/또는 활성 산소 종 (ROS)의 발생을 억제 또는 감소시키는 분자로서 정의된다.

[0114] **본 발명에 따른 화합물**

[0115] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체와, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체를 제공한다.

[0116] [화학식 (I)]



[0117] **(I)**

[0118] 식 중, G_1은 H; 임의 치환된 아실; 임의 치환된 아실 C_1-C_6 알킬; 아미노카르보닐 알킬 (예, 페닐아세트아미드) 등의 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 알킬, 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 알킬, 임의 치환된 페닐 메틸 (예, 페닐 메틸 또는 3-메틸 페닐 메틸 또는 4-플루오로벤질 또는 2-클로로벤질 또는 4-클로로벤질 또는 4-메틸 벤질 또는 4-브로모벤질)과 같은 임의 치환된 페닐 알킬 등의 임의 치환된 아릴 알킬; 및 피리딘-2-일 메틸과 같은 임의 치환된 피리딘 알킬 등의 임의 치환된 헤테로아릴 알킬로부터 선택되고; G_2는 H; 임의 치환된 메틸 (예, 메틸) 등의 임의 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐; 임의 치환된 페닐 (예, 페닐 또는 4-플루오로페닐 또는 4-메톡시페닐 또는 4-니트로페닐 또는 2-클로로페닐 또는 3-클로로페닐 또는 2-메틸 페닐 또는 4-(트리플루오로메틸) 페닐 또는 4-(트리플루오로메톡시) 페닐 또는 2,5-디플루오로페닐 또는 2,5-디클로로페닐 또는 2-메톡시페닐 또는 4-(벤질옥시)페닐 또는 3-벤조니트릴 또는 3-페닐 아세트아미드 또는 2-클로로-4-플루오로페닐 또는 3-클로로-4-플루오로페닐 또는 3,4-디클로로페닐 또는 2,3-디클로로페닐 또는 2-(벤질옥시)페닐) 등의 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 벤질 (예, 벤질) 등의 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 벤조티아졸릴 (예, 1,3-벤조티아졸-2-일) 또는 임의 치환된 피리디닐 (예, 피리딘-2-일 또는 (4-메틸 피페라진-1-일)-술포닐피리딘-2-일) 또는 임의 치환된 티아졸릴 (예 4-페닐-1,3-티아졸-2-일) 또는 임의 치환된 (1,2,4) 트리아졸로(4,3-b)피리다진-6-일 등의 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐 아릴; 임의 치환된 아릴 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 사이클로헥실 (예, 사이클로헥실) 등의 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; G_3은 H; 임의 치환된 아미노; 벤질(메틸)아미노 메틸 등의 임의 치환된 아미노알킬; 임의 치환된 아미노카르보닐; 임의 치환된 알콕시; 임의 치환된 메톡시 메틸 (예, 4-메톡시 메틸)과 같은 임의 치환된 메톡시 C_1-C_6 알킬, 임의 치환된 페녹시 에틸 (예, 3,4-디플루오로페녹시)에틸) 또는 임의 치환된 벤질옥시 메틸 (예, 3-메톡시 벤질)과 같은 임의 치환된 페녹시 C_1-C_6 알킬 등의 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 아실; 메틸, 에틸, 부틸 등의 임의 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐; 임의 치환된 페닐 (예, 페닐 또는 3-클로로페닐 또는 4-클로로페닐 또는 2-클로로페닐 또는 3-디메틸아미노 페닐 또는 3-모르폴린-4-일페닐 또는 2-플루오로페닐) 등의 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된

벤질 (예, 3-메톡시 벤질)과 같은 임의 치환된 페닐 C_1-C_6 알킬 등의 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐 아릴; 임의 치환된 아릴 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 피페리딘 (예, 메틸 피페리딘-1-카르복실산염) 등의 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬 및 임의 치환된 모르폴리닐 C_1-C_6 알킬 (예, 모르폴린-4일메틸) 등의 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; G_4 는 $-NR^2-C(O)-R^1$ 및 $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$로부터 선택되는데; R^1은 H; 임의 치환된 아미노; $-NR^5R^6$; 임의 치환된 알콕시; 임의 치환된 메톡시 (예, 4-플루오로페녹시 메틸) 등의 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; R^2는 H; 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; R^3은 H; 할로겐; 임의 치환된 알콕시; 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; R^4는 H; $-C(O)R^7$; -A-B; $-CHR^8R^9$ 및 $-(CH_2)q-E$로부터 선택되고; R^5 및 R^6은 독립적으로 H; 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 피리딘 C_1-C_6 알킬 (예, 피리딘-2-일-메틸) 등의 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나 또는 $-NR^5R^6$은 함께 임의 치환된 모르폴리닐 (예, 2-모르폴린-4-일) 또는 임의 치환된 피페라지닐 (예, 4-메틸피페라진-1-일 또는 4-벤질피페라진-1일) 등의 임의 치환된 헤테로아릴 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 임의 치환된 링을 형성하고; R^7은 임의 치환된 아미노; 메톡시 등의 임의 치환된 알콕시; 임의 치환된 아미노알킬; 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐; $-NR^5R^6$; 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 피페라진 (예, 4-메틸피페라진-1-일) 등의 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; R^8 및 R^9는 독립적으로 임의 치환된 페닐 (예, 페닐) 등의 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 사이클로헥실 (예, 사이클로헥실) 등의 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 및 임의 치환된 모르폴리닐 (예, 2-

모르폴린-4-일) 등의 임의 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; R^{10}은 H; 하이드록실; 임의 치환된 아미노 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 페닐 (예, 페닐) 등의 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; R^{11} 및 R^{12}는 독립적으로 H; 임의 치환된 아세틸 (예, 아세틸) 등의 임의 치환된 아실; 임의 치환된 메틸 (예, 메틸) 또는 임의 치환된 에틸 (예, 에틸) 등의 임의 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐 ; 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐; 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되거나 또는 $-NR^{11}R^{12}$는 함께 임의 치환된 헤테로아릴 및 임의 치환된 모르폴리닐 (예, 2-모르폴린-4-일), 임의 치환된 피롤리디닐 (예, 6-피롤리딘-1일), 임의 치환된 피페라지닐 (예, 4-메틸피페라진-1-일) 등의 임의 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 임의 치환된 링을 형성하고; R^{13}은 임의 치환된 페닐 (예, 페닐) 등의 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 및 임의 치환된 피페라진 (예, 4-메틸 피페라진) 또는 임의 치환된 모르폴리닐 (예, 6-모르폴린-4-일) 등의 임의 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 독립적으로 H 및 임의 치환된 메틸 (예, 메틸) 또는 임의 치환된 에틸 (예, 에틸) 등의 임의 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; R^{17}은 임의 치환된 메틸 (예, 메틸) 등의 임의 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐; 임의 치환된 페닐 (예, 4-플루오로페닐) 등의 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬; 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; A는 임의 치환된 페닐 (예, 페닐, 메톡시 페닐) 등의 임의 치환된 아릴 및 임의 치환된 피리딘 (예, 피리딘-2-일) 등의 임의 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; B는 $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$ 및 $-(CH_2)p-R^{13}$로부터 선택되고; E는 임의 치환된 사이클로헥실 (예, 사이클로헥실) 등의 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 프로피닐 (예, 3-페닐프로프-2-인-1-일) 등의 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐; $-NR^{14}R^{15}$; $-(CH_2)_r-OR^{15}$ 및 $-NR^{16}C(O)-R^{17}$로부터 선택되고; m, n, p 및 q 는 0 내지 5로부터 선택된 정수이고; r은 3 내지 5 로부터 선택된 정수이고; G_5는 H; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐; 임의 치환된 아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 아릴; 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 헤테로아릴; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐 아릴; 임의 치환된 아릴 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_2-C_6 알케닐 헤테로아릴; 임의 치환된 헤테로아릴 C_2-C_6 알케닐; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 헤테로사이클로알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 C_3-C_8-사이클로알킬; 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬 C_1-C_6 알킬; 임의 치환된 C_1-C_6 알킬 헤테로사이클로알킬 및 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0119] 다른 실시 상태에 있어서, 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체는 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온, 5-(3,3-디페닐프로필)-4-메틸-2-페닐- (RN 1010935-27-9)이 아니다.

[0120] 다른 실시 상태에 있어서, 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체는 1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온, 5-(3,3-디페닐프로필)-4-메틸-2-페닐- (RN 1010935-27-9) 또는 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-

3,6(2H,5H)-디온, 5-사이클로프로필-4-메틸-2-(4-니트로페닐)- (RN 1010882-92-4)이 아니다.

[0121] **조성물**

[0122] 본 발명은 조성물로서 약제 또는 치료제를 제공하고, 또한 의학적 질환, 특히 NADPH 옥시다아제에 의하여 매개되는 질환, 가령, 심혈관 질환 또는 질병, 호흡기 질환 또는 질병, 대사에 영향을 미치는 질병 또는 질환, 피부 질환, 뼈 질환, 신경 염증 질환, 신경 퇴행성 질환, 신장 질병, 생식기 질환, 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 또는 질환, 내이에 영향을 미치는 증상, 염증성 질환 또는 질병, 간 질병, 통증, 암, 혈관 신생, 혈관 신생 의존성 증상 및/또는 위장관의 질병 또는 질환을 앓고 있는 환자, 특히 포유류 환자, 가장 좋기로는 인간 환자의 치료 방법을 제공한다.

[0123] 본 발명의 약학 조성물은 본 명세서에 기재되어 있는 것과 같은 임의의 형태의 1종 이상의 피라졸로 피리딘 유도체를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 명반, 안정화제, 항미생물제, 완충제, 착색제, 향료, 애쥬번트 등의 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가 성분을 더 포함할 수 있다.

[0124] 본 발명의 화합물은 통상적으로 사용되는 애쥬번트, 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 약학 조성물 형태 또는 단위 투여량 형태로 배치될 수 있고, 이러한 형태는 정제 또는 충진된 캡슐 등의 고체이거나, 또는 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르 등의 액체, 또는 이들로 채워진 캡슐 (이는 모두 경구용이다), 또는 비경구용 (피하를 포함) 주사용 멸균 액체 형태일 수 있다. 이러한 약학 조성물 및 이의 단위 투여형은 추가의 활성 화합물 또는 성분을 함유하거나, 함유하지 않으면서, 통상의 비율로 성분들을 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여형은 사용될 목적하는 1일 투여량 범위에 적합한 활성 성분의 적당한 유효량을 함유할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 좋기로는 주사 가능하다.

[0125] 본 발명의 조성물은 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀젼, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 한정되지 않는 액체 제형일 수 있다. 경구 투여에 적합한 액체 형태는 완충제, 현탁제 및 분산화제, 색소 및 향료 등의 적당한 비수성 비히클 또는 수성 비히클을 포함할 수 있다. 이 조성물은 사용 전에 물 또는 다른 적당한 비히클로 재구성하기 위한 건조 제품으로서 제형될 수도 있다. 이러한 액체 조제물은 현탁제, 에멀전화제, 비수성 비히클 및 보존제를 포함하나, 이에 한정되지 않는 첨가제를 함유할 수 있다. 현탁제는 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/슈가 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 및 수소화 식용 지방을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 에멀젼화제는 레시틴, 소르비탄 모노올리에이트 및 아카시아를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 비수성 비히클은 식용 오일, 아몬드 오일, 분획화 코코넛 오일, 오일성 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알콜을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보존제는 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 및 소르브산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 기타 물질 및 가공 기술 등은 다음 문헌 [Part 5 *of Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Edition, 2005, University of the Sciences in Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins*]을 참조하면 된다. 상기 문헌은 본 발명에 참조로서 포함된다.

[0126] 본 발명의 고체 조성물은 통상의 방식으로 제형된 정제 또는 로젠지 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구 투여에 적합한 정제 및 캡슐은 결합제, 충진제, 윤활제, 붕해제 및 습윤제를 포함하나, 이에 한정되지는 않는 통상의 부형제를 함유할 수 있다. 결합제는 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸스, 점액질 녹말 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 충진제는 락토스, 슈가, 미세결정질 셀룰로스, 옥수수 녹말, 칼슘 포스페이트 및 소르비톨을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 및 실리카를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 붕해제는 감자 녹말 및 소듐 녹말 글리콜레이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 습윤제는 소듐 라우릴 술페이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 정제는 이 기술 분야에 잘 알려져 있는 방법에 따라 코팅될 수 있다.

[0127] 주사 가능한 조성물은 보통 주사용 멸균 식염수 또는 인산 완충 식염수 또는 이 기술 분야에 알려져 있는 주사용 담체에 기반한다.

[0128] 본 발명의 조성물은 좌약으로 제형될 수도 있는데, 이러한 좌약은 코코아 버터 또는 글리세리드를 포함하나 이에 한정되지는 않는 좌약 기재를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 흡입용 제형물일 수도 있는데, 이러한 것으로는 분말 형태로 투여될 수 있거나, 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄 등의 프로펠런트를 사용한 에어로졸 형태로 투여될 수 있는 용액, 현탁액 또는 에멀젼이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물은, 크림, 연고, 로션, 페이스트, 약제가 든 플라스터, 팻치 또는 멤브레인을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아닌 수성 또는 비수성 비히클을 포함하는 경피용 제형물로 제형될 수도 있다.

[0129] 본 발명의 조성물은 주사 또는 연속 주입을 포함하나, 이에 한정되지 않는 방법의 비경구 투여용으로 제형될 수

도 있다. 주사용 제형은 현탁액, 용액 또는 오일 비히클 또는 수성 비히클 중의 에멀젼 형태일 수 있고, 또한 현탁제, 안정화제 및 분산제를 포함하나, 이에 한정되지 않는 제형용 제제를 함유할 수 있다. 이 조성물은 멸균수, 발열 인자 무함유수를 포함하나, 이에 한정되지 않는 적합한 비히클로 재구성하기 위한 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0130] 본 발명의 조성물은 이식 또는 근육내 주사를 통하여 투여될 수 있는 데포 (depot) 제제로 제형될 수도 있다. 이 조성물은 적당한 중합체 물질 또는 소수성 물질 (예컨대, 허용 가능한 오일 중의 에멀젼으로서), 이온 교환 수지, 또는 거의 용해되지 않는 유도체 (예컨대, 거의 용해되지 않는 염으로서)와 함께 제형될 수도 있다.

[0131] 본 발명의 조성물은 리포좀 제제로서 제형될 수도 있다. 리포좀 제제는 해당 세포 또는 각질층 (*stratum corneum*)을 침투할 수 있고, 세포막과 융합되어, 리포좀 내의 내용물을 세포내로 전달하는 리포좀을 포함할 수 있다. 다른 적당한 제형물은 니오좀 (niosome)을 사용할 수 있다. 니오좀은 리포좀과 유사한 지질 비히클인데, 그 막은 대부분 비이온성 지질로 구성되어 있고, 이의 일부 형태는 각질층을 통과하여 화합물을 수송하기에 적합한 것을 말한다.

[0132] 본 발명의 화합물은 서방형 또는 서방 약물 전달 시스템의 형태로 투여될 수도 있다. 서방 약물 전달에 대한 사항은 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*]에 기재된 물질에서 찾아볼 수 있다.

[0133] **투여 방식**

[0134] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 설하, 경피, 직장내, 점액내, 국소적으로, 흡입을 통하여, 볼 또는 코 투여, 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지는 않는 임의의 방식으로 투여될 수 있다. 비경구 투여에는 정맥내, 동맥내, 복막내, 피하내, 근육내, 흉선내, 및 관절내 투여가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물은 조성물을 서서히 방출시키는 이식물의 형태, 또는 서서히 주입되는 정맥 주사 형태로 투여될 수 있다. 양호한 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체는 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0135] 본 발명은 다음 실시예에 의하여 더욱 자세히 설명되며, 이것이 본 발명을 어떠한 방식으로든 한정하는 것은 아니다.

[0136] 단일 투여량 또는 여러회 투여량으로서 개체에게 투여되는 투여량은 약동학적 특성, 환자의 컨디션 및 특징 (성별, 연령, 체중, 건강 상태, 크기), 징후의 위중도, 현재 받고 있는 치료법, 치료법의 빈도 및 목적하는 효과 등의 여러 가지 인자에 따라 달라진다.

[0137] **조합체**

[0138] 본 발명의 한 가지 실시 상태에 따르면, 본 발명에 따른 화합물과 이들의 약학 제형물은 단독으로, 또는 고형암에 대한 통상의 화학 치료에 사용되는 물질 및 전이의 수립을 조절하기 위한 물질 및 호르몬 치료에 사용되는 물질 또는 프로그램된 세포 사멸을 촉발함에 의하여 작용하는 임의의 다른 물질 등의 암 치료에 유용한 보조제와 함께 사용될 수 있는데, 이러한 보조제는 예컨대 메토트렉제이트 (Abitrexate®), 플루오로우라실 (Adrucil®), 하이드록시우레아 (Hydrea®), 및 머캅토퓨린 (Purinethol®) 등의 사전에 DNA 분자 빌딩 블록의 합성을 중지하는 카테고리로부터, 예컨대, 시스플라틴 (Platinol®), 및 항생제 다우노루비신 (Cerubidine®), 독소루비신 (Adriamycin®) 및 에토포사이드 (VePesid®) 등의 세포의 핵에서 DNA에 직접적으로 피해를 입히는 약물의 카테고리로부터, 예컨대, 빈블라스틴 (Velban®), 빈크리스틴 (Oncovin®) 및 파클리탁셀 (Taxol®) 등의 체세포 분열 방추사의 합성 또는 분해에 영향을 주는 약물의 카테고리로부터 선택될 수도 있다.

[0139] 본 발명의 다른 실시 상태에 따르면, 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학 제형물은 사이토카인 수용체쇄의 유전자 전달 및 수용체 표적화 사이토톡신 투여 등의 세포 표면 단백질을 표적화하는 약제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0140] 본 발명의 다른 실시 상태에 따르면, 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학 제형물은 방사선 치료와 함께 투여될 수 있다.

[0141] 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학 제형물의 투여를 포함하는데, 여기서 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학 제형물은 암 치료에 유용한 보조제 또는 다른 치료법을 사용하기 전에, 이와 동시에 또는 순차적으로 (예컨대, 다중 약물 치료법) 치료 유효량으로 투여된다. 상기 보조제와 함께 동시에 투여되는 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학 제형물은 동일한 조성물 또는 상이한 조성물로 투여될 수 있고, 동일한 투여 경

로 또는 상이한 투여 경로로 투여될 수도 있다.

[0142] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물 및 방법은 암 치료에 사용할 것이 예상되는데, 여기서, 본 발명에 따른 화합물의 투여는 통상적으로 화학 치료, 호르몬 치료 또는 방사선 치료 도중에 또는 후에 수행된다.

[0143] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물 및 방법은 암 치료에 사용할 것이 예상되는데, 여기서 본 발명에 따른 화합물의 투여는 통상적으로 화학 치료, 호르몬 치료 또는 방사선 치료 후에 수행되고, 이러한 치료 후에, 암 조직은 암 조직에 혈액 공급 및 영양분의 공급에 의하여 회복하기 위한 혈관 신생을 유도함으로써 독성 공격에 반응하게 될 것이다.

[0144] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 화합물의 투여는 전이를 예방하기 위하여 고형암을 제거하는 수술 후에 수행한다.

[0145] **환자**

[0146] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 심혈관 질환 또는 질병을 앓고 있는 환자이다.

[0147] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 호흡기 질환 또는 질병을 앓고 있는 환자이다.

[0148] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 대사에 영향을 미치는 질환 또는 질병을 앓고 있는 환자이다.

[0149] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 피부 질병을 앓고 있는 환자이다.

[0150] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 뼈 질환을 앓고 있는 환자이다.

[0151] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 신경 염증 질환 및/또는 신경 퇴행성 질환을 앓고 있는 환자이다.

[0152] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 신장 질병을 앓고 있는 환자이다.

[0153] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 생식기 질환을 앓고 있는 환자이다.

[0154] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 또는 질환 및/또는 내이에 영향을 미치는 증상을 앓고 있는 환자이다.

[0155] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 염증성 질환 또는 질병을 앓고 있는 환자이다.

[0156] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 간 질환을 앓고 있는 환자이다.

[0157] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 염증성 통증 등의 통증을 앓고 있는 환자이다.

[0158] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 암을 앓고 있는 환자이다.

[0159] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 혈관 신생 증상 또는 혈관 신생 의존성 증상을 앓고 있는 환자이다.

[0160] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 알러지성 질환을 앓고 있는 환자이다.

[0161] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 외상성 상해를 앓고 있는 환자이다.

[0162] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 폐혈성, 출혈성 및 과민성 쇼크를 앓고 있는 환자이다.

[0163] 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명에 따른 환자는 위장관 질병 또는 질환을 앓고 있는 환자이다.

[0164] **본 발명에 따른 용도**

[0165] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체뿐만 아니라 의약으로서 사용하기 위한 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 활성인 유도체를 제공한다.

[0166] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_1이 H인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0167] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_1이 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬 및 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0168] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_1이 임의 치환된 C_1-C_6 알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체

를 제공한다.

[0169] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_1이 임의 치환된 아실인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0170] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_1이 임의 치환된 아실 C_1-C_6 알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0171] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_2가 임의 치환된 아릴 및 임의 치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0172] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_2가 임의 치환된 C_1-C_6 알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0173] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_2가 임의 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬 및 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0174] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 C_1-C_6 알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0175] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 아미노인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0176] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 아미노알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0178] *또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 아미노카르보닐인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0179] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 아실인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0180] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 알콕시인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0181] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0182] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 아릴인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0183] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 헤테로아릴인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0184] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_3이 임의 치환된 헤테로사이클로알킬 및 C_2-C_6 사이클로알킬로부터 선택되는 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0185] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-NR^2-C(O)-R^1$ 이고, R^1 및 R^2 가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0186] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-NR^2-C(O)-R^1$이고, R^1이 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬이고; R^2가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0187] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$이고; R^3, R^4, m 및 n이 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0188] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$ 이고; m이 0이고; n, R^3 및 R^4가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0189] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$ 이고; n이 1이고; m, R^3 및 R^4가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0190] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$ 이고; n이 2이고; m, R^3 및 R^4가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0191] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$ 이고; n이 3이고; m, R^3 및 R^4가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0192] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_4가 $-(CHR^3)_m-(CH_2)_n-R^4$ 이고; R^4가 H이고; m, n, 및 R^3가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0193] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-C(O)R^7$ 이고; R^7 이 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0194] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-C(O)R^7$이고; R^7이 임의 치환된 헤테로사이클로알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0195] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-C(O)R^7$이고; R^7이 $-NR^5R^6$ 이고; R^6 및 R^7이 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0196] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-C(O)R^7$이고; R^7이 $-NR^5R^6$이며; R^5가 H이고; R^6이 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0197] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-C(O)R^7$ 이고; R^7이 $-NR^5R^6$이며; R^6이 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬 및 아릴 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고; R^5가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0198] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-C(O)R^7$이고; R^7이 $-NR^5R^6$이며; R^5가 H이고; R^6이 임의 치환된 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬 및 아릴 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0199] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; A 및 B가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0200] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; A가 임의 치환된 아릴이고; B가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0201] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; A가 임의 치환된 페닐이고; B가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0202] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; A가 임의 치환된 헤테로아릴이고; B가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0203] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; A가 임의 치환된 피리딘이고; B가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0204] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-NR^{11}R^{12}$이고; R^{12} 및 A가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0205] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-NR^{11}R^{12}$이고; R^{11}이 H이고; R^{12} 및 A가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0206] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-NR^{11}R^{12}$이고; R^{12}가 임의 치환된 아실이고; R^{11} 및 A가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0207] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-NR^{11}R^{12}$이고; $-NR^{11}R^{12}$는 함께 임의 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고; A가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0208] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-(CH_2)p-R^{13}$이며; R^{13}이 임의 치환된 헤테로사이클로알킬이고; A 및 p가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0209] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-(CH_2)p-R^{13}$이며; p가 1이고; A 및 R^{13}이 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0210] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-(CH_2)p-R^{13}$이며; p가 0이고; A 및 R^{13}이 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0211] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-OR^{10}$이고; R^{10}이 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0212] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-OR^{10}$이고; R^{10}이 하이드록실이고; A가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0213] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 -A-B이고; B가 $-OR^{10}$이고; R^{10}은 임의 치환된 아릴 및 임의 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; A가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0214] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-CHR^8R^9$이고; R^8 및 R^9는 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0215] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-CHR^8R^9$이고; R^8이 임의 치환된 아릴이고; R^9가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0216] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-CHR^8R^9$이고; R^8이 임의 치환된 페닐이고; R^9가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0217] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-CHR^8R^9$이고; R^9가 임의 치환된 헤테로사이클로알킬이며; R^8은 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0218] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-CHR^8R^9$이고; R^8이 임의 치환된 페닐이며; R^9는 임의 치환된 헤테로사이클로알킬인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0219] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E 및 q는 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0220] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; q가 1이며; E는 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0221] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E가 임의 치환된 C_3-C_8-사이클로알킬이며; q가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0222] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E가 임의 치환된 C_2-C_6 알키닐이며; q가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0223] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E는 $-NR^{14}R^{15}$이며, R^{14}, R^{15} 및 q는 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0224] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E가 $-NR^{14}R^{15}$이며; R^{14} 및 R^{15}는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬이고; q가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0225] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E는 $-(CH_2)_r-OR^{15}$이며; R^{15} 및 r은 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0226] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E는 $-(CH_2)_r-OR^{15}$이며; R^{15}는 선택적으로는 C_1-C_6 알킬이고; r은 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0227] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E는 $-(CH_2)_r-OR^{15}$이고, r이 3이고; R^{15}가 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0228] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E는 $-NR^{16}C(O)-R^{17}$이며, q, R^{16} 및 R^{17}은 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0229] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 R^4가 $-(CH_2)q-E$이고; E가 $-NR^{16}C(O)-R^{17}$이며; R^{17}이 임의 치환된 알콕시 C_1-C_6 알킬이고; q 및 R^{16}은 상세한 설명에 정의되어 있는 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0230] 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 G_5는 H인 본 발명에 따른 피라졸로 피리딘 유도체를 제공한다.

[0231] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체 [여기서 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 명세서에서 정의된 바와 같다], 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체의 심혈관 질환, 호흡기 질환, 대사 질환, 피부 질환, 뼈 질환, 신경 염증 및/또는 신경 퇴행성 질환, 신장 질병, 생식기 질환, 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 및/또는 내이에 영향을 미치는 증상, 염증성 질환, 간 질병, 통증, 암, 알러지성 질환, 외상성 상해, 패혈성, 출혈성 및 과민성 쇼크, 위장관 질환, 혈관 신생, 혈관 신생 의존성 증상 및 그외 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)와 관련된 질병 및 질환으로부터 선택되는 질병 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0232] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 심혈관 질환, 호흡기 질환, 대사 질환, 피부 질환, 뼈 질환, 신경 염증 및/또는 신경 퇴행성 질환, 신장 질병, 생식기 질환, 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질병 및/또는 내이에 영향을 미치는 증상, 염증성 질환, 간 질병, 통증, 암, 알러지성 질환, 외상성 상해, 패혈성, 출혈성 및 과민성 쇼크, 위장관 질환, 혈관 신생, 혈관 신생 의존성 증상 및 그외 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)와 관련된 질병 및 질환으로부터 선택되는 질병 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체 [여기서 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 명세서에서 정의된 바와 같다], 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 약학적으로 활성인 유도체를 제공한다.

[0234] *본 발명의 화합물은 다음 군으로부터 선택되는 것들을 포함한다.

[0235] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0236] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]벤질}-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0237] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-페닐에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0238] 2-(2-클로로페닐)-5-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0239] 2-(2-클로로페닐)-5-[2-(4-히드록시페닐)에틸]-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0240] 2-(2-클로로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0241] 5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0242] 2-(2-클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0243] 2-(2-플루오로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0244] 4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0245] 4,5-디메틸-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0246] 2-(3-클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0247] N-[2-(2-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-2-(4-플루오로페녹시)아세트아미드;

[0248] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0249] 2-(2-클로로페닐)-5-(4-메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0250] 5-(3-에톡시프로필)-2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0251] 2-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0252] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0253] 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0254] 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0255] 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0256] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0257] 3-(4,5-디메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)벤조니트릴;

[0258] 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온

[0259] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0260] 2-(2-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0261] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0262] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0263] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0264] 2-[2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0265] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0266] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0267] 4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-2-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0268] 3-[5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]벤조니트릴;

[0269] 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0270] 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0271] 2-[4-(벤질옥시)페닐]-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0272] 3-{4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}벤조니트릴;

[0273] 2-(2-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0274] 2-[2-(2-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0275] 2-[2-(3-시아노페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0276] 2-[2-(3-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0277] 2-(2-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0278] 2,4-디메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0279] 2-(2-클로로페닐)-5-[3-(디에틸아미노)프로필]-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0280] 2-(2-클로로페닐)-5-(사이클로헥실메틸)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0281] 2-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0282] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0283] 2-(2-클로로페닐)-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온

[0284] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐프로필)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0285] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페닐프로프-2-인-1-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0286] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0287] 2-(3-클로로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0288] 4,5-디메틸-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)술포닐]피리딘-2-일}-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0289] 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐프로필)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0290] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0291] 2-(2,5-디클로로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0292] 2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0293] 2-[2-(벤질옥시)페닐]-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0294] 2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0295] N-{2-[2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]에틸}아세트아미드;

[0296] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(메톡시메틸)-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0297] 2-(2-클로로페닐)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0298] 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0299] 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0300] 2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0301] 5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0302] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페닐프로프-2-인-1-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0303] N-{3-[5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-2-일]페닐}아세트아미드;

[0304] 2-벤질-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0305] 2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0306] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0307] 3-[5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-2-일]벤조니트릴;

[0308] 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0310] *2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0311] 메틸 [2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]아세테이트;

[0312] N-{3-[2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]페닐}아세트아미드;

[0313] 2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0314] N-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]페닐}아세트아미드;

[0315] 5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0316] 2,4-디메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0317] 2,4-디메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온; 및

[0318] N-{3-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]페닐}아세트아미드.

[0319] 본 발명의 화합물은 특히 다음 군으로부터 선택된 것을 더 포함한다:

[0320] 2-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-(3-메톡시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0321] 2-(2,4-디메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0322] 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0323] 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0324] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0325] 5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0326] 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0327] 2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0328] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)벤질]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0329] N-(3-{[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

[0330] 5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0331] N-(3-{[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

[0332] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0333] 3-{4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}벤조니트릴;

[0334] N-{2-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]에틸}-4-플루오로벤즈아미드;

[0335] N-{2-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-5-일]에틸}-4-플루오로벤즈아미드;

[0336] 2-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0337] N-(2-{2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일}에틸)-4-플루오로벤즈아미드;

[0338] 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0339] N-(3-{4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}페닐)아세트아미드;

[0340] 2-(4-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0341] 2-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0342] 2-[4-부틸-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0343] 2-[2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0344] 2-[2,4-비스(3-클로로페닐)-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0345] 4-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0346] 2-[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0347] N-(3-{[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

[0348] 2,4-비스(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0349] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0350] 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0351] 4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0352] N-{3-[4-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-2-일]페닐}아세트아미드;

[0353] 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[3-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0354] 2-[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드;

[0355] 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0356] 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0357] 4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0358] 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0359] 4-(4-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0360] 4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0361] N-(3-{[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드;

[0362] 4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[3-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0363] 4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0364] N-{2-[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-일]에틸}아세트아미드;

[0365] 4-(4-클로로페닐)-5-[3-(디메틸아미노)벤질]-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

[0366] 4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[(6-피롤리딘-1-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0367] 2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0368] 2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0369] 2-(2-클로로페닐)-4-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0370] 2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0371] 2-(2-클로로페닐)-4-[3-(디메틸아미노)페닐]-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0372] 2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(3-모르폴린-4-일페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온;

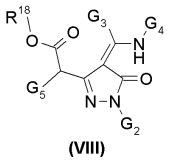
[0373] 2-(2-클로로페닐)-4-[1-(3,4-디플루오로페녹시)에틸]-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온;

[0374] 4-[1-(벤질옥시)에틸]-2-(2-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온; 및

[0375] 4-[3-(디메틸아미노)페닐]-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온.

[0376] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (VIII)의 중간체를 제공한다.

[0377] [화학식 (VIII)]



(VIII)

[0378]

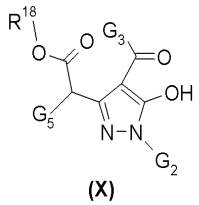
[0379] 상기 식 중, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 본 명세서에 정의된 바와 같고, R^{18}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸 등의 C_1-C_6 알킬이다.

[0380] 추가 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (VIII)의 중간체를 제공하는데, 이 중간체는 다음 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0381] 메틸 [(4E)-1-(2-클로로페닐)-4-(1-{[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]아미노}에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트; 및 메틸 [(4E)-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(2-메톡시-1-{[2-(모르폴린-4-일 메틸) 벤질]아미노}에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트.

[0382] 다른 실시 상태에서는, 발명은 화학식 (X)의 중간체를 제공하며,

[0383] [화학식 (X)]



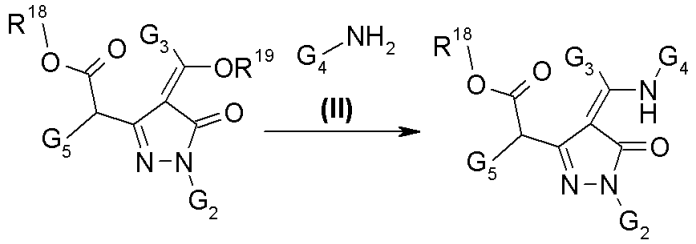
(X)

[0384]

[0385] 상기 식 중, G_2, G_3 및 G_5는 본 명세서에 정의된 바와 같고, R^{18}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸 등의 C_1-C_6 알킬이다.

[0386] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (X)의 화합물을 제공하는데, 여기서 중간체는 메틸 [1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-히드록시-4-(메톡시아세틸)-1H-피라졸-3-일] 아세테이트이다.

[0387] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (II)의 아민과 함께 화학식 (VII)의 중간체 제조 방법을 제공한다.

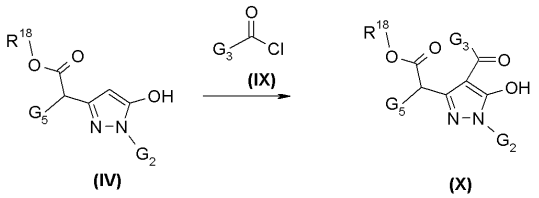


(VII) (II) (VIII)

[0388]

[0389] 상기 식 중, G_2, G_3, G_4, G_5는 본 명세서에 정의된 바와 같고, R^{18} 및 R^{19}는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸 등의 C_1-C_6 알킬이다.

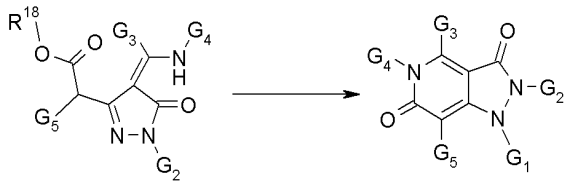
[0390] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (IX)의 아실 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 (X)에 따른 중간체의 제조 방법을 제공한다.



[0391]

[0392] 상기 식 중, G_2, G_3, G_5는 본 명세서에 정의된 바와 같고, R^{18}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸 등의 C_1-C_6 알킬이다.

[0393] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 염기의 존재하에, 화학식 (VIII)의 화합물을 사이클화하는 단계를 포함하는, 화학식 (I)에 따른 화합물의 제조 방법을 제공한다.



[0394]

[0395] 상기 식 중, G_1은 H이고; G_2, G_3, G_4 및 G_5는 본 명세서에 정의된 바와 같고, R^{18}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸 등의 C_1-C_6 알킬이다.

[0396] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 심혈관 질환, 호흡기 질환, 대사 질환, 피부 질환, 뼈 질환, 신경 염증 및/또는 신경 퇴행성 질환, 신장 질병, 생식기 질환, 눈 및/또는 망막에 영향을 미치는 질환 및/또는 내이에 영향을 미치는 증상, 염증성 질환, 간 질환, 통증, 암, 알러지성 질환, 외상성 상해, 패혈성, 출혈성 및 과민성 쇼크, 위장관 질환, 혈관 신생, 혈관 신생 의존성 증상 및 그 외 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 옥시다아제 (NADPH 옥시다아제)와 관련된 질병 및 질환으로부터 선택되는 질병 또는 증상을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 화학식 (I)에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0397] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 혈관 신생 억제가 필요한 환자에서 혈관 신생을 억제하는 방법을 제공하는데, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 화합물의 혈관 신생 억제량을 투여하는 것을 포함한다.

[0398] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 종양 혈관 신생 억제에 의하여 종양의 신규 혈관 생성을 억제하는 방법을 제공한다. 유사하게, 본 발명은 혈관 신생 억제 방법을 실시함으로써 종양 성장을 억제하기 위한 방법을 제공한다.

[0399] 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물 및 방법은 종양, 고형 종양, 전이, 암, 흑색종, 피부암, 유방암, 혈관종 또는 맥관섬유종 등을 앓고 있는 환자에서 종양 조직의 치료에 사용할 것이 예상되는데, 여기서 억제하여야 할 혈관 신생은 종양 조직의 혈관 신생이 존재하는 종양 조직 혈관 신생이다. 본 발명의 화합물 및 방법에 의하여 치료 가능한 통상의 고형 종양 조직은 피부, 흑색종, 폐, 췌장, 유방, 결장, 후두, 난소, 전립선, 결장, 두부, 경부, 정소, 림프종, 골수, 뼈, 육종, 신장, 땀샘 등의 조직의 종양이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 치료될 암의 다른 예로는 교아세포종이 있다.

[0400] 다른 특정 실시 상태에 있어서, 본 발명의 화합물 및 방법은 염증이 생긴 조직의 치료에 사용될 것이 예상되는데, 억제되어야 할 혈관 신생은 염증이 생긴 조직의 신규 혈관 생성이 존재하는 염증이 생긴 조직 혈관 신생이다. 이 경우에, 본 발명에 따른 화합물 및 방법은 만성 관절 류마티즘에 걸린 환자 등의 관절염 조직에서, 면역 또는 비 면역 염증성 조직에서, 건선 조직 등에서, 혈관 신생을 억제하는 것이 고려된다.

[0401] 실시 상태에 있어서, 본 발명은 조직의 혈관 신생을 억제한다. 조직에서 혈관 신생의 정도와, 이에 따라 본 발

명의 방법에 의하여 달성 가능한 억제의 정도는 전술한 바와 같은 여러 가지 방법에 의하여 평가될 수 있다.

[0402] 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 1종 이상의 피라졸로 피리딘 유도체와 이의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물을 제공한다.

[0403] 본 발명의 화합물은 프로그램 ACD/Name (product version 10.01)에서 사용되는 IUPAC 표준에 따라 명명되었다.

[0404] 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (I)에 따른 화합물, 이의 토토머, 이의 기하 이성질체, 에난티오머, 부분입체이성질체 및 라세미체 형태 등의 이의 광학 활성 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 발명에 예시된 유도체는 다음의 방법 및 식을 사용하여 쉽게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 통상의 또는 양호한 실험 조건 (예컨대, 반응 온도, 시간, 시약의 몰수, 용매 등)이 주어진 경우에, 다른 실험 조건은 별도로 언급하지 않아도 사용할 수 있다는 것을 잘 알 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 시약 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 이러한 조건은 보통의 최적화 절차를 사용하여 이 업계의 숙련자가 결정할 수 있다.

[0405] 본 발명에 인용된 모든 참조 문헌은 그들 모두가 본 발명에 참조로서 포함되는 것이다. 본 발명은 본 발명에 기재된 특정 실시 상태로 그 범위를 한정하고자 하는 것이 아니고, 본 발명의 개별적인 구체적인 실시 상태를 나타내고자 하는 것이며, 균등한 방법 및 구성 성분을 본 발명에 포함시키고자 하는 것이다. 결국, 본 발명에 개시되고 설명된 것 외에, 본 발명의 다양한 변형도 전술한 발명의 상세한 설명 및 첨부된 도면의 기재를 바탕으로 이 기술 분야의 숙련자에게는 명백한 것이다. 이러한 변형도 역시 첨부되는 특허청구범위의 범위 내에 속하는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0406] 이하, 실시예를 사용하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 하는데, 이 실시예는 본 발명을 설명하려고 제시한 것이고, 한정하려는 것이 아니다.

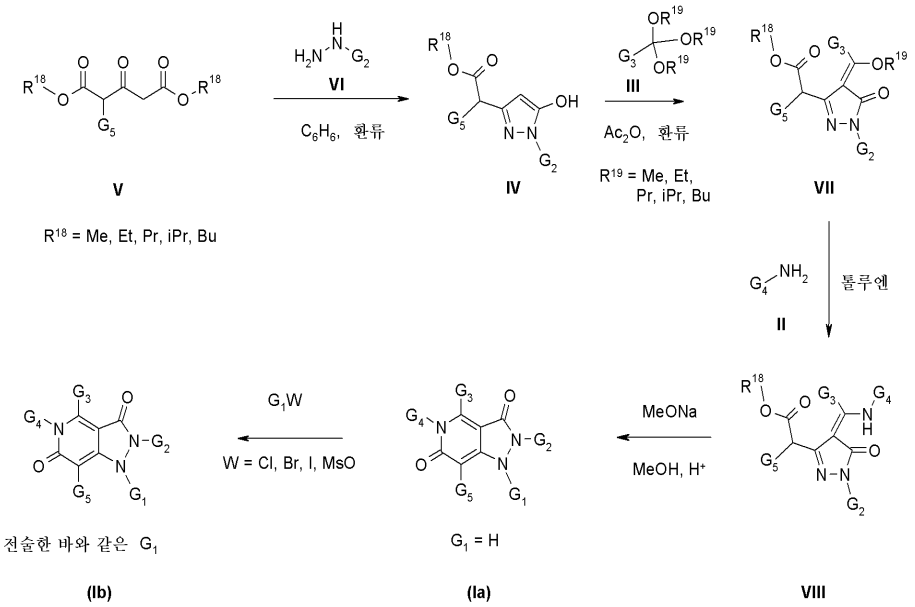
[0407] **본 발명의 화합물 합성:**

[0408] 화학식 (I)에 따른 신규 유도체는 다음의 일반식 및 방법을 사용하여 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 통상의 또는 양호한 실험 조건 (예컨대, 반응 온도, 시간, 시약의 몰수, 용매 등)이 주어진 경우에, 다른 실험 조건도 역시 별도로 언급하지 않아도 사용할 수 있다는 것을 잘 알 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 시약 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 이러한 조건은 보통의 최적화 절차를 사용하여 이 업계의 숙련자가 결정할 수 있다.

[0409] 화학식 (I)의 화합물을 생성하기 위한 일반 합성 절차는 아래 반응식 1에 개괄된다.

[0410] [반응식 1]

Scheme 1

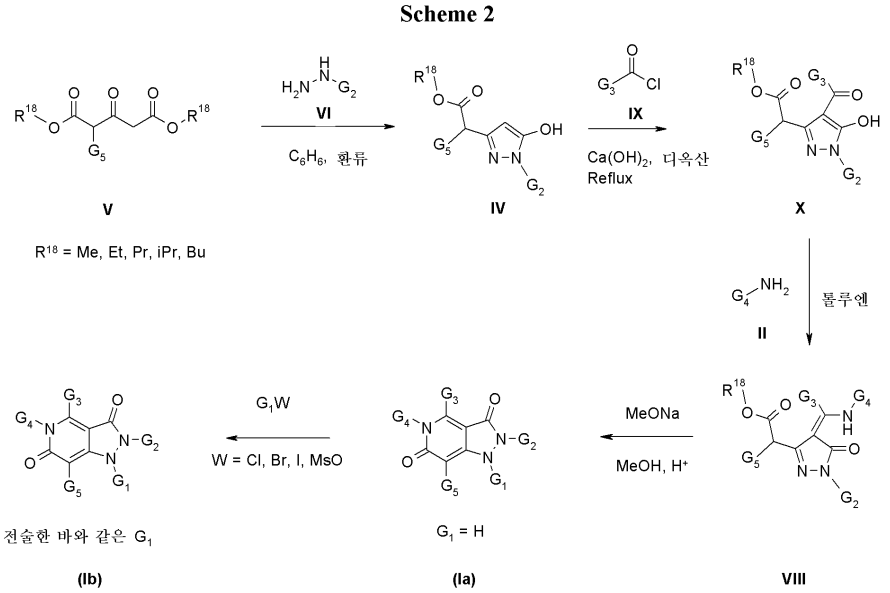


[0411]

[0412] 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체 [여기서, 치환체 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 전술한 바와 같다]는 상기 반응식 1에 개괄된 합성 프로토콜에 따라, 주문 제작한 또는 시판되는 화학식 (VI)에 따른 치환된 히드라진 유도체, 화학식 (V)에 따른 아세톤 디카르복실레이트 유도체, 화학식 (II)에 따른 1차 아민 유도체 및 화학식 (III)에 따른 트리알킬 오르쏘 에스테르 유도체로부터 4단계 또는 5단계로 제조될 수 있다. 더욱 구체적인 방법에 있어서, 중성 조건 및 벤젠, 톨루엔 또는 다른 비반응성 용매와 같은 적당한 용매 중에서, 환류 조건하에, 화학식 (VI)에 따른 히드라진 유도체[여기서, G_2는 전술한 바와 같다]를 화학식 (VI)에 따른 화합물의 고유 반응성에 따른 시간 동안, 화학식 (V)에 따른 아세톤 디카르복실레이트 유도체[여기서, G_5 및 R^{18}은 전술한 바와 같다]와 반응시켜서, 화학식 (IV)에 따른 해당 4-치환된 2-하이드록실 피라졸 유도체를 생성시킨다. 아세트산 및 환류 조건 하에, 화학식 (IV)에 따른 중간체 화합물을 화학식 (III)에 따른 트리알킬 오르쏘 에스테르 유도체와 더 반응시켜서 [여기서, G_3 및 R^{19}는 전술한 바와 같다], 화학식 (VII)의 중간체를 형성시킨다. 톨루엔 또는 벤젠 등의 용매 중에 환류 조건 하에서, 화학식 (VII)의 중간체 화합물을 화학식 (II)에 따른 1차 아민 유도체 [여기서, G_4는 전술한 바와 같다]로 더 처리하여, 화학식 (VIII)의 중간체 화합물을 생성시킨다. 화학식 (Ia)에 따른 피라졸 유도체, 즉, 화학식 (I)의 유도체 [여기서, G_1은 H이다]는 좋기로는, 소듐 메탄올레이트, 소듐 이소프로판올레이트 등의 염기의 존재 중에 양성자 용매 중에서, 반응식 1에 제시된 바와 같이 이 업계의 숙련자에게 공지된 표준 환류 조건을 사용하여, 화학식 (VIII)의 중간체 화합물의 실릴화 후에 분리된다.

[0413] 이 반응은 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 기타의 비반응성 용매 등의 용매 중에서, 실온에서, 화학식 (VIII)의 화합물의 고유 반응성에 따른 시간 동안 수행될 수 있지만, 보통 상기 반응식 1에 제시된 이 기술 분야의 숙련자에게 공지된 표준 조건을 사용하여, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 요구한다. 다음 단계에서, 예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란 등의 적당한 용매 중에서의 염기로서 적당한 염기, 가령, 트리에틸아민, 소듐 하이드라이드 또는 포타슘 카르보네이트 등의 적당한 염기의 존재 하에, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 사용하여 화학식 (Ia)의 피라졸로 피리딘 유도체를 알킬 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드 또는 메실레이트 등의 알킬화제로 처리하였다 [여기서, G_1은 전술한 바와 같다]. 또는 별법으로서, 적당한 용매, 예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄 중의 적당한 염기, 예컨대, 트리에틸아민, 소듐 아세테이트의 존재하에, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 사용하여 화학식 (Ia)의 피라졸로 피리딘 유도체를 커플링 시약의 존재하에 무수물, 아실 클로라이드, 또는 카르복실산으로 처리하였다 [여기서, G_1은 전술한 바와 같다]. 이 절차에 따라, 반응식 1에 제시된 이 기술 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있는 표준 조건을 사용하여, 화학식 (Ib)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체가 분리되었다.

[0414] [반응식 2]



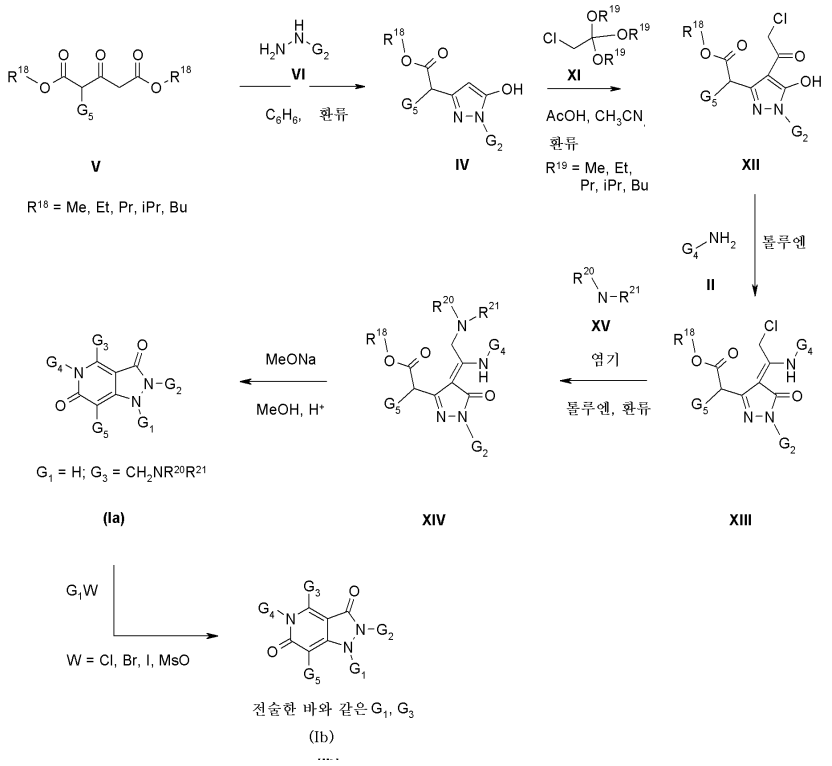
[0415]

[0416] 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체 [여기서, 치환체 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 전술한 바와 같다]는 상기 반응식 2에 개괄된 합성 프로토콜에 따라, 주문 제작한 또는 시판되는 치환된 화학식 (VI)에 따른 히드라진 유도체, 화학식 (V)에 따른 아세톤 디카르복실레이트 유도체, 화학식 (II)에 따른 1차 아민 유도체 및 화학식 (IX)에 따른 아실 클로라이드 유도체로부터 4단계 내지 5단계로 제조될 수 있다. 더욱 구체적인 방법에 있어서, 중성 조건 및 벤젠, 톨루엔 또는 다른 비반응성 용매와 같은 적당한 용매 중에서, 환류 조건하에, 화학식 (VI)에 따른 히드라진 유도체[여기서, G_2는 전술한 바와 같다]를 화학식 (VI)에 따른 화합물의 고유 반응성에 따른 시간 동안, 화학식 (V)에 따른 아세톤 디카르복실레이트 유도체[여기서, G_5 및 R^{18}은 전술한 바와 같다]와 반응시켜서, 화학식 (IV)에 따른 해당 4-치환된 2-하이드록실 피라졸 유도체를 생성시킨다. 칼슘 하이드록사이드 및 환류 조건 하에, 화학식 (IV)에 따른 중간체 화합물을 화학식 (IX)에 따른 아실 클로라이드 유도체와 더 반응시켜서 [여기서, G_3은 전술한 바와 같다], 화학식 (X)의 중간체를 형성시킨다. 톨루엔 또는 벤젠 등의 용매 중에 환류 조건 하에서, 화학식 (X)의 중간체 화합물을 화학식 (II)에 따른 1차 아민 유도체 [여기서, G_4는 전술한 바와 같다]로 더 처리하여, 화학식 (VIII)의 중간체 화합물을 생성시킨다. 화학식 (Ia)에 따른 피라졸 유도체, 즉, 화학식 (I)의 유도체 [여기서, G_1은 H이다]는 종기로는, 소듐 메탄올레이트, 소듐 이소프로판올레이트 등의 염기의 존재 중에 양성자 용매 중에서, 반응식 2에 제시된 바와 같이 이 업계의 숙련자에게 공지된 표준 환류 조건을 사용하여, 화학식 (VIII)의 중간체 화합물의 실릴화 후에 분리된다.

[0417] 다음 단계에서, 예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란 등의 적당한 용매 중에서의 염기로서 적당한 염기, 가령, 트리에틸아민, 소듐 하이드라이드 또는 포타슘 카르보네이트 등의 적당한 염기의 존재하에, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 사용하여 화학식 (Ia)의 피라졸로 피리딘 유도체를 알킬 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드 또는 메실레이트 등의 알킬화제로 처리하였다 [여기서, G_1은 전술한 바와 같다]. 또는 별법으로서, 적당한 용매, 예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄 중의 적당한 염기, 예컨대, 트리에틸아민, 소듐 아세테이트의 존재하에, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 사용하여 화학식 (Ia)의 피라졸로 피리딘 유도체를 커플링 시약의 존재하에 무수물, 아실 클로라이드, 또는 카르복실산으로 처리하였다 [여기서, G_1은 전술한 바와 같다]. 이 절차에 따라, 반응식 2에 제시된 이 기술 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있는 표준 조건을 사용하여, 화학식 (Ib)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체가 분리되었다.

[0418] [반응식 3]

Scheme 3



[0419]

[0420] 화학식 (I)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체 [여기서, 치환체 G_1, G_2, G_3, G_4 및 G_5는 전술한 바와 같다]는 상기 반응식 3에 개괄된 합성 프로토콜에 따라, 주문 제작한 또는 시판되는 치환된 화학식 (VI)에 따른 히드라진 유도체, 화학식 (V)에 따른 아세톤 디카르복실레이트 유도체, 화학식 (II)에 따른 1차 아민 유도체 및 화학식 (XI)에 따른 트리알킬 오르쏘 에스테르 유도체 및 화학식 (XV)에 따른 2차 아민 유도체로부터 5단계 내지 6단계로 제조될 수 있다. 더욱 구체적인 방법에 있어서, 중성 조건 및 벤젠, 톨루엔 또는 다른 비반응성 용매와 같은 적당한 용매 중에서, 환류 조건하에, 화학식 (VI)에 따른 히드라진 유도체[여기서, G_2는 전술한 바와 같다]를 화학식 (VI)에 따른 화합물의 고유 반응성에 따른 시간 동안, 화학식 (V)에 따른 아세톤 디카르복실레이트 유도체[여기서, G_5 및 R^{18}은 전술한 바와 같다]와 반응시켜서, 화학식 (IV)에 따른 해당 4-치환된 2-하이드록실 피라졸 유도체를 생성시킨다. 아세트산 및 환류 조건 하에, 화학식 (IV)에 따른 중간체 화합물을 화학식 (XI)에 따른 트리알킬 오르쏘 에스테르 유도체와 더 반응시켜서 [여기서, R^{19}는 전술한 바와 같다], 화학식 (XII)의 중간체를 형성시킨다. 톨루엔 또는 벤젠 등의 용매 중에 실온에서, 화학식 (XII)의 중간체 화합물을 화학식 (II)에 따른 1차 아민 유도체 [여기서, G_4는 전술한 바와 같다]로 더 처리하여, 화학식 (XIII)의 중간체 화합물을 생성시킨다. 톨루엔 또는 벤젠 등의 용매 중에서, 실온에서 화학식 (XIII)의 중간체 화합물을 화학식 (XV)에 따른 2차 아민 유도체로 더 처리하여 [여기서, G_3은 전술한 바와 같다], 화학식 (XIV)의 중간체 화합물을 생성시킨다. 화학식 (Ia)에 따른 피라졸로 유도체, 즉, 화학식 (I)의 유도체 [여기서, G_1은 H이다]는 좋기로는, 소듐 메탄올레이트, 소듐 이소프로판올레이트 등의 염기의 존재 중에 양성자 용매 중에서, 반응식 3에 제시된 바와 같이 이 업계의 숙련자에게 공지된 표준 환류 조건을 사용하여, 화학식 (XIV)의 중간체 화합물의 실릴화 후에 분리된다.

[0421] 이 반응은 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 기타의 비반응성 용매 등의 용매 중에서, 실온에서, 화학식 (XIV)의 화합물의 고유 반응성에 따른 시간 동안 수행될 수 있지만, 보통 상기 반응식 3에 제시된 이 기술 분야의 숙련자에게 공지된 표준 조건을 사용하여, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 요구한다. 다음 단계에서, 예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란 등의 적당한 용매 중에서의 염기로서 적당한 염기, 가령, 트리에틸아민, 소듐 하이드라이드 또는 포타슘 카르보네이트 등의 적당한 염기의 존재 하에, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 사용하여 화학식 (Ia)의 피라졸로 피리딘 유도체를 알킬 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드 또는 메실레이트 등의 알킬화제로 처리하였다 [여기서, G_1은 전술한 바와 같다]. 또는 별법으로서, 적당한 용

매, 예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄 중의 적당한 염기, 예컨대, 트리에틸아민, 소듐 아세테이트의 존재하에, 기존의 가열법 또는 전자렌지법을 사용하여 화학식 (Ia)의 피라졸로 피리딘 유도체를 커플링 시약의 존재하에 무수물, 아실 클로라이드, 또는 카르복실산으로 처리하였다 [여기서, G_1은 전술한 바와 같다]. 이 절차에 따라, 반응식 3에 제시된 이 기술 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있는 표준 조건을 사용하여, 화학식 (Ib)에 따른 피라졸로 피리딘 유도체가 분리되었다.

[0422] **다음 약자는 아래와 같은 정의를 각각 나타낸다:**

[0423] **Å** (옹스트롱), **Ac_2O** (아세트산 무수물), **eq.** (당량), **min** (분), **h** (시간), **g** (그램), **MHz** (메가헤르쯔), **mL** (밀리리터), **mm** (밀리미터), **mmol** (밀리몰; millimole), **mM** (밀리몰; millimolar), **ng** (나노그램), **nm** (나노미터), **rt** (실온), **BLM** (블레오마이신), **BSA** (소 혈청 알부민), **DCF** (2,7-디클로로디하이드로플루오레신), **DCM** (디클로로메탄), **DIPEA** (디-이소프로필 에틸아민), **DMSO** (디메틸 술폭사이드), **DMF** (N,N-디메틸포름아미드), **DAPI** (4,6 디아미디노-2-페닐인돌), **DPI** (디페닐-인도늄), **cHex** (사이클로헥산), **EDTA** (에틸렌디아민테트라아세트산), **EGF** (내피 성장 인자), **EtOAc** (에틸 아세테이트), **FC** (실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피), **HBSS** (행크스 완충 염 용액), **HPLC** (고성능 액체 크로마토그래피), **H_2DCF-DA** (2',7'-디클로로디하이드로플루오레신 디아세테이트), **MEM** (2-메톡시에톡시메틸), **MS** (질량 분광기), **NADPH** (니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 디포스페이트 환원형), **NBT** (니트로블루 테트라졸륨), **NMR** (핵 자기 공명), **PBS** (포스페이트 완충 식염수), **PetEther** (석유 에테르), **TEA** (트리에틸 아민), **TFA** (트리플루오로아세트산), **TGF-β** (종양 성장 인자 베타), **THF** (테트라하이드로퓨란), **tBuOK** (포타슘 tert-부톡사이드), **ROS** (반응성 산소 종), **SOD** (슈퍼옥사이드 디스뮤타아제), **SPA** (섬광 근접 측정법), **TLC** (박막 크로마토그래피), **UV** (자외선).

[0424] 전술한 일반 합성 방법이 화학식 (I)에 따른 화합물 및/또는 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위한 필요한 중간체를 생성시키는데 적용할 수 없는 경우, 이 기술 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 적당한 제조법을 사용하여야 한다. 일반적으로, 화학식 (I)의 개별 화합물에 대한 합성 경로는 각 분자의 구체적인 치환체에 따라 달라지게 되고, 필요한 중간체의 사용 가능성에 따라 달라지며, 다시 한번 말하지만, 이러한 인자들은 이 기술 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 모든 보호 및 탈보호법에 대해서는 다음 문헌 [*Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005* and *Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4th Edition 2006.*]을 참조할 것.

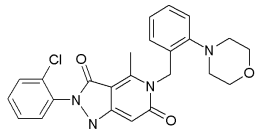
[0425] 본 발명의 화합물은 적당한 용매의 증발로부터 결정화함으로써 용매 분자와 결합하여 분리될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 첨가염은 염기 중심 (basic center)를 함유하는데, 이러한 염은 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 예컨대, 자유 염기 용액은 적당한 용액 중에 또는 순수 (neat) 용액 중에서 적당한 산으로 처리할 수 있고, 생성된 염은 반응 용매의 진공 하에 여과 또는 증발시킴으로써 분리시킨다. 약학적으로 허용 가능한 염기 첨가 염은 화학식 (I)의 화합물의 용액을 적당한 염기로 처리함으로써 유사한 방식으로 얻을 수 있다. 양자의 염 타입 모두 이온 교환 수지법을 사용하여 형성되거나 상호 교환될 수 있다.

[0426] 이하에는 본 발명을 실시예를 통하여 설명하는데, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 간주되어서는 아니된다.

[0427] 아래 실시예에 제공된 HPLC, NMR 및 MS 데이터는 다음과 같이 얻었다. HPLC: 컬럼 Waters Symmetry C8 50 x 4.6 mm, 조건: MeCN/H_2O, 5 내지 100% (8분), 최대 플롯 230-400 nm; 최대 스펙트럼: PE-SCIEX API 150 EX (APCI 및 ESI), LC/MS 스펙트럼: Waters ZMD (ES); ^{1}H-NMR: Bruker DPX-300MHz.

[0428] 제조 HPLC 정제는 컬럼 Prep Nova-Pak® HR C186 ㎛ 60Å, 40x30 mm (최대 100 mg) 또는 XTerra® Prep MS C8, 10 ㎛, 50x300 mm (최대 1g)이 장착된 HPLC Waters Prep LC 4000 System으로 수행하였다. MeCN/H_2O 0.09% TFA의 구배, 254 nm 및 220 nm에서 UV 검출; 유속 20 mL/min (최대 50 mg)으로 모든 정제를 수행하였다. TLC 분석은 Merck Precoated 60 F_{254} 플레이트 상에서 수행한다. 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 사이클로헥산/EtOAc 또는 DCM/MeOH 혼합물을 용리액으로서 사용하여 SiO_2 지지체 상에서 수행한다.

[0429] **실시예 1: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (1)의 (화합물 Ia, 반응식 1) 형성**

[0430] 

[0431] **a) 메틸 [1-(2-클로로페닐)-5-히드록시-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식** (IV)의 화합물, 반응식 1).

[0432] 무수 톨루엔 (50 ml) 중의 2-클로로페닐히드라진 (1.82 g, 10.16 mmol, 1 당량)의 현탁액에 디이소프로필에틸아민 (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 당량) 및 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트 (1.77 g, 10.16 mmol, 1 당량)를 연속적으로 가하였다. 생성된 혼합물을 딘-스탁 장치 (일부 습윤 톨루엔을 증류시키도록 함)를 이용하여 130 내지 140℃에서 가열하였다. 2 시간후, 히드라존 중간체가 깨끗하게 형성되었다. 이어서, 디이소프로필에틸아민 (2.1 ml, 12.19 mmol, 1.2 당량)을 더 가하고, 생성된 혼합물을 딘-스탁 시스템을 이용하여 140℃에서 46시간 가열하였다. 조질 혼합물을 톨루엔으로 세척함으로써 대부분의 나머지 히드라존을 제거시킬 수 있다. 생성된 갈색 오일을 SiO_2 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 순수 메틸 [1-(2-클로로페닐)-5-히드록시-1H-피라졸-3-일]아세테이트 1.65 g을 황색 고체로 얻었다. 수율 61%. MS(ESI^+): 267.8; MS(ESI^-): 265.6.

[0433] **b) 메틸 [(4E)-1-(2-클로로페닐)-4-(1-에톡시에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드**로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식 (VII) 의 화합물, 반응식 1).

[0434] 상기 단계에서 생성된 메틸 [1-(2-클로로페닐)-5-히드록시-1H-피라졸-3-일] 아세테이트 (화학식 (IV)의 화합물, 1.00 g), 빙초산 (21 ㎕, 0.1 당량) 및 1,1,1-트리에톡시에탄 (2.00 ml)의 혼합물을 60℃에서 1 시간 15 분 가열하였다. 생성된 적색 용액을 진공 하에 농축시켜, 적색 시럽을 얻었는데, 이를 사이클로헥산으로 세척한 후, 진공 하에 건조시켰다. 생성물이 비교적 불안정하였으므로, 메틸 [(4E)-1-(2-클로로페닐)-4-(1-에톡시에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트의 추가적 정제는 수행하지 않았다 (1.26 g, 정량 수율). MS(ESI^+): 336.8; MS(ESI^-): 334.6.

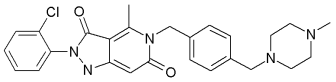
[0435] **c) 메틸 [(4E)-1-(2-클로로페닐)-4-(1-{[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]아미노}** 에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식 (VIII) 의 화합물, 반응식 1).

[0436] 상기 단계에서 생성된 메틸 [(4E)-1-(2-클로로페닐)-4-(1-에톡시에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식 (VII)의 화합물, 1.26 g) 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민 (0.344 mg)의 혼합물을 톨루엔 (25 mL)중에서 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔사를 최소량의 CH_2Cl_2에 용해시키고, 200 mL의 사이클로헥산 교반 용액에 적가하여 갈색 침전물을 형성시켰고, 이를 여과하였다. 이 침전물은 순수 메틸 [(4E)-1-(2-클로로페닐)-4-(1-{[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]아미노}에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (1.59 g)인 것으로 증명되었다. 수율 88 %. MS(ESI^+): 497.9; MS(ESI^-): 495.7.

[0437] **d) 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]** 피리딘 -3,6(2H,5H)-디온 (화학식 (Ia) 의 화합물, 반응식 1)

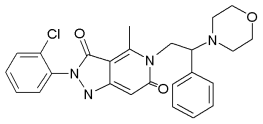
[0438] 소듐 (0.082 g, 3,57 mmol, 1 당량)을 *i*-PrOH (75 ml)에 용해시킴으로써 얻어진 *i*-PrONa의 이소프로판올 용액을 메틸 [(4E)-1-(2-클로로페닐)-4-(1-{[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]아미노}에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식 (VIII)의 화합물 (1.59 g, 3,2 mmol, 1 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1 시간 환류시키고, 이어서 냉각시키고, 0.56 ml의 20 % HCl 수용액을 첨가함으로써 pH 7로 중화시켰다. 50 ml의 *i*-PrOH를 진공 하에 제거하고, 25 ml의 H_2O를 가한 후, 플라스크를 밤새 냉장고에 두었다. 형성된 백색 침전물을 여과하였으며, 물로 세척하고 (2x5 ml), 그 후 사이클로헥산으로 세척하고 진공 하에 건조하였다. 순수 생성물 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 0.93 g을 얻었다. 수율 80 %. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 2.67 (s, 3H), 3.00 (t, *J* 4.1 Hz, 4H), 3.91 (t, *J* 4.1 Hz, 4H), 5.56 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H). MS(ESI^+): 452.3; MS(ESI^-): 450.4.

[0439] **실시예 2: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-{4-[(4-메틸피페라진-1-일) 메틸]벤**질}-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (2)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0440] 

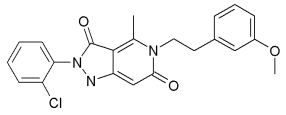
[0441] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(2)를** 30% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI^+): 479.1; MS(ESI^-): 477.2.

[0442] **실시예 3: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-페닐 에틸)-1H-피**라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (3)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0443] 

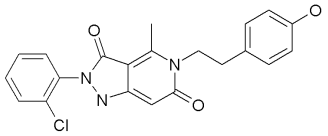
[0444] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-모르폴린-4-일-2-페닐에탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(3)을** 37% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 466.5; MS(ESI^-): 464.2.

[0445] **실시예 4: 2-(2-클로로페닐)-5-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (4)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0446] 

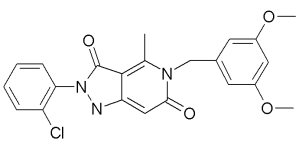
[0447] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-(3-메톡시페닐)에탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(4)를** 38% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 410.9; MS(ESI^-): 408.8.

[0448] **실시예 5: 2-(2-클로로페닐)-5-[2-(4-히드록시페닐)에틸]-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (5)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0449] 

[0450] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 4-(2-아미노에틸)페놀로부터 출발하여 표제 화합물 **(5)를** 39% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 396.5; MS(ESI^-): 394.8.

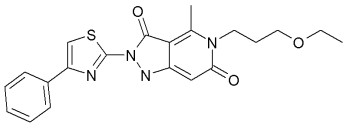
[0451] **실시예 6: 2-(2-클로로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-**c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (6)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0452] 

[0453] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3,5-디메톡시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(6)을** 34% 수율의 황색 고체로 분리하

였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 426.9; MS(ESI$^-$): 424.8.

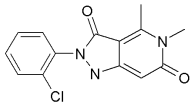
[0454] **실시예 7: 5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라**졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (7)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0455]

[0456] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-히드라지노-4-페닐-1,3-티아졸, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(7)을** 37% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 411.5; MS(ESI$^-$): 409.2.

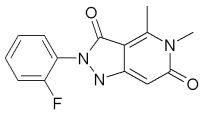
[0457] **실시예 8: 2-(2-클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘**-3,6(2H,5H)-디온 (8)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0458]

[0459] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(8)을** 34% 수율의 흰색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 96% 순도). MS(ESI$^+$): 290.5; MS(ESI$^-$): 288.2.

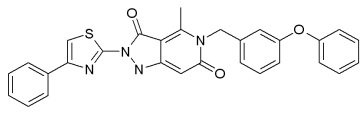
[0460] **실시예 9: 2-(2-플루오로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-**3,6(2H,5H)-디온 (9)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0461]

[0462] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(9)를** 41% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 274.8; MS(ESI$^-$): 272.6.

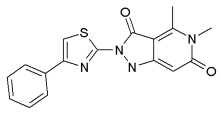
[0463] **실시예 10: 4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (10)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0464]

[0465] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-히드라지노-4-페닐-1,3-티아졸, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(10)을** 49% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 507.7; MS(ESI$^-$): 505.6.

[0466] **실시예 11: 4,5-디메틸-2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리**딘-3,6(2H,5H)-디온 (11)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

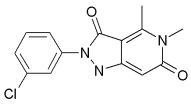


[0467]

[0468] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-히드라지노-4-페닐-1,3-티아졸, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(11)을** 38% 수율의 황색 고체로 분리하였다

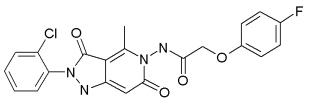
(HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 339.4; MS(ESI$^-$): 337.8.

[0469] **실시예 12: 2-(3-클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-**3,6(2H,5H)-디온 (12)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0470] 

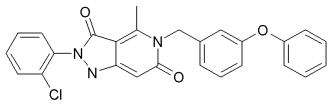
[0471] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(12)를** 30% 수율의 흰색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 290.8; MS(ESI$^-$): 288.7.

[0472] **실시예 13: N-[2-(2-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라 히드로-**5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-2-(4-플루오로페녹시)아세트아미드 (13)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0473] 

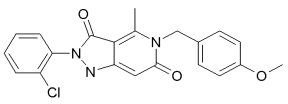
[0474] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-(4-플루오로페녹시)아세토히드라지드로부터 출발하여 표제 화합물 **(13)을** 32% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 443.8; MS(ESI$^-$): 441.7.

[0475] **실시예 14: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]**피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (14)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0476] 

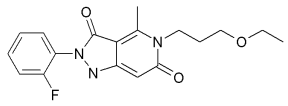
[0477] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(14)를** 30% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 460.9; MS(ESI$^-$): 458.8.

[0478] **실시예 15: 2-(2-클로로페닐)-5-(4-메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]**피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (15)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0479] 

[0480] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(4-메톡시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(15)를** 30% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 396.8; MS(ESI$^-$): 394.7.

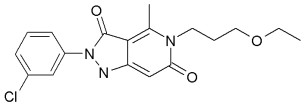
[0481] **실시예 16: 5-(3-에톡시프로필)-2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로**[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (16)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0482] 

[0483] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(16)을** 47% 수율의 흰색 고체로 분리하였다

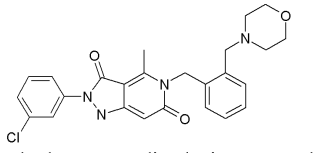
(HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 346.5; MS(ESI$^-$): 344.3.

[0484] **실시예 17: 2-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-**c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (17)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0485] 

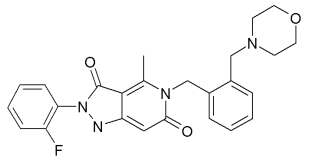
[0486] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(17)을** 39% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 362.8; MS(ESI$^-$): 360.9.

[0487] **실시예 18: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피**라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (18)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0488] 

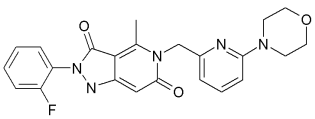
[0489] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(18)을** 33% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 466.6; MS(ESI$^-$): 464.6.

[0490] **실시예 19: 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-**피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (19)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0491] 

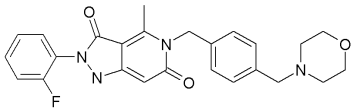
[0492] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(19)를** 33% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 449.5; MS(ESI$^-$): 447.7.

[0493] **실시예 20: 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메**틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (20)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0494] 

[0495] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(20)을** 37% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 95% 순도). MS(ESI$^+$): 436.5; MS(ESI$^-$): 434.6.

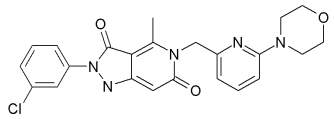
[0496] **실시예 21: 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-**피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (21)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0497]

[0498] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(21)을** 28% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI^+): 449.6; MS(ESI^-): 447.5.

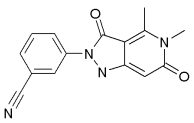
[0499] **실시예 22: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메**틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (22)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0500]

[0501] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(22)를** 47% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 452.9; MS(ESI^-): 450.8.

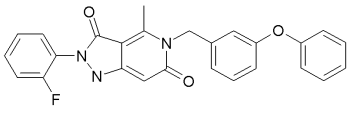
[0502] **실시예 23: 3-(4,5-디메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로** [4,3-c]피리딘-2-일)벤조니트릴 (23)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0503]

[0504] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-히드라지노벤조니트릴, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(23)을** 54% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 281.4; MS(ESI^-): 279.2.

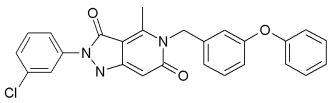
[0505] **실시예 24: 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-**c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (24)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0506]

[0507] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(24)를** 59% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 442.5; MS(ESI^-): 440.2.

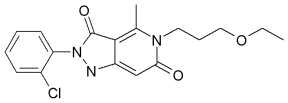
[0508] **실시예 25: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]**피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (25)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0509]

[0510] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(25)를** 52% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI^+): 458.7; MS(ESI^-): 456.5.

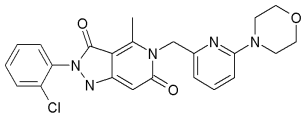
[0511] **실시예 26: 2-(2-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-**c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (26)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0512]

[0513] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(26)을** 45% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 96% 순도). MS(ESI^+): 362.4; MS(ESI^-): 360.4.

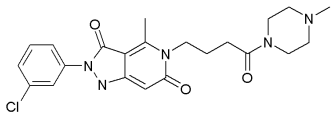
[0514] **실시예 27: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메**틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (27)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0515]

[0516] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(27)을** 40% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 96% 순도). MS(ESI^+): 452.3; MS(ESI^-): 451.4.

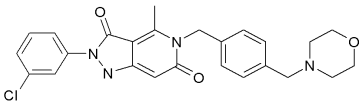
[0517] **실시예 28: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부**틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (28)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0518]

[0519] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부탄-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(28)을** 50% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 95% 순도). MS(ESI^+): 444.8; MS(ESI^-): 441.7.

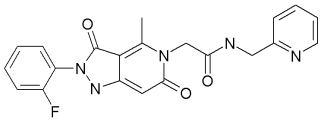
[0520] **실시예 29: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피**라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (29)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0521]

[0522] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(29)를** 56% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 466.8; MS(ESI^-): 464.6.

[0523] **실시예 30: 2-[2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라 히드**로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드 (30)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

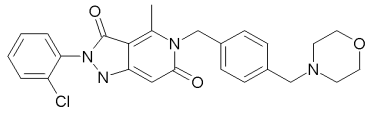


[0524]

[0525] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(피리딘-2-일메틸)글리신아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(30)을** 43% 수율의 황색 고체로 분

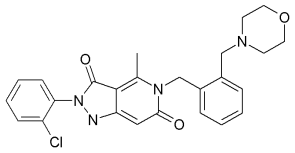
리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 408.4; MS(ESI$^-$): 406.5.

[0526] **실시예 31: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피**라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (31)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0527] 

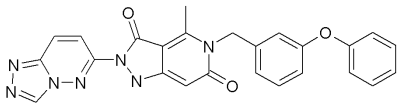
[0528] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(31)을** 23% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 466.0; MS(ESI$^-$): 464.1.

[0529] **실시예 32: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피**라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (32)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0530] 

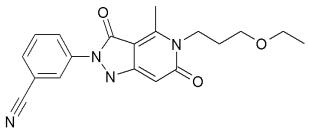
[0531] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(32)를** 56% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 465.2; MS(ESI$^-$): 463.0.

[0532] **실시예 33: 4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-2-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b] 피리다진-**6-일-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (4)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0533] 

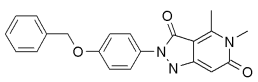
[0534] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 6-히드라지노[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(33)을** 45% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 466.4; MS(ESI$^-$): 464.3.

[0535] **실시예 34: 3-[5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라 히드로**-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]벤조니트릴 (34)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0536] 

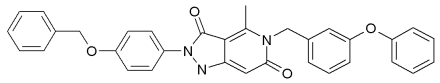
[0537] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-히드라지노벤조니트릴, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(34)를** 37% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 353.4; MS(ESI$^-$): 351.2.

[0538] **실시예 35: 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-**3,6(2H,5H)-디온 (35)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0539] 

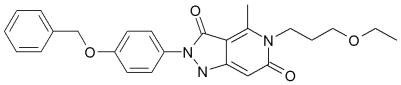
[0540] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 [4-(벤질옥시) 페닐]히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(35)를** 32% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 362.4; MS(ESI$^-$): 360.3.

[0541] **실시예 36: 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (36)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0542] 

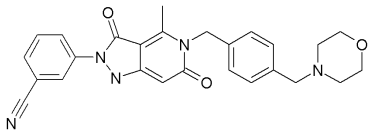
[0543] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 [4-(벤질옥시)페닐]히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(36)을** 40% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 530.6; MS(ESI$^-$): 528.3.

[0544] **실시예 37: 2-[4-(벤질옥시)페닐]-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (37)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0545] 

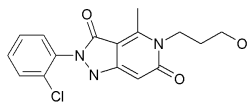
[0546] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 [4-(벤질옥시)페닐]히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(37)을** 34% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 95% 순도). MS(ESI$^+$): 434.5; MS(ESI$^-$): 432.6.

[0547] **실시예 38: 3-{4-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-**테트라하이드로**-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}벤조니트릴 (38)의 형성 (화합물 Ia,** 반응식 **1)**

[0548] 

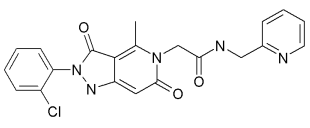
[0549] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-히드라지노벤조니트릴, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(38)을** 36% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 96% 순도). MS(ESI$^+$): 456.3; MS(ESI$^-$): 454.8.

[0550] **실시예 39: 2-(2-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (39)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0551] 

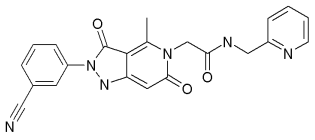
[0552] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-아미노프로판-1-올로부터 출발하여 표제 화합물 **(39)를** 30% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 334.3; MS(ESI$^-$): 332.3

[0553] **실시예 40: 2-[2-(2-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라 히드로-**5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드 (40)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0554] 

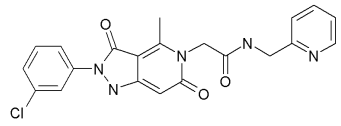
[0555] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(피리딘-2-일메틸)글리신아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(40)을** 27% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 424.7; MS(ESI$^-$): 422.5.

[0556] **실시예 41: 2-[2-(3-시아노페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라 히드로-**5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드 (41)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0557] 

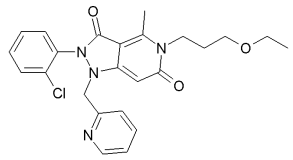
[0558] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-히드라지노벤조니트릴, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(피리딘-2-일메틸)글리신아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(41)을** 37% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 415.8; MS(ESI$^-$): 413.7.

[0559] **실시예 42: 2-[2-(3-클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라 히드로-**5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드 (42)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0560] 

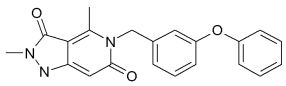
[0561] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(피리딘-2-일메틸)글리신아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(42)를** 42% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 424.7; MS(ESI$^-$): 422.8.

[0562] **실시예 43: 2-(2-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1-(피리딘 -2-일메**틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (43)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0563] 

[0564] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라, 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하고, THF를 환류하며 트리에틸아민 (1.5 당량)의 존재하에, 2-(클로로메틸)피리딘 (1 당량)및 화학식 (Ia) (1 당량)에 따른 대응 중간체 화합물의 알킬화를 사용하여 표제 화합물 **(43)을** 45% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 453.8; MS(ESI$^-$): 451.8.

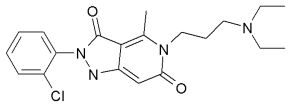
[0565] **실시예 44: 2,4-디메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-**3,6(2H,5H)-디온 (44)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0566] 

[0567] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 메틸히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(44)를** 45% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 362.8; MS(ESI$^-$): 360.6.

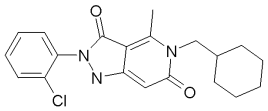
[0568] **실시예 45: 2-(2-클로로페닐)-5-[3-(디에틸아미노)프로필]-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온

(45)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0569] 

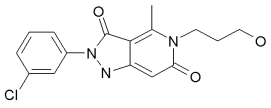
[0570] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N,N-디에틸프로판-1,3-디아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(45)를** 50% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 389.8; MS(ESI^-): 387.7.

[0571] **실시예 46: 2-(2-클로로페닐)-5-(사이클로헥실메틸)-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (46)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0572] 

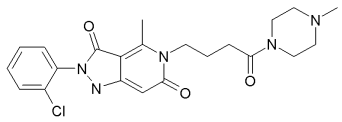
[0573] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-사이클로헥실메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(46)을** 51% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 372.8; MS(ESI^-): 370.9.

[0574] **실시예 47: 2-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (47)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0575] 

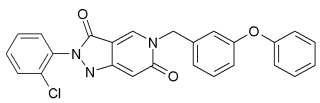
[0576] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-아미노프로판-1-올로부터 출발하여 표제 화합물 **(47)을** 28% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 334.9; MS(ESI^-): 332.8.

[0577] **실시예 48: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부**틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (48)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0578] 

[0579] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부탄-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(48)을** 30% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 444.8; MS(ESI^-): 442.7.

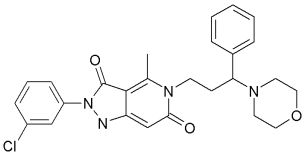
[0580] **실시예 49: 2-(2-클로로페닐)-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-**3,6(2H,5H)-디온 (49)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0581] 

[0582] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시펜탄, 및 1-(3-페녹시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(49)를** 33% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 444.6; MS(ESI^-): 442.6.

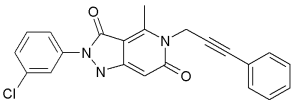
[0583] **실시예 50: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐 프로필)-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-

3,6(2H,5H)-디온 (50)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0584] 

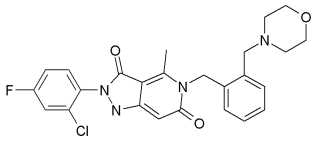
[0585] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-모르폴린-4-일-3-페닐프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(50)을** 57% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI^+): 480.8; MS(ESI^-): 478.6.

[0586] **실시예 51: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페닐프로프-2-인-1-일)-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (51)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)_

[0587] 

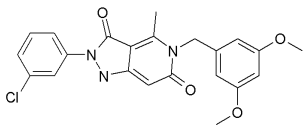
[0588] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-페닐프로프-2-인-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(51)을** 24% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 96% 순도). MS(ESI^+): 390.8; MS(ESI^-): 388.6.

[0589] **실시예 52: 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일 메틸)**벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (52)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0590] 

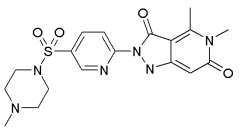
[0591] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2-클로로-4-플루오로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(52)를** 23% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 483.8; MS(ESI^-): 481.9.

[0592] **실시예 53: 2-(3-클로로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (53)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0593] 

[0594] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3,5-디메톡시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(53)을** 41% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI^+): 426.7; MS(ESI^-): 424.9.

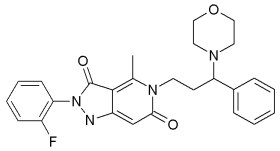
[0595] **실시예 54: 4,5-디메틸-2-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)술포닐] 피리딘-2-일}-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (54)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0596] 

[0597] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 1-[(6-히드라지노피리딘-3-일)술포닐]-4-메틸피페라진, 디메틸 3-옥소

펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(54)를** 43% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 419.7; MS(ESI$^-$): 417.8.

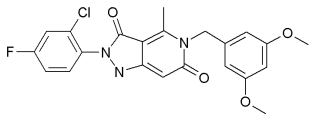
[0598] **실시예 55: 2-(2-플루오로페닐)-4-메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐 프로필)-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (55)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0599]

[0600] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-플루오로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-모르폴린-4-일-3-페닐프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(55)를** 34% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 463.6; MS(ESI$^-$): 461.5.

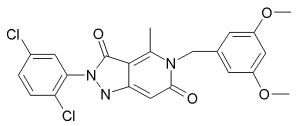
[0601] **실시예 56: 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-**피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (56)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0602]

[0603] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2-클로로-4-플루오로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3,5-디메톡시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(56)을** 30% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 444.8; MS(ESI$^-$): 442.9.

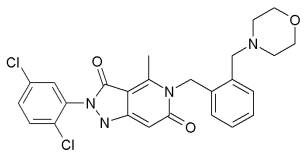
[0604] **실시예 57: 2-(2,5-디클로로페닐)-5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-1H-피라졸로**[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (57)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0605]

[0606] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,5-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3,5-디메톡시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(57)을** 50% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 461.3; MS(ESI$^-$): 459.2.

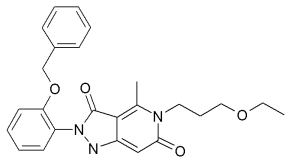
[0607] **실시예 58: 2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일 메틸)벤질]-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (58)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0608]

[0609] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,5-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(58)을** 33% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 500.1; MS(ESI$^-$): 498.4.

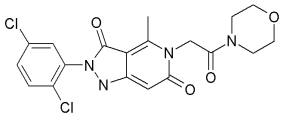
[0610] **실시예 59: 2-[2-(벤질옥시)페닐]-5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-1H-피라졸로**[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (59)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0611]

[0612] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-모르폴린-4-일-2-옥소에탄아민, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(59)를** 45% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 434.5; MS(ESI$^-$): 432.4.

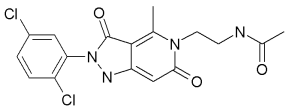
[0613] **실시예 60: 2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (60)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0614]

[0615] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,5-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-모르폴린-4-일-2-옥소에탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(60)을** 36% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 438.2; MS(ESI$^-$): 436.0.

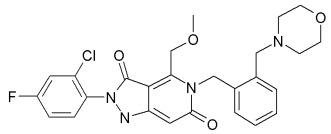
[0616] **실시예 61: N-{2-[2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라**하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]에틸}아세트아미드 (61)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0617]

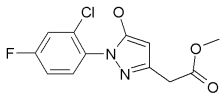
[0618] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,5-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(2-아미노에틸)아세트아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(61)을** 39% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 396.2; MS(ESI$^-$): 394.4.

[0619] **실시예 62: 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(메톡시메틸)-5-[2-(모르폴린-4-**일 메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (62) **(화합물 Ia, 반응식 2)**



[0620]

[0621] **a) 메틸 [1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-히드록시-1H-피라졸-3-일]아세테이**트 (화학식 (IV)의 화합물, 반응식 2)

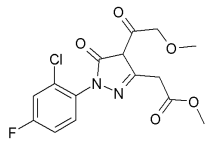


[0622]

[0623] 무수 톨루엔 (50 ml) 중의 (2-클로로-4-플루오로페닐)히드라진 (1.82 g, 1 당량)의 현탁액에 디이소프로필에틸아민 (1.2 당량) 및 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트 (1 당량)를 연속적으로 가하였다. 생성된 혼합물을 딘-스탁 장치 (일부 습윤 톨루엔을 증류시키도록 함)를 이용하여 130 내지 140℃에서 가열하였다. 2 시간후, 히드라존 중간체가 깨끗하게 형성되었다. 이어서, 디이소프로필에틸아민 (1.2 당량)을 더 가하고, 생성된 혼합물을 딘-스탁 시스템을 이용하여 140℃에서 46 시간 가열하였다. 조질 혼합물을 톨루엔으로 세척함으로써 대부분의 나머지 히드라존을 제거시킬 수 있다. 생성된 갈색 오일을 SiO_2 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 순

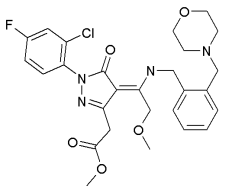
수 메틸 [1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-히드록시-1H-피라졸-3-일]아세테이트 1.85g을 황색 고체로 얻었다. 수율 62%. MS(ESI$^+$): 285.7; MS(ESI$^-$): 283.6.

[0624] **b) 메틸 [1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-히드록시-4-(메톡시아세틸)-1H-피**라졸-3-일] 아세테이트 (화학식 (X)의 화합물, 반응식 2)

[0625] 

[0626] 상기 단계에서 생성된 메틸 [1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-히드록시-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (IV)의 화합물, 0.600 g, 2.11 mmol, 1당량)의 혼합물을 디옥산 (10 mL) 및 $Ca(OH)_2$ (0.313 g, 4.22 mmol, 2당량) 및 메톡시아세틸 클로라이드 (0.229 g, 2.11 mmol, 1당량)에서 질소 하에서 현탁하였으며, 70℃에서 45 내지 60분 동안 가열하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 디클로로메탄 (50 ml) 및 염수 (10 ml)과 2N 염산 (1ml, 2.00 mmol)의 혼합물 사이에서 분리하였다. 디클로로메탄 상을 모았다. 수성 상을 여분의 디클로로메탄 (50 ml)로 추출시키고 그 후 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출시켰다. 한데 모은 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조하고, 용매를 증발시켜서 메틸 [1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-히드록시-4-(메톡시아세틸)-1H-피라졸-3-일]아세테이트를 베이지색 고체로 얻었는데, 이를 더 정제하지 않고, 다음 단계에 사용하였다. (550 mg, 1.55 mmol, 74% 수율, 92% HPLC). MS(ESI$^+$): 357.7; MS(ESI$^-$): 355.8.

[0627] **c) 메틸 [(4E)-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(2-메톡시-1-{[2-(모르폴린-**4-일 메틸)벤질]아미노}에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식 (VIII)의 화합물, 반응식 2)

[0628] 

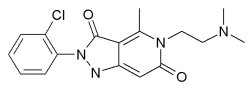
[0629] 아세토니트릴 및 아세트산 (101 mg, 1.68 mmol, *1.5당량) 중의 상기 단계에서 생성된 메틸 [1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-히드록시-4-(메톡시아세틸)-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식 (X)의 화합물, 400mg, 1.12mmol, 1 당량)와 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민 (347 mg, 1.68 mmol, 1.5당량)의 혼합물을 톨루엔/NMP(10/1) 또는 아세토니트릴 (3 mL)에서 실온에서 질소 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 반응을 HPLC로 모니터하였다. 1 시간 후, 대부분의 출발 물질이 반응하였기에, 아세트산을 좀 더 가하였으며 (0.5 당량), 30분 더 있다가, 더 많은 아세트산을 가하였다 (0.5 당량). 30분 더 있다가, 0.5 당량의 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민을 가하였다. 반응을 30분 더 교반시키며 모든 출발물질이 소모되지 않았더라도 진행시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 (0.1% 트리에틸아민 함유)에 용해시키고 250 ml의 동일한 용매로 용리시키면서 실리카겔 플러그 (6 cm 직경, 2 cm 만큼)에 통과시켰다. 용매를 증발시켰더니, 순수 메틸[(4E)-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(2-메톡시-1-{[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]아미노}에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (149 mg, 정량 수율)가 생성되었는데, 이를 더 정제하지 않고 하기 단계에서 사용하였다. MS(ESI$^+$): 546.3; MS(ESI$^-$): 544.5.

[0630] **d) 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(메톡시메틸)-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)**벤질] -1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (화학식 (Ia)의 화합물, 반응식 2)

[0631] MeOH (2 ml)내 용해된 메틸 [(4E)-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-(2-메톡시-1-{[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]아미노}에틸리덴)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일]아세테이트 (화학식 (VIII)의 화합물 (215 mg, 0.40 mmol, 1 당량)에 소듐 메톡사이드 용액을 가하였다 (0.29 N, 1.36 ml, 0.40 mmol, 1당량) [MeOH (15 ml)중에 소듐(100 mg)을 용해시킴으로써 얻어짐]. 이 용액을 출발 에나민이 사라질때까지 실온에서 교반하였다 (t = 20분). 0.1M HCl을 pH6까지 가하고 그 후 진공에서 농축시킴으로써 반응을 진행하였다. 화합물을 에틸 아세테이

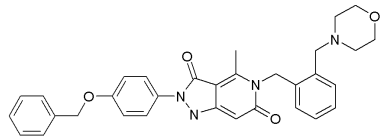
트 (0.1% 트리에틸아민 함유)로 용리하면서 실리카겔 크로마토그래피 (2.2 cm 직경 10 cm 만큼)로 정제하여, 순수 생성물 5-벤질-2-(2-클로로페닐)-4-(3-메톡시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온을 황색 고체로 얻었다 (56 mg, 92% HPLC, 두단계로 10% 수율). ^{1}HNMR (500MHz,DMSO-d6): 2.33-2.39 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.53-3.62 (m, 6H); 4.88 (bs, 1H); 4.77 (bs, 1H); 6.41 (s, 1H); 7.04-7.08 (m, 1H); 7.15 (t, 1H, J=7.5Hz); 7.18-7.34 (m, 5H); 7.41 (bs, 1H). MS(ESI^{+}): 514.5; MS(ESI^{-}): 512.4.

[0632] **실시예 63: 2-(2-클로로페닐)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-메틸-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (63)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0633] 

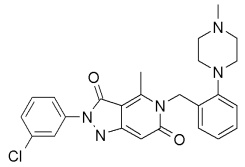
[0634] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(63)을** 20% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^{+}): 347.8; MS(ESI^{-}): 345.6.

[0635] **실시예 64: 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일 메틸)벤질]-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (64)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0636] 

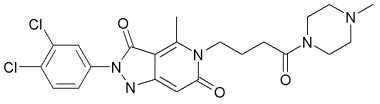
[0637] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 [4-(벤질옥시)페닐]히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(64)를** 41% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^{+}): 537.6; MS(ESI^{-}): 535.6.

[0638] **실시예 65: 2-(3-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일) 벤질]-1H-**피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (65)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0639] 

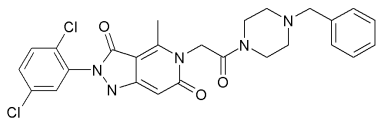
[0640] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(65)를** 46% 수율의 흰색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI^{+}): 465.2; MS(ESI^{-}): 463.4.

[0641] **실시예 66: 2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥**소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (66)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0642] 

[0643] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (3,4-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부탄-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(66)을** 40% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^{+}): 479.4; MS(ESI^{-}): 477.6.

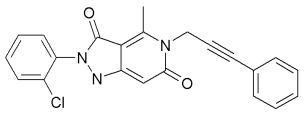
[0644] **실시예 67: 5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(2,5-디클로로 페**닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (67)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 **1)**



[0645]

[0646] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,5-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(67)을** 29% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 527.8; MS(ESI^-): 525.6.

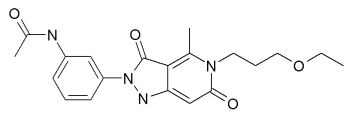
[0647] **실시예 68: 2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페닐프로프-2-인-1-일)-1H-피라졸**로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (68)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0648]

[0649] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 2-클로로페닐히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-페닐프로프-2-인-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(68)을** 50% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI^+): 390.8; MS(ESI^-): 389.7.

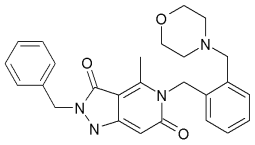
[0650] **실시예 69: N-{3-[5-(3-에톡시프로필)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라 히**드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]페닐}아세트아미드 (69)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 **1)**



[0651]

[0652] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 N-(3-히드라지노페닐)아세트아미드, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-에톡시프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(69)를** 39% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 385.7; MS(ESI^-): 383.6.

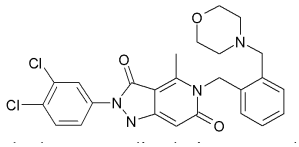
[0653] **실시예 70: 2-벤질-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-**c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (70)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0654]

[0655] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 벤질히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(70)을** 45% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 445.3; MS(ESI^-): 443.2.

[0656] **실시예 71: 2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일 메틸)벤질]-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (71)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

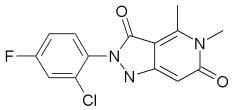


[0657]

[0658] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (3,4-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(71)을** 39% 수율의 황

색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 500.4; MS(ESI$^-$): 498.2.

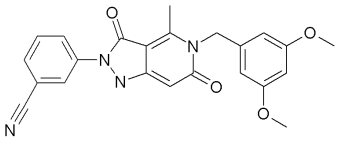
[0659] **실시예 72: 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피**리딘-3,6(2H,5H)-디온 (72)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0660]

[0661] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2-클로로-4-플루오로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 메틸아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(72)를** 38% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 308.7; MS(ESI$^-$): 306.6.

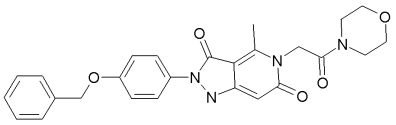
[0662] **실시예 73: 3-[5-(3,5-디메톡시벤질)-4-메틸-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이**드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일]벤조니트릴 (73)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0663]

[0664] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 3-히드라지노벤조니트릴, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-(3,5-디메톡시페닐)메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(73)을** 26% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 417.4; MS(ESI$^-$): 415.0.

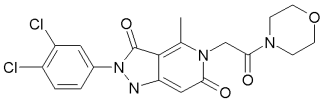
[0665] **실시예 74: 2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (74)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0666]

[0667] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 [4-(벤질옥시)페닐]히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-모르폴린-4-일-2-옥소에탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(74)를** 33% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 475.5; MS(ESI$^-$): 473.6.

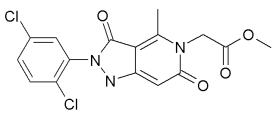
[0668] **실시예 75: 2-(3,4-디클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-**1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (75)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0669]

[0670] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (3,4-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-모르폴린-4-일-2-옥소에탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(75)를** 34% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 438.3; MS(ESI$^-$): 436.3.

[0671] **실시예 76: 메틸 [2-(2,5-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라**하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]아세테이트 (76)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

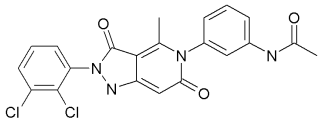


[0672]

[0673] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,5-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트

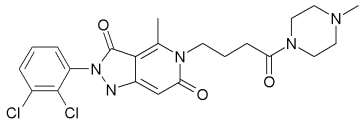
리에톡시에탄, 및 글리신 메틸으로부터 출발하여 표제 화합물 **(76)을** 30% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 383.4; MS(ESI$^-$): 381.3.

[0674] **실시예 77: N-{3-[2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라**하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]페닐}아세트아미드 (77)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0675] 

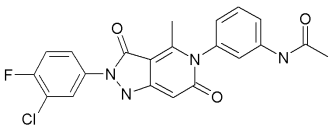
[0676] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,3-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(3-아미노페닐)아세트아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(77)을** 24% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 444.3; MS(ESI$^-$): 442.3.

[0677] **실시예 78: 2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥**소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (78)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)

[0678] 

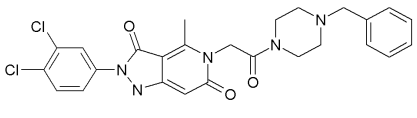
[0679] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2,3-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소부탄-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(78)을** 41% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 97% 순도). MS(ESI$^+$): 479.5; MS(ESI$^-$): 477.4.

[0680] **실시예 79: N-{3-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-**테트라하이드로**-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]페닐}아세트아미드 (79)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)**

[0681] 

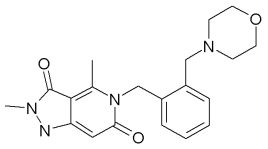
[0682] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (3-클로로-4-플루오로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(3-아미노페닐)아세트아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(79)를** 34% 수율의 흰색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI$^+$): 427.8; MS(ESI$^-$): 425.6.

[0683] **실시예 80: 5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(3,4-디클로로 페**닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (80)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 **1)**

[0684] 

[0685] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (3,4-디클로로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(80)을** 35% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI$^+$): 527.6; MS(ESI$^-$): 525.5.

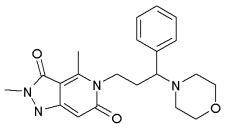
[0686] **실시예 81: 2,4-디메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]**피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (81)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0687]

[0688] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 메틸히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 1-[2-(모르폴린-4-일메틸)페닐]메탄아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(81)을** 39% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 98% 순도). MS(ESI^+): 369.7; MS(ESI^-): 367.5.

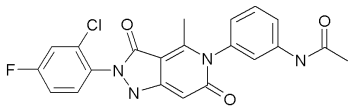
[0689] **실시예 82: 2,4-디메틸-5-(3-모르폴린-4-일-3-페닐프로필)-1H-피라졸로[4,3-**c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온 (82)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)



[0690]

[0691] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 메틸히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 3-모르폴린-4-일-3-페닐프로판-1-아민으로부터 출발하여 표제 화합물 **(82)를** 45% 수율의 황색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 99% 순도). MS(ESI^+): 383.5; MS(ESI^-): 381.4.

[0692] **실시예 83: N-{3-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-**테트라하이드로**-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]페닐}아세트아미드 (83)의 형성 (화합물 Ia, 반응식 1)**



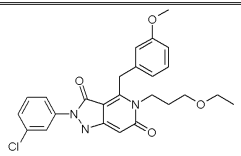
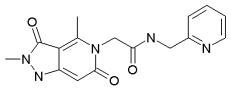
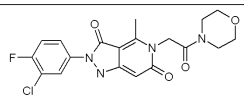
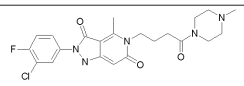
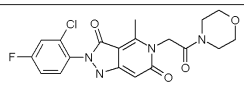
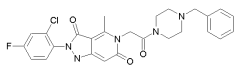
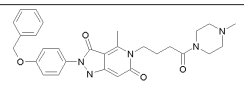
[0693]

[0694] 실시예 1에 기재한 일반적인 방법에 따라 (2-클로로-4-플루오로페닐)히드라진, 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트, 1,1,1-트리에톡시에탄, 및 N-(3-아미노페닐)아세트아미드로부터 출발하여 표제 화합물 **(83)을** 38% 수율의 흰색 고체로 분리하였다 (HPLC에 의한 96% 순도). MS(ESI^+): 427.9; MS(ESI^-): 425.8.

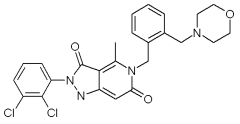
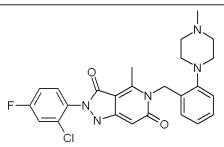
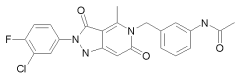
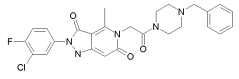
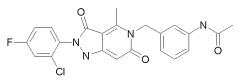
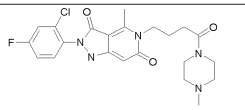
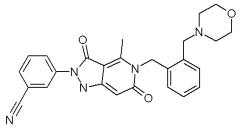
[0695] 여기서 합성된 추가 화합물의 구조를 하기 표 1에 기재하고 있다.

[0696] [표 1]

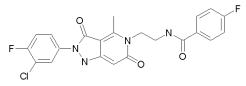
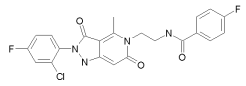
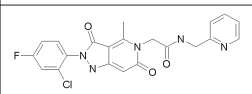
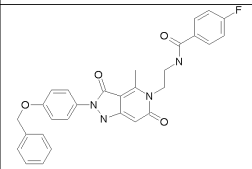
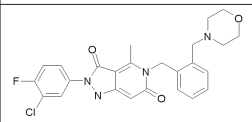
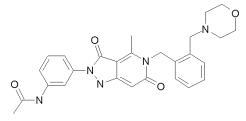
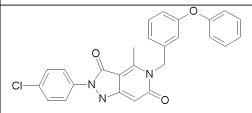
표 **1**

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
84		2-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-4-(3-메톡시 벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 469.1	실시예 62, 반응식 2
85		2-(2,4-디메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-N-(피리딘-2-일메틸) 아세트아미드	MS(ESI$^+$): 328.5	실시예 1, 반응식 1
86		2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 421.8	실시예 1, 반응식 1
87		2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸 피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 462.9	실시예 1, 반응식 1
88		2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 421.9	실시예 1, 반응식 1
89		5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 511.0	실시예 1, 반응식 1
90		2-[4-(벤질옥시)페닐]-4-메틸-5-[4-(4-메틸 피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 516.7	실시예 1, 반응식 1

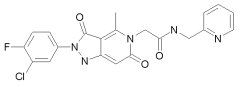
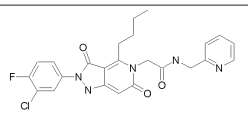
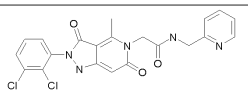
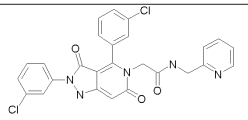
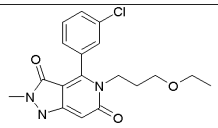
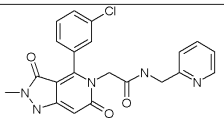
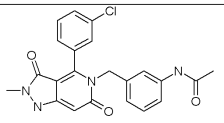
[0697]

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
91		2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 501.6	실시예 1, 반응식 1
92		2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸 피페라진-1-일)벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 483.2	실시예 1, 반응식 1
93		N-(3-{[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드	MS(ESI+): 441.9	실시예 1, 반응식 1
94		5-[2-(4-벤질피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 511.2	실시예 1, 반응식 1
95		N-(3-{[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐)아세트아미드	MS(ESI+): 442.0	실시예 1, 반응식 1
96		2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[4-(4-메틸 피페라진-1-일)-4-옥소부틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 462.9	실시예 1, 반응식 1
97		3-{4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}벤조니트릴	MS(ESI+): 456.5	실시예 1, 반응식 1

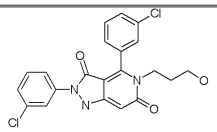
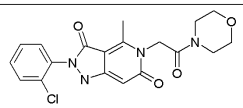
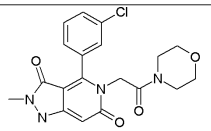
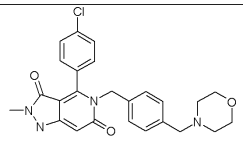
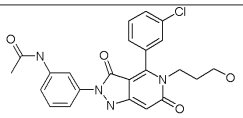
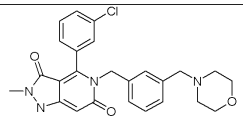
[0698]

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
98		N-{2-[2-(3-클로로-4-플루오로 페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]에틸}-4-플루오로벤즈아미드	MS(ESI$^+$): 459.9	실시예 1, 반응식 1
99		N-{2-[2-(2-클로로-4-플루오로 페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]에틸}-4-플루오로벤즈아미드	MS(ESI$^+$): 459.9	실시예 1, 반응식 1
100		2-[2-(2-클로로-4-플루오로 페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸) 아세트아미드	MS(ESI$^+$): 442.7	실시예 1, 반응식 1
101		N-(2-{2-[4-(벤질옥시) 페닐]-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일}에틸)-4-플루오로벤즈아미드	MS(ESI$^+$): 513.5	실시예 1, 반응식 1
102		2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸)벤질]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 483.9	실시예 1, 반응식 1
103		N-(3-{4-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일}페닐) 아세트아미드	MS(ESI$^+$): 488.7	실시예 1, 반응식 1
104		2-(4-클로로페닐)-4-메틸-5-(3-페녹시벤질)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6 (2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 458.9	실시예 1, 반응식 1

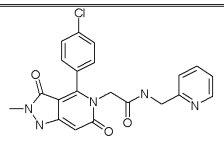
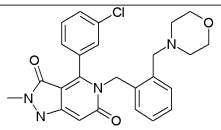
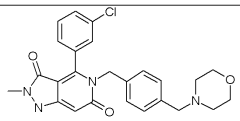
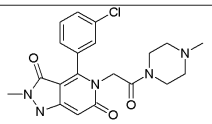
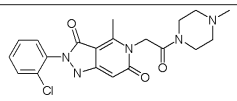
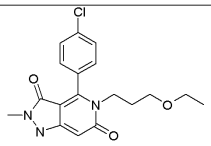
[0699]

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
105		2-[2-(3-클로로-4-플루오로 페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드	MS(ESI+): 442.7	실시예 1, 반응식 1
106		2-[4-부틸-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드	MS(ESI+): 484.9	실시예 1, 반응식 1
107		2-[2-(2,3-디클로로페닐)-4-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드	MS(ESI+): 459.2	실시예 1, 반응식 1
108		2-[2,4-비스(3-클로로페닐)-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드	MS(ESI+): 521.3	실시예 62, 반응식 2
109		4-(3-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 362.8	실시예 62, 반응식 2
110		2-[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드	MS(ESI+): 424.9	실시예 62, 반응식 2
111		N-(3-{[4-(3-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸}페닐) 아세트아미드	MS(ESI+): 423.9	실시예 62, 반응식 2

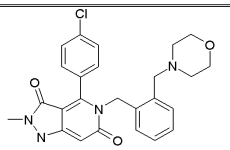
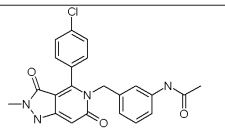
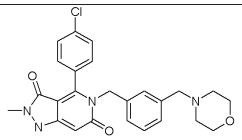
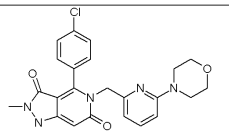
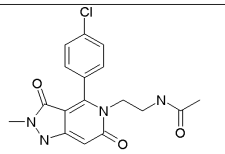
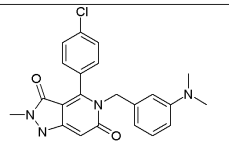
[0700]

화합물	구조	명칭	데이터	방법
112		2,4-비스(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 431.4	실시예 62, 반응식 2
113		2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 403.8	실시예 1, 반응식 1
114		4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 403.8	실시예 62, 반응식 2
115		4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 466.2	실시예 62, 반응식 2
116		N-{3-[4-(3-클로로페닐)-5-(3-히드록시프로필)-3,6-디옥소-1,3,5,6-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일] 페닐}아세트아미드	MS(ESI+): 453.9	실시예 62, 반응식 2
117		4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[3-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 466.1	실시예 62, 반응식 2

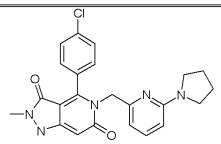
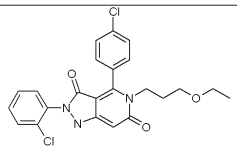
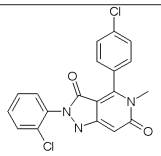
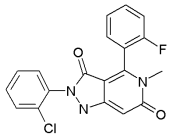
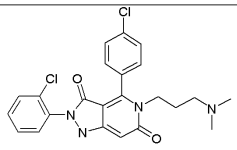
[0701]

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
118		2-[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]-N-(피리딘-2-일메틸)아세트아미드	MS(ESI$^+$): 424.9	실시예 62, 반응식 2
119		4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 466.1	실시예 62, 반응식 2
120		4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[4-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 466.1	실시예 62, 반응식 2
121		4-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 416.9	실시예 62, 반응식 2
122		2-(2-클로로페닐)-4-메틸-5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 416.8	실시예 1, 반응식 1
123		4-(4-클로로페닐)-5-(3-에톡시프로필)-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI$^+$): 362.8	실시예 62, 반응식 2

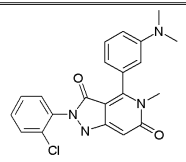
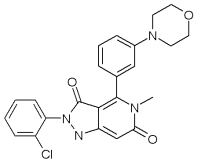
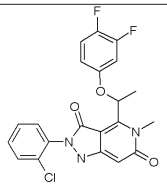
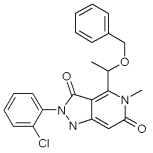
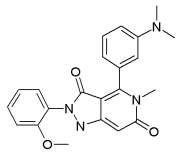
[0702]

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
124		4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[2-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 466.1	실시예 62, 반응식 2
125		N-(3-{[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]메틸} 페닐) 아세트아미드	MS(ESI+): 423.9	실시예 62, 반응식 2
126		4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[3-(모르폴린-4-일메틸) 벤질]-1H-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 466.1	실시예 62, 반응식 2
127		4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[(6-모르폴린-4-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 452.9	실시예 62, 반응식 2
128		N-{2-[4-(4-클로로페닐)-2-메틸-3,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일]에틸} 아세트아미드	MS(ESI+): 361.7	실시예 62, 반응식 2
129		4-(4-클로로페닐)-5-[3-(디메틸아미노)벤질]-2-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 409.9	실시예 62, 반응식 2

[0703]

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
130		4-(4-클로로페닐)-2-메틸-5-[(6-피롤리딘-1-일피리딘-2-일)메틸]-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 436.9	실시예 62, 반응식 2
131		2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-(3-에톡시 프로필)-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 459.5	실시예 62, 반응식 2
132		2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 387.4	실시예 62, 반응식 2
133		2-(2-클로로페닐)-4-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 370.7	실시예 62, 반응식 2
134		2-(2-클로로페닐)-4-(4-클로로페닐)-5-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-피라졸로 [4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 458.5	실시예 62, 반응식 2

[0704]

화합물	구조	명 칭	데이터	방법
135		2-(2-클로로페닐)-4-[3-(디메틸아미노)페닐]-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 395.9	실시예 62, 반응식 2
136		2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(3-모르폴린-4-일페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 437.8	실시예 62, 반응식 2
137		2-(2-클로로페닐)-4-[1-(3,4-디플루오로페녹시) 에틸]-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 432.9	실시예 62, 반응식 2
138		4-[1-(벤질옥시)에틸]-2-(2-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 410.9	실시예 62, 반응식 2
139		4-[3-(디메틸아미노)페닐]-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3,6(2H,5H)-디온	MS(ESI+): 391.5	실시예 62, 반응식 2

[0705]

[0706] **실시예 84: 상이한 세포 배양액 중의 반응성 산소 종의 수준 측정**

[0707] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 세포내 산소로부터의 반응성 산소 종 (ROS)의 형성을 억제 또는 감소시키는 활성에 대하여 시험할 수 있다. 화합물의 활성을 아래 프로토콜에 따라, 니트로블루 테트라졸륨, Amplex Red, 화학발광 (루미놀) 및 2',7'-디클로로디하이드로플루오레신 디아세테이트 (H_2DCF-DA) 등의 상이한 기법에 의하여 다음 세포 배양액에서 시험한다.

[0708] **인간 미세아교 세포주**

[0709] 인간 미세아교 세포주 (HMC3, 인간 미세아교 세포주 클론 3)(*Janabi et al.*, 1995, Neurosci. Lett. 195:105)를 10% FBS와 함께 50 U/ml 페니실린 G 소듐 50 ㎍/ml 스트렙토마이신 술페이트를 함유하는 MEM (이글스 최소 영양 배지) 중에서 배양하고, 37℃에서 24시간 인큐베이트하였다. O_2^- 형성을 검출하기 전에, IFN-γ (인간 IFN-γ Roche. 11 040 596 001)을 10 ng/ml 24 h의 최종 농도에 대하여 배양 배지에 첨가하였다.

[0710] **인간 탯줄 정맥 내피 세포 (HUVEC)**

[0711] HUVEC을 하이드로코르티손 (1 ㎍/mL, CalbioChem), 소 뇌 추출물 (12 ㎍/mL), 젠타마이신 (50 ㎍/mL, CalbioChem), 암포테리신 B (50 ng/mL, CalBioChem EGF (10 ng/mL, 및 10% FCS)이 보충된 내피 기본 배지 중에서 4대까지 배양하였다. 5대째 배양이 시작되었을 때, 별도 지시 사항이 없으면 세포를 EGF 부재 중에 저농도 FCS (2%)로 배양하였다. 5대 배양한 세포를 모든 실험에 사용하였다. 세포를 OxLDL (산화된 저밀도 지단백질)과 함께 배양하거나, 또는 대조군으로서 완충액과 함께 24시간 인큐베이션하고, O_2 형성에 대하여 검출하였다.

[0712] **HL-60 세포**

[0713] 인간 급성 골수성 백혈병 세포주 HL-60을 10% 가열 불활성화된 송아지 혈청, 2 mM 글루타민, 100 U/ml 페니실린 (Sigma) 및 100 ㎍ 스트렙토마이신 (Sigma)이 보충된 RPMI 1640 (Invitrogen)에서 5% CO_2가 있는 습기 대기 중에서 배양하였다. HL60이 중성 표현형으로 분화하는 것은 배양 배지에 Me_2SO (6일간 최종 농도 1.25% v/v)를 첨가함으로써 촉발시켰다.

[0714] **1. 니트로블루 테트라졸륨 (NBT)**

[0715] 세포내 및 세포외 과산화물을 정량적 니트로블루 테트라졸륨 (NBT) 시험을 사용하여 비색법으로 측정하였다. 과산화 음이온 존재하에, SOD에 의하여 억제 가능한 형태로, NBT로부터 미세한 청색 침전물인 포르마잔으로 전환되는 것은 분광기 (Fluostar Optima spectrometer (BMG labtech))를 사용하여 측정하였다. 적절한 자극과 함께 인큐베이션한 후, 세포를 트립신 처리하고 (1X Trypsin-EDTA), 원심분리로 수집하고, PBS로 세척하여, 배지를 제거하였다. 5 X 10^5 개 세포를 48웰 플레이트에 플레이팅하고, 본 발명에 따른 화합물의 존재 또는 부재하에, 800 U/mL SOD을 함유하거나 함유하지 않는 0.5 mg/mL NBT를 함유하는 행크스 밸런스드 염 용액 중에서 인큐베이션한다. 대조군으로서, DPI는 최종 10 μM 농도로 포함되었다. 2.5시간 후, 세포를 고정하고 메탄올로 세척하여, 환원되지 않은 NBT를 제거하였다. 환원된 포르마잔을 230 ㎕의 2M 포타슘 하이드록사이드 및 280 ㎕의 디메틸술폭사이드 중에 용해시켰다. 흡수를 630 nm에서 측정하였다. 계산을 위하여, 630 nm에서의 흡수를 각 개별적인 웰에 대하여 정규화하였다. 4개의 블랭크 값의 평균을 각 시점에 대한 각 보정된 값으로부터 감산하였다. NOX 활성은 대조군 세포에서의 활성 %로 표현하였다. DPI로 시험한 세포의 잔여 활성은 보통 <10%였다.

[0716] **2. Amplex Red**

[0717] 세포내 과산화수소를 Amplex UltraRed (Molecular Probes)를 사용하여 측정하였다. 세포를 트립신 처리(1X Trypsin-EDTA)하고, 원심 분리로 수집하고, 1% 글루코스가 보충된 HBSS 중에 재현탁시켰다. 본 발명의 화합물의 존재 또는 부재 하에, 200 ㎕ 시험 완충액 (0.005 U/mL 호스래디쉬 퍼옥사이드 (Roche)를 함유하는 HBSS 1% 글루코스) 및 50 μM Amplex Red 중의 50,000개 세포의 밀도로 세포를 빈 96웰 플레이트에 시딩하였다. 대조군으로서, DPI를 10 μM의 최종 농도로 포함시켰다. 플레이트 판독기 [fluorescent Optima Fluorescent plate reader]에 플레이트를 두고, 이를 20분간 37℃에 두었다. 형광을 15분간 각각 544 nm 및 590 nm에서 여기 및 방출 파장으로 측정하였다. NOX 활성은 대조군 세포에서 활성의 %로 표현하였다. DPI로 처리한 세포의 잔여 활성은 보통 <10%이다.

[0718] 아래 표 1은 전술한 바와 같이, DMSO-분화된 HL60 세포를 사용하여 Amplex Red에 의하여 측정된 NOX 활성의 억제 %를 요약한 것이다.

[0719] [표 1]

표 1

화합물 번호	억제 (%)
(1)	53
(2)	56
(3)	48
(4)	53
(7)	68
(8)	55
(10)	43
(13)	58
(20)	60
(23)	100
(28)	79
(30)	55
(39)	81
(41)	88
(45)	80
(46)	78
(48)	80
(50)	95
(51)	96
(54)	76

[0720]

화합물 번호	억제 (%)
(60)	82
(61)	82
(62)	74
(67)	87
(74)	94
(76)	80
(77)	78
(80)	90
(90)	100
(96)	90
(98)	100
(100)	78
(105)	90
(108)	89
(115)	89
(116)	88
(129)	49
(130)	88
(136)	83
(137)	80

[0721]

[0722] 아래 표 2는 전술한 바와 같이, DMSO-분화된 HL60 세포를 사용하여 Amplex Red에 의하여 측정된 NOX 활성의 IC_{50}을 요약한 것이다.

[0723] [표 2]

표 **2**

화합물 번호	IC_{50} (μM)
(1)	<5
(2)	<5
(3)	<5
(4)	<5
(7)	<5
(8)	<5
(10)	<5
(13)	<5
(20)	<5
(28)	<5
(30)	<5

[0724]

[0725] **3. 화학 발광 (루미놀)**

[0726] ROS를 화학 발광 탐침 루미놀을 사용하여 측정하였다. 세포를 배양하고, 이를 Amplex Red법과 같이 플레이팅하였는데, 다만 이 때는 Amplex Red제를 10 ㎍/mL 루미놀 (Sigma 09235)로 대체한 것만 달랐다. 발광을 플레이트 판독기 [FluoStar Optima fluorescent plate reader]의 화학발광 기능을 사용하여 60분간 37℃에서 연속 기록하였다. 4개의 블랭크 값의 평균을 각 시점에 대한 각 보정된 값으로부터 감산하였다. NOX 활성은 대조군 세포에서의 활성의 %로 표현하였다. DPI-처리된 세포의 잔여 활성은 보통 <10%이었다.

[0727] **4. 2',7'-디클로로디하이드로플루오레신 디아세테이트(H_2DCF-DA)**

[0728] HUVEC을 커버슬립에 플레이팅하고, 0.5% BSA 중에 밤새 휴지시킨 후, TGF-β로 자극하였다. 암소에서 페놀-레드 무함유 배지 중에 10분간 5μM의 CM-H2DCFDA를 세포에 로딩하고, 본 발명의 화합물의 존재 또는 부재하에 TGF-β (R&D Systems)로 처리하였다. 이어서, 세포를 DAPI로 핵을 고정하고 염색한 후 면역 형광 현미경으로 관찰하거나, 또는 공초점 현미경으로 그대로 검사하였다. DCF 형광을 488 nm 여기 파장 및 515 내지 540 nm 방출 파장에서 가시화하였다. 표지자 염료의 광 산화를 피하기 위하여, 모든 샘플에 대하여 동일한 파라미터를 사용하여 1회 신속하게 스캐닝하여 이미지를 수집하였다. 계산을 위하여, 540 nm에서의 흡수를 각 개별 웰에 대한 540 nm에서의 흡수에 대하여 정규화하였다. 4개의 블랭크 값의 평균을 각 시점에 대한 각 보정된 값으로부터 감산하였다. NOX 활성은 대조군 세포에서의 활성의 %로서 표현하였다. DPI로 처리한 세포의 잔여 활성은 보통 <10%이다.

[0729] **실시예 85: 자발적인 고혈압 래트 (SHR)에서 혈압 측정**

[0730] 본 발명에 따른 화합물의 고혈압 치료에 대한 능력을 시험하기 위하여, 다음 분석법을 수행한다.

[0731] 수축기 혈압이 170 mmHg 이상인 11주령 SHR을 사용한다. 본 발명에 따른 화합물을 10:100 내지 12:00 h 사이에 약 3, 10, 30 및 100 mg/kg의 투여량으로 래트에게 경구 투여한다. 평균, 수축기 혈압 및 이완기 혈압 및 심장 박동수를 본 발명의 화합물을 처음 투여한 후 2, 4, 6, 8 및 24시간 후에 모니터링하여, 1일간 역학 분석을 수행하였다. 그 다음, 혈압을 각 24시간의 아침에 2주간 2일마다 모니터링하고, 화합물의 반감기를 측정하였다.

[0732] 최종 주사 후, 24시간 시점을 관찰한다. 화합물 폐기를 관찰하기 위하여 처리하지 않고 1주 더 동물을 제어한다. 위관에 대하여 적합하게 만든 특수 니들을 사용한 위관으로 2주간 동물을 1일에 1회 5 ml/kg로 처리한다. 동물을 사용하기에 앞서, 이들을 2일간 적응시키고, 1주 더 훈련시킨다. 혈압은 tail-cuff plethysmography (Codas 6, Kent)를 사용하여 깨어 있는 래트에서 측정한다. 동물에는 몇일 간 훈련 후, 몇 개의 그룹이 포함되었고, SBP 가변성이 ≤ 40 mm Hg, 즉, +/- 20 mm Hg이다. 실험 최소 2일전에 기준선 측정을 수행하였다. 실험을 시작하기에 앞서, 균일한 군을 만들기 위하여 동물을 무작위로 섞는다.

[0733] **실시예 86: 마우스에서 블레오마이신 유도된 폐 외상**

[0734] 본 발명의 화합물의 호흡기 질환 또는 질병을 예방 또는 치료하는 능력을 시험하기 위하여, 다음 분석법을 수행한다.

[0735] 특발성 폐 섬유증 등의 호흡기 질환 또는 질병에 필적할 만한 폐 병변을 발생시키기 위하여, 동물에 블레오마이신 (BLM)의 1회 치사 투여량보다는 적은 양을 기관지 투여한다 (0.9% NaCl 0.25 ml 중에 용해된 2.5 U/kg 체중). 대조군 동물에도 동일한 프로토콜을 수행하지만, 다만 BLM 대신에 식염수 동량을 기관지내 투여한다. 기관지 점적 주사를 케타민 (체중 80 mg/kg, i.p.) 및 자일라진 (체중 20 mg/kg, i.p.) 마취 하에 수행한다.

[0736] 기관내 BLM 또는 식염수 투여 2주 후에는, 소듐 펜토바이탈을 치사량 투여한 후, 복강 동맥을 절단하여 동물을 희생시킨다. 기관지 세척을 수행하고, 폐의 중량을 재고, 생화학 (오른쪽 폐 분쇄, n=10), 및 조직학 (왼쪽 폐, n=10) 연구를 위하여, 아래와 같이 따로 처리한다. 동물을 무작위로 4개의 군으로 나눈다: 대조군-식염수 (n=8) 및 대조군 + BLM (n=10); 화합물 투여량 1 + BLM (n=10) 및 화합물 투여량 2 + BLM (N=10). 처리 비히클 또는 화합물은 2주간 투여한다.

[0737] 0일째에 시작하여, 2주간, 본 발명에 따른 화합물 또는 식염수/대조군의 매일 경구 투여로 마우스를 처리한다. 산 용해성 콜라겐의 전체 폐 축적은 Sircol 분석법으로 분석한다.

[0738] **실시예 87: 암의 동물 모델**

[0739] 본 발명에 따른 화합물의 암을 치료하기 위한 능력, 특히 종양 성장 및/또는 혈관 신생을 감소시키기 위한 능력을 시험하기 위하여, 다음의 분석법을 수행한다.

[0740] **생체내 혈관 신생 분석법**

[0741] 7주 내지 10주령 C57BL6/J 암컷에, 500 ng/ml의 혈관 신생 인자 (b-FGF 또는 VEGF)가 보충된 Matrigel 성장 인자 400 ㎕를 피하 주사한다. 그래프트 1주 후, 마우스를 MicroCT (Skyscan)를 사용하여 스캐닝한다. 혈관 밀도를 가시화하기 위하여 트레이서 (400 ㎕ 요오드화 리포좀)를 마우스의 안구 후방에 주사한다. 이어서, 스캔 사진을 Recon 프로그램으로 재구성하고, 플러그 중의 회색 밀도를 플러그 중 모든 슬라이드에서 계수한다. 본 발명의 화합물은 10일간, 1일에 1회, 적절한 투여량 1 및 2로 경구 투여한다. 경로는 회색 밀도로 표현되는데, 이는 혈관 밀도에 상응한다. Matrigel 플러그도 냉동시키고, 혈관을 가시화하기 위하여 CD31에 대하여 염색한다.

[0742] **종양 성장 분석법**

[0743] 5 $.10^5$ 루이스 (Lewis) 폐암종 세포 (LLC1)을 마우스의 등에 피하 주사한다. 본 발명에 따른 화합물 40 mg/kg을 매일 *per os*로 마우스에 처리한다. 대조군 종양이 약 1 cm 길이에 다다랐을 때, 마우스를 희생시키고 종양을 회수하여 중량을 달고 냉동시킨다. 치료 분석을 위하여, 종양이 약 0.5 cm로 성장한 후부터, 마우스에 LLC1 세포를 주사하였는데, 마우스를 처리하고 종양 크기를 매일 분석한다. 희생 후, 종양을 냉동시키고, 종양 섹션을 항-CD31 항체로 염색하고, ROS 수준을 분석한다.