



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0115014
(43) 공개일자 2019년10월10일

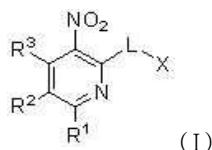
(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인
<i>C07D 213/71</i> (2006.01) <i>A61K 31/44</i> (2006.01)	오블리크 세라퓨틱스 에이비
<i>A61K 31/443</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01)	스웨덴 41346 예테보리 아르비드 발그렌스 바케
<i>A61K 31/497</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)	20
<i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/12</i> (2006.01)	(72) 발명자
<i>C07D 405/12</i> (2006.01)	웰크멘, 벤자민
(52) CPC특허분류	스웨덴, 스톡홀름 에스아이-113 52, 되베른스가탄
<i>C07D 213/71</i> (2013.01)	85
<i>A61K 31/44</i> (2013.01)	(73) 수나, 에드가르즈
(21) 출원번호 10-2019-7024697	라트비아, 리가 엘브아이-1004, 알순가스 5에이
(22) 출원일자(국제) 2018년02월07일	(뒷면에 계속)
심사청구일자 없음	(74) 대리인
(85) 번역문제출일자 2019년08월22일	특허법인씨엔에스
(86) 국제출원번호 PCT/GB2018/050346	
(87) 국제공개번호 WO 2018/146472	
국제공개일자 2018년08월16일	
(30) 우선권주장	
62/455,641 2017년02월07일 미국(US)	
62/594,794 2017년12월05일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 하이드로카르빌설포닐-치환된 피리딘 및 암의 치료에서 이의 용도

(57) 요 약

화학식 I의 화합물



(I)

또는 이의 약제학적으로-허용 가능한 염이 제공되며, 화학식 I에서, L, R¹, R², R³ 및 X는 상세한 설명에 제공된 의미를 가지고, 이러한 화합물은 암 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/443 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/497 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 405/12 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

스태포드, 윌리엄

스웨덴, 파르스타 에스이-123 56, 뢰겐텟 1301, 폰
파르뵈겐 40

프리에드, 마틴스

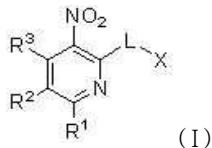
라트비아, 리가 엘브이-1039, 바이커니쿠 77-46

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서:



화학식 I에서,

L은 $-S(O)_n-$ 을 나타내며;

n은 2 또는 1을 나타내며;

X는 Y로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{2-12} 알키닐을 나타내며;

R^1 은 할로, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ 을 나타내고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, 할로, R^{a1} , $-CN$, $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$, $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$, $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$, $-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}$, $-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}$, $-A^{f1}-S(O)_pOR^{i1}$, $-N_3$, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ 을 나타내며;

각각의 A^{a1} 내지 A^{f1} 은 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p1})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;

각각의 Q^{a1} 내지 Q^{c1} 은 독립적으로 $=O$, $=S$, $=NR^{n1}$ 또는 $=N(OR^{o1})$ 을 나타내며;

각각의 R^{a1} 및 R^{f1} 은 독립적으로, G^{1a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, G^{1b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{1c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{1d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

각각의 R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} 및 R^{p1} 은 독립적으로 H, G^{1a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, G^{1b} 로부터 돋립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴, G^{1c} 로부터 돋립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{1d} 로부터 돋립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴을 나타내며;

임의의 R^{c1} 및 R^{d1} , R^{g1} 및 R^{h1} 및/또는 R^{j1} 및 R^{k1} 은 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{1b} , 하나 이상의 G^{1a} 에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 알키닐, 및 $=O$ 로부터 돋립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

각각의 G^{1a} 및 G^{1b} 는 돋립적으로 할로, $-CN$, $-N(R^{a2})R^{b2}$, $-OR^{c2}$, $-SR^{d2}$ 또는 $=O$ 를 나타내며;

각각의 R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} 및 R^{d2} 는 돋립적으로 H, 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6}

알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내거나;

R^{a2} 및 R^{b2} 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 플루오로 및 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

각각의 Y는 독립적으로 할로, R^{a3} , $-CN$, $-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}$, $-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}$, $-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}$, $-A^{d2}-S(O)_qR^{f3}$, $-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$, $-A^{f2}-S(O)_qOR^{i3}$, $-N_3$, $-N(R^{j3})R^{k3}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

각각의 Q^{a2} 내지 Q^{c2} 는 독립적으로 $=0$, $=S$, $=NR^{n3}$ 또는 $=N(OR^{o3})$ 을 나타내며;

각각의 A^{a2} 내지 A^{f2} 는 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p3})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;

각각의 R^{a3} 은 독립적으로, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

각각의 R^{f3} 은 독립적으로, G^{2a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

각각의 R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{k3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} 및 R^{p3} 은 독립적으로 H , G^{2a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내거나;

임의의 2개의 R^{c3} 및 R^{d3} , R^{g3} 및 R^{h3} 및/또는 R^{j3} 및 R^{k3} 은 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3-내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴, 및 $=0$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

각각의 G^{2a} 는 독립적으로 할로, $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

각각의 G^{2b} 는 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

각각의 G^{2c} 및 G^{2d} 는 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a4})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)_qOR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ 또는 $-SR^{m4}$ 를 나타내며;

각각의 Q^{a3} 내지 Q^{c3} 은 독립적으로 $=0$, $=S$, $=NR^{n4}$ 또는 $=N(OR^{o4})$ 를 나타내며;

각각의 A^{a3} 내지 A^{f3} 은 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p4})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;

각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 는 독립적으로, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{3d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{3c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{3d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴을 나타내며;

각각의 R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} 및 R^{p4} 는 독립적으로, H , G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴, G^{3c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{3d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴을 나타내거나;

임의의 R^{c4} 및 R^{d4} , R^{g4} 및 R^{h4} 및/또는 R^{j4} 및 R^{k4} 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤�테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

각각의 G^{3a} 및 G^{3b} 는 독립적으로 할로, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ 또는 $=O$ 를 나타내며;

각각의 R^{a5} 는 독립적으로, G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내며;

각각의 R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} 및 R^{e5} 는 독립적으로 H , 또는 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내거나;

각각의 R^{b5} 및 R^{c5} 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤�테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

각각의 G^4 는 독립적으로 할로, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ 또는 $=O$ 를 나타내며;

각각의 R^{a6} 은 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내며;

각각의 R^{b6} , R^{c6} 및 R^{d6} 은 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내고;

각각의 p 및 q 는 독립적으로 1 또는 2를 나타내되,

단, 상기 화학식 I의 화합물은

(A)

2-((1-클로로프로판-2-일)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,

2-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)에탄-1-설포나미드,

2-((2-클로로에틸)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,

2-((4-클로로부탄-2-일)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,

2-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)에탄-1-설포닐 클로라이드,

2-((3-클로로-2-메틸프로필)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,

2-((3-클로로프로필)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,
 6-메톡시-3-니트로-2-(비닐설포닐)페리딘,
 6-메톡시-2-(메틸설포닐)-3-니트로페리딘,
 6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-(메틸설포닐)-3-니트로페리딘,
 6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-2-(메틸설포닐)-3-니트로페리딘, 또는
 6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-(에틸설포닐)-3-니트로페리딘;

또는

(B)

2-(부틸설퍼닐)-3-니트로-페리딘;

또는

(C)

3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-2-프로펜산 메틸 에스테르,
 3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-2-프로펜산 에틸 에스테르,
 6-[(2-메틸프로필)설퍼닐]-5-니트로-2-페탄설포네이트-2-페리디놀,
 3-클로로-2-[(6-클로로-3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-벤조산 에틸 에스테르,
 3-니트로-2-[(4-페페리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
 3-니트로-2-[(3-페페리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
 3-니트로-2-[(2-페페리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
 3-니트로-2-[(2-페페리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
 4-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
 3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
 3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
 2-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
 2-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
 6-[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-(메틸설퍼닐)-3-니트로-페리딘, 또는
 6-[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-(에틸설퍼닐)-3-니트로-페리딘을 나타내지 않는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐을 나타내는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X가 C_1 알킬을 나타낼 때, X가 적어도 하나의 Y 기로 치환되는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Y가 독립적으로 할로, R^{a3} , $-CN$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-N(R^{b3})C(O)R^{b3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ 또는 $=O$ 를 나타내는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 Y가 독립적으로 할로, R^{a3} , $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-N(H)C(O)R^{b3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ 또는 $-OR^{l3}$ 을 나타내는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 할로, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ 을 나타내며; 및/또는

R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 할로, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ 을 나타내는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} 및 R^{m1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 할로, $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내며; 및/또는

R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 할로, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} 및 R^{m1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬을 나타내는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 할로, $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내며;

R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 할로(예를 들어 클로로), $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내며;

각각의 R^{11} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)(예를 들어 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 기)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)

각각의 R^{j1} 및 R^{k1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)(예를 들어 메틸기)을 나타내는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H 이외의 기(group)를 나타내는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 R^3 이 H를 나타내며; 및/또는

R^1 이 할로, $-N(CH_3)_2$, 또는 $-OCH_3$ 을 나타내는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단서(proviso) (A) 및 (C) 없이, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단서 (A) 및 (C) 없이, 암 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 15

단서 (A) 및 (C) 없이, 암 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 16

치료적 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 단서 (A) 및 (C) 없이 암 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이

연조직 암, 예컨대 육종, 점액종, 횡문근종(rhabdomyoma), 섬유종, 지방종 및 기형종;

폐암, 예컨대 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma), 폐포 또는 세기관지 암종, 기관지 선종(bronchial adenoma), 육종, 림프종, 연골종성 과오종(chondromatous hamartoma), 중피종(mesothelioma);

위장암: 예컨대 식도암, 위암, 췌장암, 소장암, 대장암;

비뇨생식관암, 예컨대 신장, 방광, 요도, 전립선 및 고환의 암;

간암, 예컨대 간종양, 담관암종, 간모세포종, 혈관 육종, 간세포 선종(hepatocellular adenoma), 혈관종(hemangioma);

골암, 예컨대 골원성 육종(osteogenic sarcoma), 섬유육종, 악성 섬유조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종, 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척색종(malignant giant cell tumor chordoma), 골연골종(osteochronfroma), 양성 연골종(benign chondroma), 연골모세포종(chondroblastoma), 연골점액섬유종(chondromyxofibroma), 유골 골종(osteoid osteoma) 및 거대세포 종양;

머리 및/또는 신경계의 암, 예컨대 두개골, 뇌막, 뇌, 척수의 암;

부인과 암(gynecological cancer), 예컨대 자궁, 자궁경부, 난소의 암, 외음, 질, 나팔관의 암;

혈액암, 예컨대 혈액 및 골수의 암, 호지킨병(Hodgkin's disease), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma);

피부암, 예컨대 악성 흑색종, 기저세포암종(basal cell carcinoma), 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 기태 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드; 신경섬유종증 및 부신(adrenal gland); 및

신경모세포종으로 구성된 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 화합물, 용도, 또는 방법.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 고형 종양암인, 사용하기 위한 화합물, 용도, 또는 방법.

청구항 19

단서 (A) 및 (C) 없이, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 선택적으로 하나 이상의 약제학적

으로 허용 가능한 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

조합 생성물로서,

- (A) 단서 (A) 및 (C) 없이 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및
- (B) 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제

를 포함하고, 여기서, 각각의 구성성분 (A) 및 (B)는 선택적으로, 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 제제화되는, 조합 생성물.

청구항 21

파트-키트(kit-of-parts)로서,

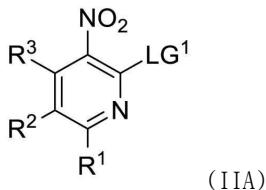
- (a) 제19항에 따른 약제학적 제제; 및
- (b) 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합된, 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제

를 포함하고, 여기서, 구성성분 (a) 및 (b)는 각각, 다른 것과 함께 투여되기에 적합한 형태로 제공되는, 파트-키트.

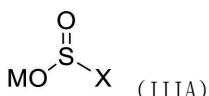
청구항 22

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 공정(process)으로서, 상기 공정은

- (i) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 산의 존재 및 적합한 용매의 존재 하에, 그리고 선택적으로 적합한 상 전이 촉매의 존재 하에, 화학식 IIA의 화합물을 화학식 IIIA의 화합물과 반응시키는 단계로서:

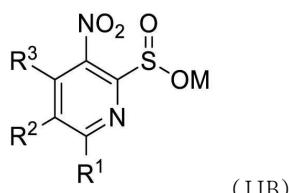


화학식 IIA에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, LG^1 은 적합한 이탈기를 나타내고,

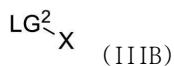


화학식 IIIA에서, X는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, M은 알칼리 금속 이온을 나타내는, 단계;

- (ii) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 산의 존재 및 적합한 용매의 존재 하에, 그리고 선택적으로 적합한 상 전이 촉매의 존재 하에, 화학식 IIB의 화합물을 화학식 IIIB의 화합물과 반응시키는 단계로서:



화학식 IIB에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, M은 알칼리 금속 이온을 나타내고,

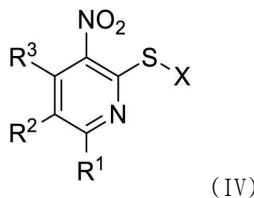


화학식 IIIB에서, X는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, LG^2 는 적합한 이탈기를 나타내는, 단계;

(iii) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 금속 할라이드의 존재 및 적합한 용매의 존재 하에, 화학식 IIA의 화합물을 화학식 IIIA의 화합물과 반응시키는 단계;

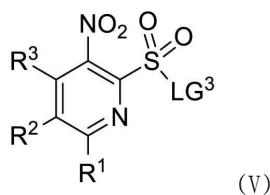
(iv) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 금속 할라이드의 존재 및 적합한 용매의 존재 하에, 화학식 IIB의 화합물을 화학식 IIIB의 화합물과 반응시키는 단계;

(v) 적합한 용매의 존재, 그리고 선택적으로 물의 존재 하에, 화학식 IV의 화합물을 적합한 산화제와 반응시키는 단계로서:

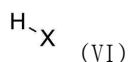


화학식 IV에서, R^1 내지 R^3 및 X는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것인, 단계;

(vi) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 루이스산의 존재 및 적합한 용매의 존재 하에, 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계로서:



화학식 V에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, LG^3 은 적합한 이탈기를 나타내고,



화학식 VI에서, X는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것인 단계를 포함하는, 공정.

청구항 23

실시예를 참조로, 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 사용하기 위한 화합물, 용도, 방법, 제제, 사용하기 위한 제제, 또는 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 화합물과 조성물, 및 암 치료에서 이들의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 클루타티온 리덕타제의 최소 저해와 더불어 티오레독신 리덕타제의 특이적이고 강력한 저해를 통해 암을 치료하기 위한 신규 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 이 명세서에서 명백히 선행-공개 문헌의 목록 또는 고찰은 필수적으로, 상기 문헌이 당업계의 일부이고 보편적인 일반 지식임을 인정하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

- [0003] 종양 유전자의 역할의 증가된 이해, 및 새로운 항암 치료와 진단의 개발이 암 환자의 기대 수명을 개선하긴 하였지만, 암, 예컨대 유방암, 두경부암, 흑색종, 교모세포종, 백혈병, 및 결장 및 폐 암에 대해 더 효과적이고 독성이 덜한 치료를 확인하고자 하는 높은 의학적 요구가 여전히 존재한다.
- [0004] 반응성 산소종의 과도한 생성이 이들의 왜곡된 대사 및 지나친 복제 구동(replicative drive)으로 인해 암세포의 보편적인 특징이라는 것은 잘 공지되어 있다. 암세포는 강력한 항산화 방어 기전의 동시적인 상향조절을 통해 이들 암세포의 부자연스럽게 높은 반응성 산소종 생성에서 생존할 수 있다.
- [0005] 방사선요법 및 화학요법 프로토콜은 항산화 방어 기전과 경쟁하여, 다수의 세포 구획 및 표적을 표적화하는 것을 통해 반응성 산소종 수준을 적응된(adapted) 역치를 지나 더 증가시킨다. 따라서, 암세포의 내인성 반응성 산소종 생성에 대한 이들 암세포의 민감화는 암세포 사멸을 추가로 유도할 수 있다. 대조적으로, 정상 세포는 산화 스트레스에 대항하는 능력을 보유하였다. 이를 염두에 두고, 반응성 산소종 수준이 더 증가될 수 있거나 또는 반응성 산소종에 대한 세포 방어가 의도적으로 손상될 수 있다면, 이들 시스템은 항암 요법에 가능한 치료 작용 기전을 허용하는 역할을 할 수 있는 것으로 제안되었다(문헌[Luo, J., Solimini, N.L. & Elledge, S.J., *Cell*, **136**, 823 (2009); Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P., *Nat Rev Drug Discov*, **8**, 579 (2009)]).
- [0006] 산화 스트레스에 대한 암세포의 증가된 관용성(tolerance)은 인간 및 다른 포유류에서 2개의 주요 항산화제 시스템: 글루타티온 및 티오레독신 시스템의 활성화를 통해 발생할 수 있다. 따라서, 글루타티온 및 티오레독신 시스템의 동시적인 저해는 항암 활성을 위한 기전으로서 제안되었다(문헌[Harris, I.S., et al., *Cancer Cell* **27**, 211 (2015); Mandal, P.K., et al., *Cancer Res*, **70**, 9505-9514 (2010); Fath, M.A., Ahmad, I.M., Smith, C.J., Spence, J. & Spitz, D.R., *Clin Cancer Res.*, **17**, 6206 (2011)]).
- [0007] 사이토솔(cytosolic) 티오레독신 리덕타제는 전체 사이토솔 티오레독신 시스템을 위한 주된 효소이며, 이는 즉, 신호전달 사건 및 항산화 활성의 캐스케이드를 담당한다(문헌[Arnér, E. S. J., *Biochim Biophys Acta*, **1790**, 495-526 (2009)]). 다양한 암에서 사이토솔 티오레독신 리덕타제의 높은 발현 수준은 보다 심각한 암 표현형, 화학치료 약물 내성, 및 불량한 예후와 상관관계가 있다.
- [0008] 그러나, 정상적인 비-암성 세포는 생존을 위해 글루타티온 또는 티오레독신 시스템을 필요로 하기 때문에(문헌[Arnér, E.S. & Holmgren, A., *Eur J Biochem*, **267**, 6102 (2000); Lillig, C.H., Berndt, C. & Holmgren, A., *Biochim Biophys Acta*, **1780**, 1304 (2008); Prigge, J.R., et al., *Free Radic Biol Med*, **52**, 803 (2012)]), 주요한 원치 않는 독성을 촉발하지 않으면서 이들 항산화제 시스템 둘 모두를 치료적으로 표적화하는 것은 어렵다.
- [0009] 항암 치료를 위한 몇몇 화학치료 프로토콜은 세포의 다른 구성성분과 더불어 사이토솔 티오레독신 리덕타제의 저해를 수반하는 것으로 제안되었다(문헌[Becker, K. et al. *Eur. J. Biochem.*, **267**, 6118 (2000)]). 예를 들어, 방사선 민감화(radiosensitizing) 약물 및 티오레독신 리덕타제 저해제로서 판매되는 모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium) 또한, 강력한 리보뉴클레오파타이드 리덕타제 저해제이다(문헌[Hashemy, S. I., Ungerstedt, J. S., Zahedi Avval, F. & Holmgren, A., *J Biol Chem*, **281**, 10691 (2006)]). 강력한 티오레독신 리덕타제 저해제인 아우라노핀(Auranofin)은 동시적으로, 미토콘드리아로 국소화되고 이를 손상시킨다(문헌[Cox, A.G., Brown, K.K., Arnér, E.S. & Hampton, M.B., *Biochem Pharmacol*, **76**, 1097-1109 (2008); Krishnamurthy, D., et al., *J Med Chem*, **51**, 4790 (2008); Rigobello, M.P., Folda, A., Baldoin, M.C., Scutari, G. & Bindoli, A., *Free Radic Res*, **39**, 687 (2005)]).
- [0010] 티오레독신 리덕타제의 구조 및 기능, 이의 저해와 연관된 생물학적 효과, 예컨대 암 치료를 위한 기전으로서의 이의 잠재성, 및 잠재적인 저해제로서 이전에 개시된 화합물은 문헌[Zhang, B. et al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2016)]에서 검토된다.
- [0011] 본 발명은 글루타티온 시스템의 기능을 지지하는 밀접하게 관련된 플라보단백질(flavoprotein) 글루타티온 리덕타제를 표적화하지 않으면서, 사이토솔 티오레독신 리덕타제를 특이적으로 그리고 강력하게 표적화하고 이와 동시에 제한된 독성 부작용을 제시하는 새로운 효율적인 항암 치료를 수득하는 수단으로서 신규 화합물의 개발 및 용도에 관한 것이다.
- [0012] 특히, 본 발명자들은 예상외로, 신규 퍼리디닐 설폰 화합물이 글루타티온 리덕타제의 유의한 저해를 유발하지 않으면서, 사이토솔 티오레독신 리덕타제의 강하게-결합하는(및 일부 경우 효과적으로 비가역적인) 저해제로서

작용함으로써 상기 효소의 고도로 선택적인 저해를 달성할 수 있음을 확인하였다.

[0013] 구체적으로, 신규 피리디닐 설폰은 글루타티온 리덕타제보다는 티오래독신 리덕타제를 선택적으로 강력하게 저해함으로써, 정상 세포에 대해서는 최소의 일반 독성 효과를 가지면서, 고장난 산화환원 상태를 갖는 암 형태에 대해 효과를 발휘하는 잠재성을 갖는다. 이러한 저해제는 또한, 방사선 요법 또는 다른 화학치료 접근법과 함께 사용되기에 적합한 보조 요법일 수 있다. 이들 놀라운 결과를 기초로, 본 발명은 새로운 암 치료를 제공하는 것을 목표로 한다.

[0014] 소정의 알킬설포닐-니트로피리딘은 문헌[Talik, Z., et al., Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej imienia Oskara Langego we Wroclawiu **255**, 137 (1984); Talik, T.; Talik, Z., Pol. J. Chem., **52**, 163 (1978) 및 Moshchitskii, S. D., et al., Khim. Get. Soedin., 802 (1975)]에 기재된 바와 같이 합성되었거나 상업적으로 입수 가능한 것으로 주장되었으나 이들에 속하는 것으로 생각해도 소용이 없다.

[0015] 국제 특허 출원 WO 03/093250은 예를 들어 CNS 관련 장애에 사용되는 화합물의 합성을 위한 중간산물로서 6-메톡시-2-(메틸설포닐)-3-니트로피리딘을 주장하고 있다.

[0016] 유럽 특허 출원 EP 220857은 예를 들어 살충제, 진드기구충제 및 살선충제로서 6-(이소부틸설포닐)-5-니트로피리딘-2-일 메탄설포네이트 및 이의 용도를 주장하고 있다.

[0017] 문헌[Jamouille, J.C., et al., Ann. Pharm. Fr. **41**, 61 (1983)]은 소정의 알킬설포닐-니트로피리딘을 구충제로서 기재하고 있다.

[0018] 소정의 알킬설포닐-니트로피리딘은 문헌[Jamouille, J.C.; Lapiere, C.L., J. Pharm. Belg. **30**, 114 (1975)]에 언급되어 있다.

[0019] 미국 특허 출원 4456469 및 유럽 특허 출원 EP 35893은 소정의 알킬설포닐-니트로피리딘을 제초제로서 기재하고 있다.

[0020] 국제 특허 출원 WO 2015/081813 및 중국 특허 출원 CN 105503827, CN 105085483, CN 104987324 및 CN 10467221은 암 치료에 유용한 화합물을 기재하고 있으며, 여기서, 알킬설포닐기로 치환된 소정의 니트로피리딘은 합성 중간산물로서 사용되어 왔다.

[0021] 국제 특허 출원 WO 97/08147 및 독일 특허 출원 DE 19531348은 소정의 알킬설포닐니트로피리딘을 농업용 살진균제로서 기재하고 있다.

[0022] 국제 특허 출원 WO 99/36391은 2개의 벤젠설폰아미드를 치료제로서 기재하고 있다. 그 중 어느 것도 니트로 치환기를 갖는 피리딘 고리를 함유하지 않는다.

[0023] 국제 특허 출원 WO 2007/124546은 바이러스 감염의 치료에 유용한 3-시아노-4,6-디아릴치환된 피리딘을 기재하고 있다. 그러나, 예시된 화합물 중 어느 것도 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환되는 알킬기에 연결된 니트로 치환된 피리딘을 함유하지 않는다.

[0024] 국제 특허 출원 WO 95/29897은 소정의 (H^+/K^+)ATPase 저해제 및 바이러스 감염의 치료에서 이들의 용도를 기재하고 있다. 그러나, 예시된 화합물 중 어느 것도 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환되는 알킬기에 연결된 니트로 치환된 피리딘을 함유하지 않는다.

[0025] 국제 특허 출원 WO 98/54139는 예를 들어, 설포닐기를 통해 프로필기에 연결된 피리딘의 제조 공정을 기재하고 있다. 그러나, 예시된 화합물 중 어느 것도 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환되는 알킬기에 연결된 니트로 치환된 피리딘을 함유하지 않는다.

[0026] 국제 특허 출원 WO 99/010320 및 WO 99/017777은 소정의 화합물 및 암과 같은 질환의 치료에서 이들의 용도를 기재하고 있다. 그러나, 예시된 화합물 중 어느 것도 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환되는 알킬기에 연결된 니트로 치환된 피리딘을 함유하지 않는다.

[0027] 국제 특허 출원 WO 01/064642는 소정의 화합물 및 응고 장애의 치료에서 이들의 용도를 기재하고 있다. 그러나, 예시된 화합물 중 어느 것도 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환되는 알킬기에 연결된 니트로 치환된 피리딘을 함유하지 않는다.

[0028] 중국 특허 출원 CN 102206172는 소정의 항바이러스 화합물을 기재하고 있다. 그러나, 예시된 화합물 중 어느 것

도 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환되는 알킬기에 연결된 니트로 치환된 피리딘을 함유하지 않는다.

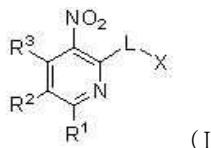
[0029] 국제 특허 출원 WO 2007/076875는 세로토닌 수송체 상에 작용하는 화합물을 기재하고 있다. 그러나, 예시된 화합물 중 어느 것도 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환되는 알킬기에 연결된 니트로 치환된 피리딘을 함유하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 현재, 설포닐 모이어티를 통해 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기에 연결된 소정의 니트로 치환된 피리딘이 이러한 화합물을 암 치료에 유용하게 만드는 놀라운 특성을 갖는 것으로 확인되었다.

본 발명의 화합물

[0032] 본 발명의 제1 양태에서, 화학식 I의 화합물



(I)

[0034] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 화학식 I에서:

[0035] L은 $-S(O)_n-$ 을 나타내며;

[0036] n은 2 또는 1을 나타내며;

[0037] X는 Y로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{2-12} 알키닐을 나타내며;

[0038] R^1 은 할로, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ 을 나타내고;

[0039] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H, 할로, R^{a1} , $-CN$, $-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}$, $-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}$, $-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}$, $-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}$, $-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}$, $-A^{f1}-S(O)_pOR^{i1}$, $-N_3$, $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ 을 나타내며;

[0040] 각각의 A^{a1} 내지 A^{f1} 은 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p1})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;

[0041] 각각의 Q^{a1} 내지 Q^{c1} 은 독립적으로 $=O$, $=S$, $=NR^{n1}$ 또는 $=N(OR^{o1})$ 을 나타내며;

[0042] 각각의 R^{a1} 및 R^{f1} 은 독립적으로, G^{1a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, G^{1b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{1c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{1d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

[0043] 각각의 R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} 및 R^{p1} 은 독립적으로 H, G^{1a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, G^{1b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴, G^{1c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{1d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴을 나타내며;

[0044] 임의의 R^{c1} 및 R^{d1} , R^{g1} 및 R^{h1} 및/또는 R^{j1} 및 R^{k1} 은 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤�테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{1b} , 하나 이상의 G^{1a} 에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 알키닐, 및 $=O$ 로부터

독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

[0045] 각각의 G^{1a} 및 G^{1b} 는 독립적으로 할로, $-CN$, $-N(R^{a2})R^{b2}$, $-OR^{c2}$, $-SR^{d2}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

[0046] 각각의 R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} 및 R^{d2} 는 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내거나;

[0047] R^{a2} 및 R^{b2} 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 플루오로 및 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 알키닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

[0048] 각각의 Y 는 독립적으로 할로, R^{a3} , $-CN$, $-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}$, $-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}$, $-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}$, $-A^{d2}-S(O)_{q}R^{f3}$, $-A^{e2}-S(O)_{q}N(R^{g3})R^{h3}$, $-A^{f2}-S(O)_{q}OR^{i3}$, $-N_3$, $-N(R^{j3})R^{k3}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

[0049] 각각의 Q^{a2} 내지 Q^{c2} 는 독립적으로 $=0$, $=S$, $=NR^{n3}$ 또는 $=N(OR^{o3})$ 을 나타내며;

[0050] 각각의 A^{a2} 내지 A^{f2} 는 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p3})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;

[0051] 각각의 R^{a3} 은 독립적으로, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

[0052] 각각의 R^{f3} 은 독립적으로, G^{2a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

[0053] 각각의 R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{k3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} 및 R^{p3} 은 독립적으로 H , G^{2a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내거나;

[0054] 임의의 2개의 R^{c3} 및 R^{d3} , R^{g3} 및 R^{h3} 및/또는 R^{j3} 및 R^{k3} 은 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3-내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴, 및 $=0$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

[0055] 각각의 G^{2a} 는 독립적으로 할로, $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

[0056] 각각의 G^{2b} 는 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

[0057] 각각의 G^{2c} 및 G^{2d} 는 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a4})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)_{q}R^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)_{q}N(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)_{q}OR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ 또는 $-SR^{m4}$ 를 나타내며;

며;

[0058] 각각의 Q^{a3} 내지 Q^{c3} 은 독립적으로 $=0$, $=S$, $=NR^{n4}$ 또는 $=N(OR^{o4})$ 를 나타내며;

[0059] 각각의 A^{a3} 내지 A^{f3} 은 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p4})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;

[0060] 각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 는 독립적으로, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{3d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴, G^{3c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{3d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

[0061] 각각의 R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} 및 R^{p4} 는 독립적으로, H , G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴, G^{3c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{3d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴을 나타내거나;

[0062] 임의의 R^{c4} 및 R^{d4} , R^{g4} 및 R^{h4} 및/또는 R^{j4} 및 R^{k4} 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤�테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

[0063] 각각의 G^{3a} 및 G^{3b} 는 독립적으로 할로, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ 또는 $=O$ 를 나타내며;

[0064] 각각의 R^{a5} 는 독립적으로, G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내며;

[0065] 각각의 R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} 및 R^{e5} 는 독립적으로 H , 또는 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내거나;

[0066] 각각의 R^{b5} 및 R^{c5} 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤�테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

[0067] 각각의 G^4 는 독립적으로 할로, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ 또는 $=O$ 를 나타내며;

[0068] 각각의 R^{a6} 은 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내며;

[0069] 각각의 R^{b6} , R^{c6} 및 R^{d6} 은 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내고;

[0070] 각각의 p 및 q 는 독립적으로 1 또는 2를 나타내고,

[0071] 이러한 화합물은 본원에서 본 발명의 화합물로 지칭될 수 있되,

[0072] 단, 화학식 I의 화합물은

[0073] (A)

[0074] 2-((1-클로로프로판-2-일)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,

- [0075] 2-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)에탄-1-설폰아미드,
- [0076] 2-((2-클로로에틸)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,
- [0077] 2-((4-클로로부탄-2-일)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,
- [0078] 2-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)에탄-1-설포닐 클로라이드,
- [0079] 2-((3-클로로-2-메틸프로필)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,
- [0080] 2-((3-클로로프로필)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘,
- [0081] 6-메톡시-3-니트로-2-(비닐설포닐)페리딘,
- [0082] 6-메톡시-2-(메틸설포닐)-3-니트로페리딘,
- [0083] 6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-(메틸설포닐)-3-니트로페리딘,
- [0084] 6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-2-(메틸설포닐)-3-니트로페리딘, 또는
- [0085] 6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-(에틸설포닐)-3-니트로페리딘;
- [0086] 또는
- [0087] (B)
- [0088] 2-(부틸설퍼닐)-3-니트로-페리딘;
- [0089] 또는
- [0090] (C)
- [0091] 3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-2-프로펜산 메틸 에스테르,
- [0092] 3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-2-프로펜산 에틸 에스테르,
- [0093] 6-[(2-메틸프로필)설퍼닐]-5-니트로-2-메탄설포네이트-2-페리디놀,
- [0094] 3-클로로-2-[(6-클로로-3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]-벤조산 에틸 에스테르,
- [0095] 3-니트로-2-[(4-페페리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
- [0096] 3-니트로-2-[(3-페롤리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
- [0097] 3-니트로-2-[(3-페페리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
- [0098] 3-니트로-2-[(2-페롤리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
- [0099] 3-니트로-2-[(2-페페리디닐메틸)설퍼닐]-페리딘,
- [0100] 4-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]메틸]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
- [0101] 3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]메틸]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
- [0102] 3-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]메틸]-1-페롤리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
- [0103] 2-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]메틸]-1-페롤리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
- [0104] 2-[(3-니트로-2-페리디닐)설퍼닐]메틸]-1-페페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르,
- [0105] 6-[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-(메틸설퍼닐)-3-니트로-페리딘, 또는
- [0106] 6-[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-(에틸설퍼닐)-3-니트로-페리딘을 나타내지 않는다.
- [0107] 의심할 바 없이, 상기 단서(provisos)의 것을 포함하지 않는 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 본원에서 본 발명의 화합물로 지칭될 수 있다. 유사하게는, 본 발명의 제1 양태의 화합물에 대한 지칭은 상기 단서를 포함하여 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭할 것이다. 이와 같이, 본 발명의 제1 양태의 화합물은 본 발명의 화합물의 특정 실시형태를 나타낸다.

- [0108] 당업자는 본 발명의 화합물에 관한 본원의 지침이 모든 실시형태 및 이의 특정 형태에 대한 지침을 포함할 것임을 이해할 것이다.
- [0109] 다르게 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업계의 당업자가 보편적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0110] 약제학적으로-허용 가능한 염은 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 이러한 염은 종래의 수단에 의해, 예를 들어 선택적으로 용매 내에서 또는 염이 불용성인 배지 내에서, 자유 산 또는 자유 염기 형태의 본 발명의 화합물과 하나 이상의 당량의 적절한 산 또는 염기의 반응 및 뒤이어 표준 기술을 사용한(예를 들어 진공내에서, 동결-건조에 의해 또는 여과에 의해) 상기 용매 또는 상기 배지의 제거에 의해 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대-이온을 또 다른 반대-이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.
- [0111] 언급될 수 있는 특정 산 부가염으로는, 카르복실레이트 염(예를 들어 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 이소부티레이트, 헵타노에이트, 데카노에이트, 카프레이트, 카프릴레이트, 스테아레이트, 아크릴레이트, 카프로에이트, 프로피올레이트, 아스코르베이트, 시트레이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, α -하이드록시부티레이트, 락테이트, 타르트레이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 디니트로벤조에이트, σ -아세톡시벤조에이트, 살리실레이트, 니코티네이트, 이소니코티네이트, 신나메이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 말레이트, 하이드록시말레이트, 히푸레이트, 프탈레이트 또는 테레프탈레이트 염), 할라이드 염(예를 들어 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 염), 설포네이트 염(예를 들어 벤젠설포네이트, 메틸-, 브로모- 또는 클로로-벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 프로판설포네이트, 하이드록시에탄설포네이트, 1- 또는 2-나프탈렌-설포네이트 또는 1,5-나프탈렌디설포네이트 염) 또는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 또는 니트레이트 염 등이 있다.
- [0112] 언급될 수 있는 특정 염기 부가염은 알칼리 금속(예컨대 Na 및 K 염), 알칼리 토금속(예컨대 Mg 및 Ca 염), 유기 염기(예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 라이신) 및 무기 염기(예컨대 암모니아 및 알루미늄 하이드록사이드)를 이용하여 형성된 염을 포함한다. 보다 특히, 언급될 수 있는 염기 부가염은 Mg, Ca, 가장 특히 K 및 Na 염을 포함한다.
- [0113] 의심할 바 없이, 본 발명의 화합물은 고체로서 존재할 수 있고, 따라서 본 발명의 범위는 이의 모든 비정질, 결정질 및 부분 결정질 형태를 포함하고, 오일로서도 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물이 결정질 및 부분 결정질 형태로 존재하는 경우, 이러한 형태는 용질을 포함할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한, 용액에 존재할 수 있다.
- [0114] 본 발명의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서 각각의 개별 이중 결합에 대하여 E (반대쪽 (entgegen)) 및 Z (같은쪽(zusammen)) 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0115] 본 발명의 화합물은 또한, 호변이성을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성 형태 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0116] 본 발명의 화합물은 또한, 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 광학이성 및/또는 부분입체이성(diastereoisomerism)을 나타낼 수 있다. 부분입체이성질체는 종래의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정을 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체이성질체는 종래의 기술, 예를 들어 분별 결정 또는 HPLC를 사용하여 화합물의 라세미 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 단리될 수 있다. 대안적으로, 요망되는 광학 이성질체는 라세미화 또는 애피머화를 유발하지 않을 조건 하에 적절한 광학적 활성 출발 물질의 반응(즉, '카이랄 폴(pool)' 방법)에 의해, 후속적으로 적합한 단계에서 제거될 수 있는 '카이랄 보조물'과 적절한 출발 물질의 반응에 의해, 예를 들어 호모카이랄산을 이용한 유도체화(즉, 동적 분해(dynamic resolution)를 포함하여 분해)에 의해; 뒤이어 종래의 수단, 예컨대 크로마토그래피에 의한 부분입체이성 유도체의 분리에 의해, 또는 모두 당업자에게 공지된 조건 하에 적절한 카이랄 시약 또는 카이랄 촉매와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 모든 입체이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0117] 본원에 사용된 바와 같이, 할로 및/또는 할로겐에 대한 지침은 독립적으로, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오

도(예를 들어, 플루오로 및 클로로)를 지칭할 것이다.

[0118] 다르게 명시되지 않는 한, 본원에 정의된 C_{1-z} 알킬기(여기서, z는 이 범위의 상한임)는 직쇄일 수 있거나, 충분한 수(즉, 적절하다면 최소 2 또는 3개)의 탄소 원자가 존재하는 경우 분지쇄, 및/또는 사이클릭일 수 있다(따라서 C_{3-z} 사이클로알킬기를 형성함). 충분한 수(즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 이러한 기는 또한, 부분 사이클릭일 수 있다(따라서 C_{3-z} 부분 사이클로알킬기를 형성함). 언급될 수 있는 부분 사이클릭 알킬기는 사이클로프로필메틸 및 사이클로헥실에틸을 포함한다. 충분한 수의 탄소 원자가 존재하는 경우, 이러한 기는 또한, 멀티사이클릭(예를 들어 비사이클릭 또는 트리사이클릭) 또는 스피로사이클릭일 수 있다.

[0119] 다르게 명시되지 않는 한, 본원에 정의된 C_{2-z} 알케닐기(여기서, z는 이 범위의 상한임)는 직쇄일 수 있거나, 충분한 수(즉, 최소 3개)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 분지쇄, 및/또는 사이클릭일 수 있다(따라서 C_{4-z} 사이클로알케닐기를 형성함). 충분한 수(즉, 최소 5개)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 이러한 기는 또한 부분 사이클릭일 수 있다. 언급될 수 있는 부분 사이클릭 알케닐기는 사이클로펜테닐메틸 및 사이클로헥세닐메틸을 포함한다. 충분한 수의 탄소 원자가 존재하는 경우, 이러한 기는 또한, 멀티사이클릭(예를 들어 비사이클릭(bicyclic) 또는 트리사이클릭) 또는 스피로사이클릭일 수 있다.

[0120] 다르게 명시되지 않는 한, 본원에 정의된 C_{2-z} 알키닐기(여기서, z는 이 범위의 상한임)는 직쇄일 수 있거나, 충분한 수(즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 분지쇄일 수 있다.

[0121] 의심할 바 없이 당업자는, 용어 알킬이 포화된 탄화수소 모이어티를 지칭할 것인 반면, 용어 알케닐은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 불포화된 탄화수소 모이어티를 지칭할 것이고, 용어 알키닐은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 불포화된 탄화수소 모이어티를 지칭할 것이며, 이러한 알킬, 알케닐 및 알키닐기는 종합적으로 하이드로카르빌기로서 지칭될 수 있음을 이해할 것이다. 나아가, 이러한 불포화된 탄화수소 모이어티는 그 안에 포함된 가장 높은 불포화도를 참조로 지칭될 것이다(예를 들어 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 탄화수소 모이어티는 알키닐로 지칭될 것이긴 하지만, 이러한 모이어티는 또한 "알케닐 알키닐" 등과 같은 용어를 사용하여 지칭될 수 있음).

[0122] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 헤테로사이클릭은 바-방향족 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클릴기(이들 기는 추가로 가교될 수 있음)를 지칭할 수 있으며, 여기서, 고리 시스템 내의 원자 중 적어도 하나(예를 들어 1 내지 4개)는 탄소가 아니고(즉, 헤테로원자), 고리 시스템 내의 원자의 총 수는 3 내지 12(예를 들어 5 내지 10, 가장 바람직하게는 3 내지 8, 예를 들어 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴기)이다. 나아가, 이러한 헤테로사이클리는 포화되어 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있거나, 하나 이상의 탄소-탄소, 또는 가능하다면 탄소-헤테로원자 또는 헤테로원자-헤테로원자 이중 및/또는 삼중 결합을 함유하여 불포화되어 예를 들어 C_{2-z} (예를 들어 C_{4-z}) 헤테로사이클로알케닐(여기서, z는 이 범위의 상한임) 또는 C_{7-z} 헤�테로사이클로알키닐 기를 형성할 수 있다. 언급될 수 있는 C_{2-z} 헤�테로사이클릴기는 7-아자비사이클로-[2.2.1]헵타닐, 6-아자비사이클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자비사이클로[3.2.1]-옥타닐, 8-아자비사이클로[3.2.1]옥타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 2,3-디하이드로이소티아졸릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로페리디닐, 디하이드로페롤릴(2,5-디하이드로페롤릴 포함), 디옥솔라닐(1,3-디옥솔라닐 포함), 디옥사닐(1,3-디옥사닐 및 1,4-디옥사닐 포함), 디티아닐(1,4-디티아닐 포함), 디티올라닐(1,3-디티올라닐 포함), 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타닐, 6-옥사비사이클로[3.2.1]-옥타닐, 옥세타닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 셀폴라닐, 3-셀폴레닐, 테트라하이드로파라닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로파리디닐(예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로파리디닐 및 1,2,3,6-테트라하이드로파리디닐), 티에타닐, 티이라닐, 티올라닐, 테트라하이드로티오파라닐, 티오모르폴리닐, 트리티아닐(1,3,5-트리티아닐 포함), 트로파닐 등을 포함한다. 헤�테로사이클릴기 상의 치환기는 적절하다면, 헤테로원자를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치할 수 있다. 나아가, 치환기가 또 다른 사이클릭 화합물인 경우, 상기 사이클릭 화합물은 헤�테로사이클릴기 상의 단일 원자를 통해 부착되어 소위 "스피로 화합물"을 형성할 수 있다. 헤�테로사이클릴기의 부착점은, (적절하다면) 추가의 헤�테로원자(예컨대 질소 원자)를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자, 또는 고리 시스템의 일부로서 존재할 수 있는 임의의 융합된 카르보사이클릭 고리 상의 원자를 통해서일 수 있다. 헤�테로사이클릴기는 또한, N- 또는 S-산화된 형태로 존재할 수 있다.

[0123] 본원에서 언급될 때 각각의 경우, 언급될 수 있는 특정 헤�테로사이클릴기는 3- 내지 8-원 헤�테로사이클릴기(예를 들어 4- 내지 6-원 헤�테로사이클릴기)를 포함한다.

- [0124] 본원에 사용될 수 있는 바와 같이, 용어 아릴은 C_{6-14} (예를 들어 C_{6-10}) 방향족 기에 대한 지칭을 포함한다. 이러한 기는 모노사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있고, 비사이클릭인 경우 전체적으로 또는 부분적으로 방향족일 수 있다. 언급될 수 있는 C_{6-10} 아릴기는 폐닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 인다닐 등(예를 들어 폐닐, 나프틸 등, 예컨대 폐닐)을 포함한다. 의심할 바 없이, 아릴기 상에서 치환기의 부착점은 고리 시스템의 임의의 탄소 원자를 통해서일 수 있다.
- [0125] 본원에 사용될 수 있는 바와 같이, 용어 헤테로아릴(또는 헤테로방향족)은 산소, 질소 및/또는 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 14-(예를 들어 5- 내지 10-)원 헤테로방향족 기에 대한 지칭을 포함한다. 이러한 헤�테로아릴기는 1, 2 또는 3개의 고리를 포함할 수 있으며, 이 중 적어도 하나는 방향족이다. 헤�테로아릴/헤테로방향족 기 상의 치환기는 적절하다면, 헤�테로원자를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자 상에 위치할 수 있다. 헤�테로아릴/헤테로방향족 기의 부착점은 (적절하다면) 헤�테로원자를 포함하는 고리 시스템 내의 임의의 원자를 통해서일 수 있다. 비사이클릭 헤�테로아릴/헤테로방향족 기는 하나 이상의 추가의 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 고리에 융합된 벤젠 고리를 포함할 수 있으며, 이러한 경우, 폴리사이클릭 헤�테로아릴/헤테로방향족 기의 부착점은 벤젠 고리 또는 헤�테로아릴/헤테로방향족 또는 헤�테로사이클릭 고리를 포함하는 임의의 고리를 통해서일 수 있다. 언급될 수 있는 헤�테로아릴/헤테로방향족 기의 예는 피리디닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 이미다조피리미디닐, 이미다조티아졸릴, 티에노티오페닐, 피리미디닐, 푸로피리디닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 피라지닐, 피라졸로피리미디닐, 인다졸릴, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴 및 푸리닐을 포함한다. 헤�테로아릴/ 헤�테로방향족 기의 옥사이드(예를 들어 N -옥사이드)가 또한, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 언급된 바와 같이, 헤�테로아릴은, 하나의 고리가 방향족인(및 다른 고리는 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있음) 폴리사이클릭(예를 들어 비사이클릭) 기를 포함한다. 따라서, 언급될 수 있는 다른 헤�테로아릴기는 예를 들어 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조[1,4]디옥시닐, 디하이드로벤조[*d*]-이소티아졸, 3,4-디하이드로벤즈[1,4]옥사지닐, 디하이드로벤조티오페닐, 인돌리닐, 5*H*, 6*H*, 7*H*-피롤로[1,2-*b*]피리미디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 티오크로마닐 등을 포함한다.
- [0126] 의심할 바 없이, 본원에 사용된 바와 같이, 헤�테로원자에 대한 지칭은, 당업자에 의해 이해되는 것과 이들의 정상적인 의미를 가질 것이다. 언급될 수 있는 특정 헤�테로원자는 인, 셀레늄, 텔루륨, 규소, 붕소, 산소, 질소 및 황(예를 들어 산소, 질소 및 황)을 포함한다.
- [0127] 의심할 바 없이, 폴리사이클릭(예를 들어 비사이클릭) 기(예를 들어 헤�테로사이클릴기의 맥락에서 이용될 때)에 대한 지칭은, 이러한 고리를 직쇄로 전환시키기 위해 2개 초과의 절단(scission)이 필요할 고리 시스템을 지칭할 것이며, 이때, 이러한 절단의 최소 수는 정의된 고리의 수에 상응한다(예를 들어 용어 비사이클릭은 고리를 직쇄로 전환시키기 위해 최소 2개의 절단이 필요할 것임을 가리킬 수 있음). 의심할 바 없이, 용어 비사이클릭(예를 들어 헤�테로사이클릴기의 맥락에서 이용될 때)은, 2-고리 시스템의 제2 고리가 제1 고리의 2개의 인접 원자를 사이에서 형성된 기를 지칭할 수 있고, 2개의 비-인접 원자들이 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 사슬(적절하다면)에 의해 연결되며 이후에 이러한 기는 가교된 것으로 지칭될 수 있는 기를 지칭할 수도 있다.
- [0128] 의심할 바 없이, 아릴 또는 헤�테로아릴기가 이중 결합, 예컨대 =O를 통해 기(group)로 치환될 때, 아릴 또는 헤테로아릴기는 부분적으로 방향족이며, 즉, 아릴 또는 헤�테로아릴기는 적어도 하나의 고리가 방향족이 아닌 적어도 2개의 고리로 구성되는 것으로 이해된다.
- [0129] 본 발명은 또한, 자연상에서 통상적으로 확인되는 원자 질량 또는 질량수(또는 자연상에서 가장 풍부하게 확인되는 것)와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체되는 사실을 제외하고는, 본원에 인용된 것과 동일한 본 발명의 동위 원소-표지 화합물을 포함한다. 본원에서 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위 원소는 본 발명의 화합물의 범위 내에서 고려된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한, 중수소화된(deuterated) 화합물, 즉, 하나 이상의 수소 원자가 수소 동위 원소 중수소에 의해 대체된 화합물을 포함한다.
- [0130] 의심할 바 없이, 본 발명의 화합물에서 2개 이상의 치환기의 정체성(identity)이 동일할 수 있는 경우, 각각의 치환기의 실제 정체성은 어떤 방식으로도 상호의존적이지 않다. 예를 들어, 2개 이상의 Y 기가 존재하는 상황에서, 이들 Y기는 동일하거나 상이할 수 있다. 유사하게는, 2개 이상의 Y 기가 존재하고 각각이 R^{3a} 을 나타내는 경우, 해당 R^{3a} 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, 1개 초과의 R^{31} 이 존재하고 각각 독립적으로 하나

이상의 G^{1a} 기에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 경우, 각각의 G^{1a} 의 정체성은 어떤 방식으로도 상호의존적이지 않다.

[0131] 의심할 바 없이, " A^{a1} 내지 A^{f1} "과 같은 용어가 본원에 이용되는 경우, 이는 A^{a1} , A^{b1} , A^{c1} , A^{d1} , A^{e1} 및 A^{f1} 을 포함하여 의미하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 다르게 언급되지 않는 한, 동일한 추론은 본원에 사용된 다른 이러한 용어에도 적용될 것이다.

[0132] 당업자는, 본 발명의 주제인 본 발명의 화합물이 안정한 화합물을 포함함을 이해할 것이다. 즉, 본 발명의 화합물은 예를 들어 반응 혼합물로부터 유용한 순도까지의 단리에서 생존할 정도로 충분히 강력한 화합물을 포함한다.

[0133] 본 발명의 모든 실시형태 및 본원에 언급된 특정 특징은 본 발명의 개시내용으로부터 벗어나지 않으면서 단독으로, 또는 본원에 언급된 임의의 다른 실시형태 및/또는 특정 특징과 조합하여(따라서 본원에 개시된 바와 같은 더 많은 특정 실시형태 및 특정 특징을 기재함) 취해질 수 있다.

[0134] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은 n이 2를 나타내는 화합물을 포함한다.

[0135] 언급될 수 있는 본 발명의 추가의 화합물은 n이 1을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0136] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은 X가 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐(예를 들어 C_{2-8} 알킬)을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0137] 보다 특히, 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은:

[0138] X가 C_1 알킬을 나타내는 경우(예컨대 X가 C_{1-8} 알킬을 나타내는 실시형태에서와 같이), X는 적어도 하나의(예를 들어 하나의) Y 기로 치환되며; 및/또는(예를 들어 및)

[0139] X가 C_1 알킬 이외의 것을 나타내는 경우(예를 들어 X가 C_{2-8} 알킬을 나타내는 경우, 예컨대 X가 C_{1-8} 알킬을 나타내는 실시형태에서), X는 선택적으로 적어도 하나의(예를 들어 하나의) Y 기(예를 들어 X는 비치환됨)로 치환된다.

[0140] 따라서, 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, X는 비치환된 C_1 알킬을 나타내지 않는다(그렇더라도, 의심의 여지 없이, 본원에 기재된 임의의 실시형태의 이러한 특징은 본원에서 "단서"로서 지정되지 않음).

[0141] 언급될 수 있는 본 발명의 추가의 화합물은 X가 비치환된 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{2-12} 알키닐(예를 들어 C_{2-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐, 예컨대 C_{2-8} 알킬)을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0142] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 추가의 화합물은 X가 비치환된 C_{3-8} 알킬, C_{3-8} 알케닐 또는 C_{3-8} 알키닐(예를 들어 C_{3-8} 알킬, 예컨대 사이클릭 또는 부분 사이클릭 C_{3-6} 알킬)을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0143] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 추가의 화합물은 X가 비치환된 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐 또는 C_{2-12} 알키닐(예를 들어 C_{2-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐 또는 C_{2-8} 알키닐, 예컨대 C_{2-8} 알킬)을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0144] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은 각각의 Y가 독립적으로 할로, R^{a3} , $-CN$, $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-N(R^{b3})C(O)R^{b3}$ (예를 들어 $-N(H)C(O)R^{b3}$), $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ 또는 $=O$ 를 나타내는 화합물을 포함한다.

[0145] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 특정한 화합물은 각각의 Y가 독립적으로 할로(예컨대 플루오로), 또는 특히 R^{a3} , $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-N(H)C(O)R^{b3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ 또는 $-OR^{l3}$ 을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0146] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물(즉, 본 발명의 제1 양태의 화합물을 포함하여, 화학식 I의 화합물)은:

[0147] X가 Y로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되는 C_{2-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{2-6} 알킬, 예컨대 C_{2-3} 알킬)을 나타내며;

- [0148] 각각의 Y가 독립적으로 할로, $-CN$, $-A^{a2}-C(O)R^{b3}$, $-A^{b2}-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$, $-A^{c2}-C(O)OR^{e3}$, $-A^{d2}-S(O)qR^{f3}$, $-A^{e2}-S(O)qN(R^{g3})R^{h3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$, $-OR^{l3}$, $-SR^{m3}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0149] 각각의 Q^{a2} 내지 Q^{c2} 가 독립적으로 $=0$, $=S$, $=NR^{n3}$ 또는 $=N(OR^{o3})$ 을 나타내며;
- [0150] 각각의 A^{a2} 내지 A^{e2} 가 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p3})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;
- [0151] 각각의 R^{f2} 가 독립적으로, G^{2a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;
- [0152] 각각의 R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{e3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{i3} , R^{j3} , R^{k3} , R^{l3} , R^{m3} , R^{n3} , R^{o3} 및 R^{p3} 이 독립적으로 H , G^{2a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴을 나타내거나,
- [0153] 임의의 2개의 R^{c3} 및 R^{d3} , R^{g3} 및 R^{h3} 및/또는 R^{j3} 및 R^{k3} 은 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3-내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로, G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴, G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴, 또는 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴, 및 $=0$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0154] 각각의 G^{2a} 가 독립적으로 할로, $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0155] 각각의 G^{2b} 가 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$, $-SR^{m4}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0156] 각각의 G^{2c} 및 G^{2d} 가 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c4})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)qOR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ 또는 $-SR^{m4}$ 를 나타내며;
- [0157] 각각의 Q^{a3} 내지 Q^{c3} 이 독립적으로 $=0$, $=S$, $=NR^{n4}$ 또는 $=N(OR^{o4})$ 를 나타내며;
- [0158] 각각의 A^{a3} 내지 A^{f3} 이 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p4})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;
- [0159] 각각의 R^{a3} 및 R^{f3} 이 독립적으로, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴을 나타내고;
- [0160] 각각의 R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} 및 R^{p4} 가 독립적으로, H , G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴을 나타내거나,

- [0161] 임의의 R^{c4} 및 R^{d4} , R^{g4} 및 R^{h4} 및/또는 R^{j4} 및 R^{k4} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0162] 각각의 G^{3a} 및 G^{3b} 가 독립적으로 할로, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0163] 각각의 R^{a5} 가 독립적으로, G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0164] 각각의 R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} 및 R^{e5} 가 독립적으로 H , G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나,
- [0165] 각각의 R^{b5} 및 R^{c5} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0166] 각각의 G^4 가 독립적으로 할로, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0167] 각각의 R^{a6} 이 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0168] 각각의 R^{b6} , R^{c6} 및 R^{d6} 이 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0169] 각각의 p 및 q 가 독립적으로 1 또는 2를 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0170] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 특정한 화합물은:
- [0171] X가 Y로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되는 C_{2-8} 알킬(예를 들어 C_{2-5} 알킬)을 나타내며;
- [0172] 각각의 Y가 독립적으로 플루오로, $-N(H)-C(O)R^{b3}$, $-C(O)OR^{e3}$, $-N(H)-S(O)R^{f3}$, $-S(O)R^{f3}$, $-N(H)-S(O)qN(R^{g3})R^{h3}$, $-N(R^{j3})R^{k3}$ 또는 $-OR^{l3}$ 을 나타내며;
- [0173] 각각의 R^{b3} , R^{e3} , R^{f3} , R^{g3} , R^{h3} , R^{j3} , R^{k3} 및 R^{l3} 이 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬을 나타내거나,
- [0174] 임의의 2개의 R^{g3} 과 R^{h3} 및/또는 R^{j3} 과 R^{k3} 이 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 질소를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 하나 이상의 C_{1-3} 알킬에 의해 치환되는 화합물을 포함한다.
- [0175] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은:
- [0176] X가 Y로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되는 C_{2-5} 알킬, C_{2-5} 알케닐 또는 C_{2-5} 알키닐(예를 들어 C_{2-5} 알킬)을 나타내며;
- [0177] 각각의 Y가 독립적으로 플루오로, $-N(R^{j3})R^{k3}$ 또는 $-OR^{l3}$ 을 나타내며; 및/또는
- [0178] 각각의 R^{j3} , R^{k3} 및 R^{l3} 이 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬(예를 들어 $-CH_3$)을 나타내거나,
- [0179] R^{j3} 및 R^{k3} 이 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리(예를 들어 5- 내지 6-원 고리)를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 질소를 함유하고, 상기 고리는 하나 이상의(예를 들어 하나의) C_{1-3} 알킬(예를 들어 $-CH_3$)에 의해 치환되는 화합물을 포함한다.

- [0180] 언급될 수 있는 본 발명의 특정한 화합물은:
- [0181] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);
- [0182] Y가 R^{a3} 을 나타내며;
- [0183] R^{a3} 이 G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 나타내며;
- [0184] 각각의 G^{2b} 가 독립적으로 할로, R^{a4} , -CN, -C(O)R^{b4}, -N(R^{j4})R^{k4}, -OR^{l4}, -SR^{m4} 또는 =0를 나타내며;
- [0185] 각각의 R^{a4} 가 독립적으로, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴을 나타내고;
- [0186] 각각의 R^{b4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} 및 R^{m4} 가 독립적으로, H, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴을 나타내거나,
- [0187] R^{j4} 및 R^{k4} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0188] 각각의 G^{3a} 및 G^{3b} 가 독립적으로 할로, R^{a5} , -CN, -N(R^{b5})R^{c5}, -OR^{d5}, -SR^{e5} 또는 =0를 나타내며;
- [0189] 각각의 R^{a5} 가 독립적으로, G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0190] 각각의 R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} 및 R^{e5} 가 독립적으로 H, 또는 G로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나,
- [0191] 각각의 R^{b5} 및 R^{c5} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0192] 각각의 G^4 가 독립적으로 할로, R^{a6} , -CN, -N(R^{b6})R^{c6}, -OR^{d6} 또는 =0를 나타내며;
- [0193] 각각의 R^{a6} 이 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0194] 각각의 R^{b6} , R^{c6} 및 R^{d6} 이 독립적으로 H, 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0195] 각각의 p 및 q가 독립적으로 1 또는 2를 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0196] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 특정한 화합물은:
- [0197] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알카닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);

대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);

[0198] Y가 R^{a3} 을 나타내며;

[0199] R^{a3} 이 G^{2b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 나타내며;

[0200] 각각의 G^{2b} 가 독립적으로 플루오로, R^{a4} , $-C(O)R^{b4}$, $-N(R^{i4})R^{k4}$, $-OR^{l4}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

[0201] 각각의 R^{a4} 가 독립적으로, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며;

[0202] 각각의 R^{b4} , R^{i4} , R^{k4} 및 R^{l4} 가 독립적으로 H, 또는 G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나;

[0203] 각각의 G^{3a} 가 독립적으로 플루오로, R^{a5} , $-OR^{d5}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;

[0204] 각각의 R^{a5} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)

[0205] 각각의 R^{d5} 가 독립적으로 H, 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0206] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은:

[0207] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);

[0208] Y가 R^{a3} 을 나타내며;

[0209] R^{a3} 이 하나 이상의(예를 들어 하나의) G^{2b} 에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 나타내며;

[0210] 각각의 G^{2b} 가 독립적으로 R^{a4} 또는 $-C(O)R^{b4}$ 를 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)

[0211] 각각의 R^{a4} 및 R^{b4} 가 독립적으로 C_{1-4} 알킬(예를 들어 $-CH_3$)을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0212] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은:

[0213] X가 Y에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-2} 알킬을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);

[0214] Y가 R^{a3} 을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)

[0215] R^{a3} 이 피페리디닐(예를 들어 1-피페리디닐), 예컨대 비치환된 피페리디닐을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0216] 언급될 수 있는 본 발명의 특정한 화합물은:

[0217] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);

[0218] Y가 R^{a3} 을 나타내며;

[0219] R^{a3} 이 G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴을 나타내며;

- [0220] 각각의 G^{2c} 가 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)qOR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ 또는 $-SR^{m4}$ 를 나타내며;
- [0221] 각각의 Q^{a3} 내지 Q^{c3} 이 독립적으로 $=0$, $=S$, $=NR^{n4}$ 또는 $=N(OR^{o4})$ 를 나타내며;
- [0222] 각각의 A^{a3} 내지 A^{f3} 이 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p4})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;
- [0223] 각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 가 독립적으로, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 나타내고;
- [0224] 각각의 R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} 및 R^{p4} 가 독립적으로, H , G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴을 나타내거나,
- [0225] 임의의 R^{c4} 및 R^{d4} , R^{g4} 및 R^{h4} 및/또는 R^{j4} 및 R^{k4} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0226] 각각의 G^{3a} 및 G^{3b} 가 독립적으로 할로, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0227] 각각의 R^{a5} 가 독립적으로, G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0228] 각각의 R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} 및 R^{e5} 가 독립적으로 H , G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나,
- [0229] 각각의 R^{b5} 및 R^{c5} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0230] 각각의 G^4 가 독립적으로 할로, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0231] 각각의 R^{a6} 이 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0232] 각각의 R^{b6} , R^{c6} 및 R^{d6} 이 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0233] 각각의 p 및 q 가 독립적으로 1 또는 2를 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0234] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 특정한 화합물은:
- [0235] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);
- [0236] Y가 R^{a3} 을 나타내며;

- [0237] R^{a3} 이 G^{2c} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의(예를 들어 1 또는 2개의) 기에 의해 선택적으로 치환되는 아릴을 나타내며;
- [0238] 각각의 G^{2c} 가 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(O)R^{b4}$, $-A^{b3}-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(O)OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)_{q}R^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)_{q}N(R^{g4})R^{h4}$, $-N(R^{j4})R^{k4}$ 또는 $-OR^{l4}$ 를 나타내며;
- [0239] 각각의 A^{a3} 내지 A^{c3} 이 독립적으로 단일 결합 또는 $-N(R^{p4})-$ 를 나타내며;
- [0240] 각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0241] 각각의 R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} 및 R^{p4} 가 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나,
- [0242] 임의의 R^{c4} 및 R^{d4} , R^{g4} 및 R^{h4} 및/또는 R^{j4} 및 R^{k4} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0243] 각각의 G^{3b} 가 독립적으로 플루오로, R^{a5} 또는 $=0$ 를 나타내며;
- [0244] 각각의 R^{a4} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0245] 각각의 p 및 q 가 독립적으로 1 또는 2를 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0246] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은:
- [0247] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);
- [0248] Y가 R^{a3} 을 나타내며;
- [0249] R^{a3} 이 G^{2c} 에 의해 선택적으로 치환되는 아릴을 나타내며;
- [0250] G^{2c} 가 할로, R^{a4} , $-CN$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-S(O)_{2}R^{f4}$, $-S(O)_{2}N(R^{g4})R^{h4}$, $-N(R^{j4})R^{k4}$ 또는 $-OR^{l4}$ 를 나타내며;
- [0251] 각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0252] 각각의 R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} 및 R^{p4} 가 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0253] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은 각각의 G^{2c} 가 플루오로, 클로로, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 또는 $-OCH_3$ 을 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0254] 언급될 수 있는 본 발명의 특정한 화합물은:
- [0255] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 예컨대 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);

- [0256] Y가 R^{a2} 를 나타내며;
- [0257] R^{a2} 가 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;
- [0258] 각각의 G^{2d} 가 독립적으로 할로, R^{a4} , $-CN$, $-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}$, $-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-A^{f3}-S(O)qOR^{i4}$, $-N_3$, $-N(R^{j4})R^{k4}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l4}$ 또는 $-SR^{m4}$ 를 나타내며;
- [0259] 각각의 Q^{a3} 내지 Q^{c3} 이 독립적으로 $=O$, $=S$, $=NR^{n4}$ 또는 $=N(OR^{o4})$ 를 나타내며;
- [0260] 각각의 A^{a3} 내지 A^{f3} 이 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p4})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내며;
- [0261] 각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 가 독립적으로, G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 나타내고;
- [0262] 각각의 R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{i4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} , R^{m4} , R^{n4} , R^{o4} 및 R^{p4} 가 독립적으로, H , G^{3a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬), 또는 G^3 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 나타내거나;
- [0263] 임의의 R^{c4} 및 R^{d4} , R^{g4} 및 R^{h4} 및/또는 R^{j4} 및 R^{k4} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0264] 각각의 G^{3a} 및 G^{3b} 가 독립적으로 할로, R^{a5} , $-CN$, $-N(R^{b5})R^{c5}$, $-OR^{d5}$, $-SR^{e5}$ 또는 $=O$ 를 나타내며;
- [0265] 각각의 R^{a5} 가 독립적으로, G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0266] 각각의 R^{b5} , R^{c5} , R^{d5} 및 R^{e5} 가 독립적으로 H , 또는 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나;
- [0267] 각각의 R^{b5} 및 R^{c5} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0268] 각각의 G^4 가 독립적으로 할로, R^{a6} , $-CN$, $-N(R^{b6})R^{c6}$, $-OR^{d6}$ 또는 $=O$ 를 나타내며;
- [0269] 각각의 R^{a5} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;
- [0270] 각각의 R^{b6} , R^{c6} 및 R^{d6} 이 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0271] 각각의 p 및 q 가 독립적으로 1 또는 2를 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0272] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 특정한 화합물은:
- [0273] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y

에 의해 치환됨);

[0274] Y가 R^{a3} 을 나타내며;

[0275] R^{a3} 이 G^{2d} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의(예를 들어 1또는 2개의) 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

[0276] 각각의 G^{2d} 가 독립적으로 할로, R^{a3} , $-CN$, $-A^{a3}-C(O)R^{b4}$, $-A^{b3}-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-A^{c3}-C(O)OR^{e4}$, $-A^{d3}-S(O)qR^{f4}$, $-A^{e3}-S(O)qN(R^{g4})R^{h4}$, $-N(R^{j4})R^{k4}$ 또는 $-OR^{l4}$ 를 나타내며;

[0277] 각각의 A^{a3} 내지 A^{c3} 이 독립적으로 단일 결합 또는 $-N(R^{p4})-$ 를 나타내며;

[0278] 각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며;

[0279] 각각의 R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} 및 R^{p4} 가 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나,

[0280] 임의의 R^{c4} 및 R^{d4} , R^{g4} 및 R^{h4} 및/또는 R^{j4} 및 R^{k4} 가 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^{3b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;

[0281] 각각의 G^{3b} 가 독립적으로 플루오로, R^{a5} 또는 $=0$ 를 나타내며;

[0282] 각각의 R^{a5} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬을 나타내며; 및/또는(및)

[0283] 각각의 p 및 q 가 독립적으로 1 또는 2를 나타내는 화합물을 포함한다.

[0284] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은:

[0285] X가 Y에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐(예를 들어 C_{1-4} 알킬)을 나타내며(예를 들어 X는 비치환되거나, 소정의 실시형태에서 적어도 하나의 Y에 의해 치환되며, 예컨대 X는 하나의 Y에 의해 치환됨);

[0286] Y가 R^{a3} 을 나타내며;

[0287] R^{a3} 이 G^{2d} 에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로아릴을 나타내며;

[0288] G^{2d} 가 할로, R^{a4} , $-CN$, $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-S(O)2R^{f4}$, $-S(O)2N(R^{g4})R^{h4}$, $-N(R^{j4})R^{k4}$ 또는 $-OR^{l4}$ 를 나타내며;

[0289] 각각의 R^{a4} 및 R^{f4} 가 독립적으로 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)

[0290] 각각의 R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{g4} , R^{h4} , R^{j4} , R^{k4} , R^{l4} 및 R^{p4} 가 독립적으로 H , 또는 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내는 화합물을 포함한다.

[0291] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은:

[0292] R^{a3} 이 G^{2d} 에 의해 선택적으로 치환되는(예를 들어 비치환되는) 헤테로아릴(예를 들어 푸라닐(예를 들어 2-푸라닐) 또는 피라지닐)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)

[0293] G^{2d} 가 플루오로, 클로로 또는 C_{1-3} 알킬(예를 들어 $-CH_3$)을 나타내는 화합물을 포함한다.

- [0294] 언급될 수 있는 본 발명의 특정한 화합물은, R^1 , R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 할로(예를 들어 클로로 또는 플루오로, 예컨대 클로로), R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ (예컨대 H, 할로(예를 들어 클로로 또는 플루오로, 예컨대 플루오로), R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$)을 나타내는 것들을 포함한다.
- [0295] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 특정한 화합물은:
- [0296] 각각의 R^{a1} 및 R^{f1} 이 독립적으로, G^{1a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, 또는 G^{1b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 나타내고;
- [0297] 각각의 R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{i1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} , R^{m1} , R^{n1} , R^{o1} 및 R^{p1} 이 독립적으로, H, G^{1a} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐, 또는 G^{1b} 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되는 헤�테로사이클릴을 나타내거나;
- [0298] 임의의 R^{c1} 및 R^{d1} , R^{g1} 및 R^{h1} 및/또는 R^{j1} 및 R^{k1} 이 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 할로, 및 하나 이상의 할로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 알키닐, 및 =O로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되는 것들을 포함한다.
- [0299] 언급될 수 있는 본 발명의 보다 더 특정한 화합물은:
- [0300] R^1 이 할로(예컨대 클로로), $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ (예를 들어 할로, $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$)을 나타내며;
- [0301] 각각의 R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 할로, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$ 또는 $-SR^{m1}$ (예를 들어 H, 할로, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$)을 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0302] 각각의 R^{a1} , R^{j1} , R^{k1} , R^{l1} 및 R^{m1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬, 예컨대 C_{1-3} 알킬)을 나타내는 것들을 포함한다.
- [0303] 언급될 수 있는 특정 실시형태에서, 단지 R^{c1} 및 R^{d1} , 및/또는 R^{g1} 및 R^{h1} 만 대안적으로, 본원에 기재된 방식으로 함께 연결될 수 있다.
- [0304] 예를 들어, 언급될 수 있는 화학식 I의 화합물(즉, 본 발명의 화합물)은:
- [0305] R^1 이 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내며;
- [0306] 각각의 R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 또는 하나의 G^{1b} 에 의해 선택적으로 치환되는 $-N(R^{j1})R^{k1}$, $-OR^{l1}$, 또는 헤테로사이클릴을 나타내며;
- [0307] 각각의 R^{j1} 및 R^{k1} 이 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내거나,
- [0308] R^{j1} 및 R^{k1} 이 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤�테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되며;
- [0309] 각각의 R^{l1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며(예를 들어 $-CH_3$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 기를 형성함); 및/또는(및)
- [0310] G^{1b} 가 C_{1-3} 알킬 및 =O를 나타내는 것들을 포함한다.

- [0311] 언급될 수 있는 본 발명의 추가의 화합물은 R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 할로(예컨대 플루오로 또는 클로로, 예컨대 클로로), $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0312] 특히, 언급될 수 있는 본 발명의 화합물은:
- [0313] R^1 이 할로(예를 들어 클로로), $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내며;
- [0314] 각각의 R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H, 할로(예를 들어 클로로), $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내며;
- [0315] 각각의 R^{l1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타내며(예를 들어 $-CH_3$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 기)기); 및/또는(예를 들어 및)
- [0316] 각각의 R^{j1} 및 R^{k1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬)(예를 들어 $-CH_3$ 기)을 나타내는 것들을 포함한다.
- [0317] 예를 들어, 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은:
- [0318] R^1 이 $-OR^{l1}$ 을 나타내며;
- [0319] 각각의 R^2 및 R^3 이 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내며; 및/또는(및)
- [0320] 각각의 R^{l1} 이 독립적으로, 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬(예를 들어 $-CH_3$)(예를 들어 $-CF_3$ 을 형성함)을 나타내는 것들을 포함한다.
- [0321] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은 각각이 R^2 및 R^3 이 H를 나타내는 화합물을 포함한다.
- [0322] 예를 들어 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 제공되며, 여기서:
- [0323] R^2 및 R^3 은 H를 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0324] R^1 은 하나 이상의 플루오로에 의해 선택적으로 치환되는 $-OC_{1-6}$ 알킬(예를 들어 $-OCH_3$)을 나타낸다.
- [0325] 추가의 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 제공되며, 여기서:
- [0326] R^2 및 R^3 은 H를 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0327] R^1 은 할로(예를 들어 클로로), $-N(CH_3)_2$, 또는 $-OCH_3$ 을 나타낸다.
- [0328] 보다 추가의 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 제공되며, 여기서:
- [0329] R^2 및 R^3 은 H를 나타내며; 및/또는(예를 들어 및)
- [0330] R^1 은 $-OCH_3$ 을 나타낸다.
- [0331] 본원 상기에 제시된 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 특정한 특징 및 실시형태는 본 발명의 교시로부터 벗어나지 않으면서 조합될 수 있다.
- [0332] 예를 들어 본 발명의 특정 실시형태(예를 들어 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태)에서, 본 발명의 화합물이 제공되며, 여기서:
- [0333] X는 비치환된 C_{1-12} 알킬, C_{1-12} 알케닐 또는 C_{1-12} 알키닐(예를 들어 사이클릭 또는 부분 사이클릭 C_{3-6} 알킬을 포함하여 C_{2-8} 알킬)을 나타내며;
- [0334] R^1 은 할로, $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타내고;

- [0335] 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H , 할로, R^{a1} , $-N(R^{j1})R^{k1}$ 또는 $-OR^{l1}$ 을 나타낸다.
- [0336] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 제공되며, 여기서:
- [0337] X 는 비치환된 C_{2-8} 알킬기를 나타내며;
- [0338] X 는 비치환된 사이클릭 또는 부분 사이클릭 C_{3-6} 알킬기를 나타내며;
- [0339] X 는 화학식 I(이의 모든 특징 및 실시형태를 포함)에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴기로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내며;
- [0340] X 는 화학식 I(이의 모든 특징 및 실시형태를 포함)에서 정의된 바와 같은 아릴기로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내며;
- [0341] X 는 화학식 I(이의 모든 특징 및 실시형태를 포함)에서 정의된 바와 같은 모노사이클릭 헤테로아릴기로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내며;
- [0342] X 는 화학식 I(이의 모든 특징 및 실시형태를 포함)에서 정의된 바와 같은 5-원 헤테로아릴기로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내며;
- [0343] X 는 화학식 I(이의 모든 특징 및 실시형태를 포함)에서 정의된 바와 같은 6-원 헤테로아릴기로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내거나;
- [0344] X 는 화학식 I(이의 모든 특징 및 실시형태를 포함)에서 정의된 바와 같은 비사이클릭(bicyclic) 헤테로아릴기로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타낸다.
- [0345] 의심할 여지 없이, 본 발명의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 제공되며, 여기서, R^2 및 R^3 은 H 를 나타내고, R^1 은:
- [0346] $-OR^{l1}$ (예를 들어 $-OCH_3$);
- [0347] $-N(R^{j1})R^{k1}$ (예를 들어 $-N(CH_3)_2$); 또는
- [0348] 클로로를 나타낸다.
- [0349] 의심할 바 없이 당업자는, 각각의 G^{3c} 및 G^{3d} 가, 상응하는 G^{2c} 및 G^{2d} 기가 G^{2a} 및 G^{2b} 에 비해 해석되는 것에 비해 해석되는 것과 동일한 방식으로 G^{3a} 및 G^{3b} 에 비해 해석될 수 있음을 이해할 것이며, 즉,
- [0350] G^{3c} 및 G^{3d} 는 독립적으로 할로, R^{a5} , $-CN$, $-A^{a4}-C(Q^{a4})R^{b5}$, $-A^{b4}-C(Q^{b4})N(R^{c5})R^{d5}$, $-A^{c4}-C(Q^{c4})OR^{e5}$, $-A^{d5}-S(O)_qR^{f5}$, $-A^{e4}-S(O)_qN(R^{g5})R^{h5}$, $-A^{f4}-S(O)_qOR^{i5}$, $-N_3$, $-N(R^{j5})R^{k5}$, $-N(H)CN$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^{l5}$ 또는 $-SR^{m5}$ 를 나타내며;
- [0351] 각각의 Q^{a4} 내지 Q^{c4} 는 독립적으로 $=O$, $=S$, $=NR^{p5}$ 또는 $=N(OR^{o5})$ 를 나타내며;
- [0352] 각각의 A^{a4} 내지 A^{f4} 는 독립적으로 단일 결합, $-N(R^{p5})-$ 또는 $-O-$ 를 나타내고;
- [0353] 각각의 R^{f5} 내지 R^{p5} 는 독립적으로, H , 또는 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 각각 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐을 나타내거나, 각각의 R^{g5} 와 R^{h5} , 및 R^{j5} 와 R^{k5} 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 선택적으로 G^4 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환된다.
- [0354] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물(화학식 I의 화합물, 및 이의 모든 실시형태 및 특정 형태를 포함)은 본 원에 제공된 바와 같은 예의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0355] 예시적인 화합물이 특정 염 형태로 수득된 것으로 제시되는 경우, 당업자는, 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물이 해당 화합물의 자유 염기 또는 자유 산(적절하다면)을 포함하고, 그 반대이기도 함을 이해할 것이다. 나아가, 예시적인 화합물이 특정 염 형태로 수득된 것으로 제시되는 경우, 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은 해당 화합물의 다른(즉, 상이한) 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0356] 따라서 의심할 바 없이, 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은:
- [0357] 2-벤질설포닐-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0358] 2-사이클로펜틸설포닐-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0359] 2-헥실설포닐-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0360] 2-벤질설포닐-6-클로로-3-니트로페리딘;
- [0361] 6-클로로-2-(사이클로펜틸설포닐)-3-니트로페리딘;
- [0362] 6-클로로-2-(헥실설포닐)-3-니트로페리딘;
- [0363] 2-벤질설포닐-6-디메틸아미노-3-니트로페리딘;
- [0364] 2-사이클로펜틸설포닐-6-디메틸아미노-3-니트로페리딘;
- [0365] 6-디메틸아미노-2-헥실설포닐-3-니트로페리딘;
- [0366] 2-(에틸설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0367] 2-(이소프로필설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0368] 6-메톡시-3-니트로-2-(옥틸설포닐)페리딘;
- [0369] 2-(사이클로프로필설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0370] 6-메톡시-3-니트로-2-((5,5,5-트리플루오로펜틸)설포닐)페리딘;
- [0371] N-(2-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)에틸)아세트아미드;
- [0372] 메틸 3-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)프로파노에이트;
- [0373] 3-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)프로판-1-올;
- [0374] 6-메톡시-3-니트로-2-((2-(파페리딘-1-일)에틸)설포닐)페리딘;
- [0375] 2-((2-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0376] 2-((3-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0377] 2-((4-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0378] 2-((4-플루오로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘;
- [0379] 6-메톡시-2-((4-메틸벤질)설포닐)-3-니트로페리딘;
- [0380] 6-메톡시-2-((4-메톡시벤질)설포닐)-3-니트로페리딘;
- [0381] 6-메톡시-3-니트로-2-((4-(트리플루오로메톡시)벤질)설포닐)페리딘;
- [0382] 6-메톡시-3-니트로-2-(페네틸설포닐)페리딘;
- [0383] 6-메톡시-3-니트로-2-((3-페닐프로필)설포닐)페리딘;
- [0384] 6-메톡시-3-니트로-2-((2-페녹시에틸)설포닐)페리딘;
- [0385] 2-((푸란-2-일메틸)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘; 및
- [0386] 2-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)에틸)페라진,
- [0387] 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0388] 조성물 및 의학적 용도

[0389] 본원 상기에서 고찰된 바와 같이, 본 발명의 화합물, 및 따라서 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 키트는 약제로서 유용하다.

[0390] 본 발명의 제2 양태에 따르면, 약제로서 사용하기 위한, 본원 상기에(단서 없이 모든 실시형태 및 특정 특징을 포함하여 본 발명의 제1 양태에서) 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물이 제공된다. 나아가, 의약으로서 사용하기 위한, 본원 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0391] 본 발명의 제2 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단서 (B)를 갖는 본 발명의 화합물(즉, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 단서 (B)를 포함)이다.

[0392] 본 발명의 제2 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 제1 양태의 화합물(즉, 단서를 포함)이다.

[0393] 본원에 제시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 특히, 암 치료에 사용될 수 있다.

[0394] 따라서 본 발명의 제3 양태에서, 암 치료에 사용하기 위한, 본원 상기에(즉, 단서 없이 모든 실시형태 및 특정 특징을 포함하여 본 발명의 제1 양태에서) 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0395] 본 발명의 대안적인 제3 양태에서, 암 치료용 의약의 제조에서, 본원 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 용도가 제공된다.

[0396] 본 발명의 추가의 대안적인 제3 양태에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 암 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0397] 본 발명의 제3 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단서 (B)를 갖는 본 발명의 화합물(즉, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 단서 (B)를 포함)이다.

[0398] 본 발명의 제3 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 제1 양태의 화합물(즉, 단서를 포함)이다.

[0399] 당업자는 특정 질환의 치료(또는 해당 질환을 치료하는 것)에 대한 지침이 의학 분야에서 이들의 정상적인 의미를 취한다는 것을 이해할 것이다. 특히, 이러한 용어는 질환과 연관된 하나 이상의 임상 증상의 중증도의 감소를 달성하는 것을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 암의 경우, 상기 용어는 존재하는 암성(cancerous) 세포의 양의 감소(예를 들어 고형 종양을 형성하는 암의 경우, 종양 부피의 감소에 의해 제시됨)를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.

[0400] 본원에 사용된 바와 같이, 환자에 대한 지침은 포유류(예를 들어 인간) 환자를 포함하여 치료를 받는 살아 있는 대상체를 지칭할 것이다.

[0401] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 유효량은 치료 받는 환자에게 치료적 효과를 부여하는 화합물의 양을 지칭할 것이다. 상기 효과는 객관적(즉, 일부 시험 또는 마커에 의해 측정 가능함) 또는 주관적(즉, 대상체는 효과의 조짐(indication) 및/또는 느낌을 제공함)일 수 있다.

[0402] 본 발명의 화합물이 이와 같이 약리학적 활성을 가질 수 있더라도, 본 발명의 화합물의 소정의 약제학적으로-허용 가능한(예를 들어 "보호되는") 유도체가 존재할 수 있거나 제조될 수 있으며, 상기 유도체는 이러한 활성을 갖고 있지 않을 수 있으나 비경구 또는 경구 투여된 후 체내에서 대사되어 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다. 따라서, 이러한 화합물(어느 정도의 약리학적 활성을 가질 수 있되, 단, 이러한 활성은 이들 화합물이 대사되어 바뀌는 활성 화합물의 활성보다 다소 낮음)은 본 발명의 화합물의 "전구약물"로서 기재될 수 있다.

[0403] 본원에 사용된 바와 같이, 전구약물에 대한 지침은 장관(enteral) 또는 비경구 투여(예를 들어 경구 또는 비경구 투여) 후, 본 발명의 화합물을 예정된 시간 내에 실험적으로-검출 가능한 양으로 형성하는 화합물을 포함할 것이다. 본 발명의 화합물의 모든 전구약물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0404] 더욱이, 본 발명의 소정의 화합물은 이와 같이 약리학적 활성을 갖지 않거나 최소로 가질 수 있으나, 비경구 또는 경구 투여된 후 체내에서 대사되어, 이와 같이 약리학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다. 이러한 화합물(어느 정도의 약리학적 활성을 가질 수 있는 화합물을 포함하나, 해당 활성은 이들 화합물이 대사되어 바뀌는 본 발명의 활성 화합물의 활성보다 다소 낮음) 또한, "전구약물"로서 기재될 수 있다.

- [0405] 따라서, 본 발명의 화합물은, 이들 화합물이 약리학적 활성을 갖고 있으며, 및/또는 경구 또는 비경구 투여 후 체내에서 대사되어 약리학적 활성을 갖는 화합물을 형성하기 때문에 유용하다.
- [0406] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, n이 1을 나타내는 본 발명의 화합물은 생체내에서 대사되어, n이 2를 나타내는 본 발명의 상응하는 화합물을 형성할 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0407] 본원에 제시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 암(즉, 특정 암)의 치료에 유용할 수 있다.
- [0408] 언급될 수 있는 특정 암은:
- [0409] 연조직 암, 예컨대 육종(예를 들어 혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종(rhabdomyoma), 섬유종, 지방종 및 기형종;
- [0410] 비소세포폐암을 포함하여 폐암, 예컨대 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma)(예를 들어 편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종(adenocarcinoma)), 폐포(또는 세기판지) 암종, 기관지 선종(bronchial adenoma), 육종, 림프종, 연골종성 과오종(chondromatous hamartoma), 중피종(mesothelioma);
- [0411] 위장암: 예컨대 식도암(예를 들어 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 선암종(adenocarcinoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 림프종), 위암(예를 들어 암종, 림프종, 평활근육종 포함), 췌장암(예를 들어 췌장선암종, 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트리노마(gastrinoma), 유암종, 비포마(vipoma)), 소장암(예를 들어 선암종, 림프종, 유암종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 평활근종, 혈관종(hemangioma), 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장암(예를 들어 선암종, 관상 선종(tubular adenoma), 용모선종(villous adenoma), 과오종(hamartoma), 평활근종);
- [0412] 비뇨생식관암, 예컨대 신장(예를 들어 선암종, 빌름 종양(Wilm's tumor)(신장모세포종(nephroblastoma)), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(예를 들어 편평세포암종, 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma), 선암종), 전립선(예를 들어 선암종, 육종), 고환(예를 들어 정상피종(seminoma), 기형종, 배아 암종(embryonal carcinoma), 기형암종(teratocarcinoma), 용모암종(choriocarcinoma), 육종, 간질 세포 암종(interstitial cell carcinoma), 섬유종, 섬유선종(fibroadenoma), 유선종성 종양(adenomatoid tumor), 지방종)의 암;
- [0413] 간암, 예컨대 간종양(예를 들어 간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관 육종, 간세포 선종(hepatocellular adenoma), 혈관종;
- [0414] 골암, 예컨대 골원성 육종(osteogenic sarcoma)(예를 들어 골육종), 섬유육종, 악성 섬유조직구종(fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(예를 들어 세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포 종양 척색종(malignant giant cell tumor chordoma), 골연골종(osteochronfroma)(예를 들어 외골연성(osteocartilaginous exostoses)), 양성 연골종(benign chondroma), 연골모세포종(chondroblastoma), 연골점액섬유종(chondromyxofibroma), 유골 골종(osteoid osteoma) 및 거대세포 종양;
- [0415] 머리 및/또는 신경계의 암, 예컨대 두개골(예를 들어 골종(osteoma), 혈관종, 육아종, 황색종(xanthoma), 변형성 골염(osteitis deformans)), 뇌막(예를 들어 수막종, 수막육종(meningiosarcoma), 신경교종증(gliomatosis)), 뇌(예를 들어 성상세포종(astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 신경교종(glioma), 뇌실막세포종(ependymoma), 배세포종(germinoma)(송과체종(pinealoma)), 다형성 교모세포종(glioblastoma multiform), 회소돌기아교세포종(oligodendrolioma), 신경초종(schwannoma), 망막아종(retinoblastoma), 선천성 종양), 척수(예를 들어 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종)의 암;
- [0416] 부인과 암(gynecological cancer), 예컨대 자궁(예를 들어 자궁내막 암종), 자궁경부(자궁경부 암종, 전종양성 자궁경부 이형성증(pre-tumor cervical dysplasia)), 난소(예를 들어 난소 암종(장액성 낭선암종(serous cystadenocarcinoma), 점액성 낭선암종(mucinous cystadenocarcinoma), 미분류 암종(unclassified carcinoma)), 과립막-난포막 세포 종양(granulosa-thecal cell tumor), 세르톨리-라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 난소고환종(dysgerminoma), 악성 기형종)의 암, 외음(예를 들어 편평세포암종, 상피내암종(intraepithelial carcinoma), 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질(예를 들어 투명세포암종(clear cell carcinoma), 편평세포암종, 포도상 육종(botryoid sarcoma)(배아성 횡문근육종)), 나팔관(예를 들어 암종)의 암;
- [0417] 혈액암, 예컨대 혈액 및 골수의 암(예를 들어 골수성 백혈병(급성 및 만성), 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식 질병(myeloproliferative disease), 다발성 골수종, 골수이형성 증후군

(myelodysplastic syndrome)), 호지킨병(Hodgkin's disease), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)(악성 림프종);

[0418] 피부암, 예컨대 악성 흑색종, 기저세포암종(basal cell carcinoma), 편평세포암종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 기태 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드; 신경섬유종증 및 부신(adrenal gland); 및

[0419] 신경모세포종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것들을 포함한다.

[0420] 본원에 사용된 바와 같이, 암성 세포 등에 대한 지칭은 상기 식별된 질환 중 임의의 하나에 의해 영향을 받는 세포에 대한 지칭을 포함할 것이다.

[0421] 언급될 수 있는 보다 특정한 암은 본원에 제공된 실시예에서 사용되는 세포주에 상응하는 것들을 포함한다.

[0422] 예를 들어, 언급될 수 있는 특정 암은 유방암(예컨대 유선 선암종(mammary adenocarcinoma), 예를 들어 전이성 유선 선암종) 및/또는 교모세포종(예컨대 다형성 교모세포종)을 포함한다.

[0423] 언급될 수 있는 보다 특정한 암은:

[0424] 두경부암(예컨대 인후암, 예를 들어 인두 편평세포암종);

[0425] 결장암(예컨대 결장직장암종);

[0426] 피부암(예컨대 표피모양(피부) 암종(epidermoid(skin) carcinoma));

[0427] 위장암(예컨대 췌장암, 예를 들어 췌장관암종(pancreatic ductal carcinoma));

[0428] 유방암(예컨대 유선 선암종, 예를 들어 전이성 유선 선암종);

[0429] 폐암(예컨대 암종); 및

[0430] 혈액암(예컨대 백혈병, 예를 들어 급성 단핵구성 백혈병)을 포함한다.

[0431] 특정 실시형태에서, 암은 고형 종양 암이다.

[0432] 보다 특정한 실시형태에서, 암은 췌장암, 난소암 및 결장직장암으로부터 선택된다.

[0433] 예를 들어 소정의 실시형태에서, 암은 결장직장암(Ras 돌연변이를 겪은 것들을 포함), 소세포폐암, 비소세포폐암(NSCLC) 및 신경교종으로부터 선택된다.

[0434] 다른 실시형태에서, 암은 비소세포폐암, 난소암, 전이성 유방암, 췌장암, 간담도암(hepatobiliary cancer)(간세포암, 담관암 및 담관암종을 포함) 및 위암으로부터 선택된다.

[0435] 추가의 실시형태에서, 암은 결장직장암(Ras 돌연변이를 포함), 소세포폐암, 비소세포폐암, 난소암, 간담도암(간세포암, 담관암 및 담관암종을 포함), 위암, 고환암 및 두경부 편평세포암종으로부터 선택된다.

[0436] 본 발명의 소정의 실시형태에서, 암은 백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프성 백혈병을 포함), 림프종(맨틀 세포 림프종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종을 포함) 및 전립선암으로부터 선택된다.

[0437] 당업자는, 본 발명의 화합물을 이용한 치료가 동일한 질환에 대한 추가의 치료(들)를 더 포함할 수 있음(즉, 함께 조합될 수 있음)을 이해할 것이다. 특히, 본 발명의 화합물을 이용한 치료는 당업자에게 공지된 바와 같이, 암 치료를 위한 수단, 예컨대 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제를 이용한 치료 및/또는 암 치료에 사용되는 하나 이상의 물리적 방법(예컨대 수술을 통한 치료)과 조합될 수 있다.

[0438] 특히, 본 발명의 화합물을 이용한 치료는, 반응성 산소종의 증가를 유발할 수 있는(예를 들어 유발하는 것으로 실증될 수 있는) 치료제 또는 물리적 방법을 이용하여(즉, 동일한 질환에 대한 치료의 일부로서 또는 치료로서, 예컨대 본 발명의 화합물을 이용한 치료 1개월 이내에, 예컨대 2주 이내에, 예를 들어 1주 이내에, 또는 특히 동일한 일자에) 치료받고 있거나 치료받은 적이 있는 환자에서 수행될 수 있다.

[0439] 의심할 바 없이 당업자는, 반응성 산소종의 증가를 유발할 수 있는(예를 들어 유발하는 것으로 실증될 수 있는) 치료제 또는 물리적 방법이 필수적으로 그 자체가 효과적인 치료는 아닐 수 있으나, 본 발명의 화합물과 병용될 때 효과적으로 될 것임을 이해할 것이다.

- [0440] 의심할 바 없이 당업자는, 본 발명의 화합물이 또한, 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제 및/또는 암 치료에 사용되는 하나 이상의 물리적 방법(예컨대 수술을 통한 치료)과 병용될 수 있으며, 여기서, 이러한 방법은 반응성 산소종의 증가를 유발하지 않음을 이해할 것이다.
- [0441] 특히, 본 발명의 화합물을 이용한 치료는 방사선요법으로 치료받고 있거나 치료받은 적이 있는 환자에서 수행될 수 있다.
- [0442] 따라서, 또한:
- [0443] 암 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 여기서, 상기 환자에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 방사선요법에 의한 치료와(즉, 동시에 또는 순차적으로) 조합하여 투여하는 방법; 및
- [0444] 방사선요법으로 또한 치료받고 있는 환자에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.
- [0445] 본 발명의 화합물은 정상적으로, 경구, 정맥내, 피하, 협측, 직장, 피부, 비강(nasally), 기관(tracheally), 기관지(bronchially), 설하(sublingually), 비강내(intranasally), 국소 투여되거나, 임의의 다른 비경구 경로에 의해 또는 흡입을 통해 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태로 투여될 것이다.
- [0446] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나, 경구 투여용 정제, 캡슐 또는 일릭서(elixir), 직장 투여용 좌제, 비경구 또는 근육내 투여용 멀균 용액 또는 혼탁액 등을 포함한 공지된 약제학적 조성물/제제로서 투여될 수 있다.
- [0447] 따라서, 본 발명의 제4 양태에 따르면, 본원 상기애(즉, 단서 없이 모든 실시형태 및 특정 특징을 포함하여 본 발명의 제1 양태에서) 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 및 선택적으로(예를 들어 함께 혼합되어) 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물/제제가 제공된다.
- [0448] 본 발명의 제4 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단서 (B)를 갖는 본 발명의 화합물(즉, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 단서 (B)를 포함)이다.
- [0449] 본 발명의 제4 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 제1 양태의 화합물(즉, 단서를 포함)이다.
- [0450] 당업자는, 특정 용도를 위한 본 발명의 화합물(및 유사하게는, 본 발명의 화합물과 관련된 용도 및 사용 방법)에 대한 본원의 지침이 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에도 적용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0451] 본 발명의 화합물은 정제 또는 캡슐, 예를 들어 경구 섭취되는 시간-방출형 캡슐(time-release capsule) 형태로 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 액체 형태로 존재할 수 있고, 경구 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 좌제, 또는 예를 들어 피부에 적용될 수 있는 크림, 젤 및 폼(foam) 형태로 존재할 수 있다. 또한, 이들 화합물은 비강 또는 폐를 통해 적용되는 흡입제의 형태로 존재할 수 있다.
- [0452] 당업자는, 본 발명의 화합물이 전신으로 및/또는 국소로(즉, 특정 부위에서) 작용할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0453] 본 발명의 화합물은 경구, 정맥내, 피하, 협측, 직장, 피부, 비강, 기관, 기관지로 투여되거나, 임의의 다른 비경구 경로에 의해 또는 흡입을 통해 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태로 투여될 수 있다. 대안적으로, 특히 본 발명의 화합물이 국소 작용하고자 하는 경우, 본 발명의 화합물은 국소 투여될 수 있다.
- [0454] 따라서 특정 실시형태에서, 약제학적 제제는 정제 또는 캡슐, 경구 또는 주사에 의해 투여되는 액체 형태, 좌제, 크림, 젤, 폼 또는 흡입제(예를 들어 비강내 적용됨)를 포함하여 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태로 제공된다. 의심할 바 없이 이러한 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 고체(예를 들어 고체 분산액), 액체(예를 들어 용액) 또는 다른 형태, 예컨대 미셀 형태로 존재할 수 있다.
- [0455] 보다 특정한 실시형태에서, 약제학적 제제는 정제 또는 캡슐 형태, 경구 또는 주사에 의해 투여되는 액체 형태(예를 들어 정맥내 주사에 적합한 형태)로 제공된다. 특히, 주사는 종래의 수단을 사용하여 수행될 수 있고, 미세침(microneedle)의 사용을 포함할 수 있다.
- [0456] 예를 들어 본 발명의 화합물(즉, 활성 성분)의 효능 및 물리적 특징에 따라, 언급될 수 있는 약제학적 제제는, 활성 성분이 적어도 1 중량%(또는 적어도 10 중량%, 적어도 30 중량% 또는 적어도 50 중량%)로 존재하는 것들을 포함한다. 즉, 약제학적 조성물의 활성 성분 : 다른 구성성분(즉, 보조제, 희석제 및 담체의 첨가)의 비는 중량에 의해 적어도 1:99(또는 적어도 10:90, 적어도 30:70 또는 적어도 50:50)이다.

- [0457] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 또한, 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제(즉, 상이한, 예를 들어 화학식 I의 화합물 이외의 작용제)와 조합될 수 있다. 하나 이상의 다른 치료제와 함께 본 발명의 화합물의 투여를 제공하는 이러한 조합 생성물은, 제제 중 적어도 하나가 본 발명의 화합물을 포함하고 적어도 하나는 다른 치료제를 포함하는 개별 제제로서 제시될 수 있거나, 또는 조합된 조제물로서 제시(즉, 제제화)될 수 있다(즉, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는 단일 제제로서 제시됨).
- [0458] 따라서, 본 발명의 제5 양태에 따르면, 조합 생성물이 제공되며, 상기 조합 생성물은:
- [0459] (A) 본원 상기에(즉, 단서 없이 모든 실시형태 및 특정 특징을 포함하여 본 발명의 제1 양태에서) 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물; 및
- [0460] (B) 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제
- [0461] 를 포함하고, 여기서, 각각의 구성성분 (A) 및 (B)는 선택적으로, 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 제제화된다.
- [0462] 본 발명의 제6 양태에서, 파트-키트(kit-of-parts)가 제공되며, 상기 파트-키트는:
- [0463] (a) 본원 상기에(즉, 본 발명의 제4 양태에서) 정의된 바와 같은 약제학적 제제; 및
- [0464] (b) 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합된, 암 치료에 유용한 하나 이상의 다른 치료제
- [0465] 를 포함하고, 상기 구성성분 (a) 및 (b)는 각각, 다른 것과 함께(즉, 동시에 또는 순차적으로) 투여되기에 적합한 형태로 제공된다.
- [0466] 본 발명의 제5 및 제6 양태의 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단서 (B)를 갖는 본 발명의 화합물(즉, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 단서 (B)를 포함)이다.
- [0467] 당업자는, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로-허용 가능한 염이 다양한 용량으로(예를 들어 본원 상기에 기재된 바와 같은 제제로서) 투여될 수 있으며, 이때 적합한 용량은 당업자에 의해 쉽게 결정됨을 이해할 것이다. 경구, 폐 및 국소 투약량(및 피하 투약량, 그렇지만 이를 피하 투약량이 상대적으로 더 낮을 수 있음)은 약 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ 체중/일(day)($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$) 내지 약 $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 $5.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 범위일 수 있다. 예를 들어, 경구 투여되는 경우, 이러한 화합물을 이용한 치료는 전형적으로 약 $0.01 \mu\text{g}$ 내지 약 2000mg , 예를 들어 약 $0.1 \mu\text{g}$ 내지 약 500mg , 또는 $1 \mu\text{g}$ 내지 약 100mg (예를 들어 약 $20 \mu\text{g}$ 내지 약 80mg)의 활성 성분(들)을 함유하는 제제의 투여를 포함할 수 있다. 정맥내 투여될 때, 가장 바람직한 용량은 정속 주입(constant rate infusion) 동안 약 0.001 내지 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{시}(hour)$ 의 범위일 것이다. 유리하게는, 치료는 이러한 화합물 및 조성물을 1일 1회 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있거나, 총 1일 투약량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할된 용량(예를 들어 본원에 기재된 용량을 참조로 1일 2회, 예컨대 1일 2회 10mg , 20mg , 30mg 또는 40mg 의 용량)으로 투여될 수 있다.
- [0468] 어떤 경우든지, 의사 또는 당업자는 개별 환자에게 가장 적합할 실제 투약량을 결정할 수 있을 것이며, 상기 투약량은 투여 경로, 치료되는 질환의 유형 및 중증도, 뿐만 아니라 치료받는 특정 환자의 종(species), 연령, 체중, 성별, 신장 기능, 간 기능 및 반응에 따라 달라지는 경향이 있다. 상기-언급된 투약량은 평균 사례를 예시하는 것이며; 당연하게도, 더 높거나 더 낮은 투약량 범위가 유리한(merited) 개별 경우가 존재할 수 있으며, 이 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0469] 화합물/조성물의 제조
- [0470] 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물/제제, 조합 생성물 및 키트는 표준 및/또는 허용된 약제학적 관행에 따라 제조될 수 있다.
- [0471] 따라서 본 발명의 추가의 양태에서, 본원 상기에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물/제제를 제조하는 공정(process)이 제공되며, 상기 공정은 본원 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 연관(association)시키는 단계를 포함한다.
- [0472] 본 발명의 추가의 양태에서, 본원 상기에 정의된 바와 같은 조합 생성물 또는 파트-키트를 제조하는 공정이 제공되며, 상기 공정은 본원 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 암 치료에 유용한 다른 치료제, 및 적어도 하나의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 연

관시키는 단계를 포함한다.

[0473] 본원에 사용된 바와 같이, 연관시킨다라는 지칭은, 2개의 구성성분이 서로 함께 투여되기에 적합하게 되도록 만들어진다는 것을 의미할 것이다.

[0474] 따라서, 2개의 구성성분을 서로 "연관시킴"으로써 본원 상기에 정의된 바와 같은 파트-키트를 제조하는 공정과 관련하여, 본 발명자들은 파트-키트의 2개의 구성성분이:

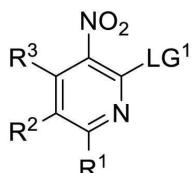
[0475] (i) 개별 제제로서(즉, 서로 독립적으로) 제공될 수 있으며, 이들 개별 제제는 후속적으로 조합 요법에서 서로 함께 사용되도록 연관되거나;

[0476] (ii) 조합 요법에서 서로 함께 사용되기 위해 "조합 팩"의 개별 구성성분으로서 함께 포장되고 제시될 수 있음을 포함한다.

[0477] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 기술에 따라, 예컨대 본원 하기에 제공된 실시예에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있다.

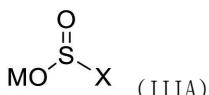
[0478] 본 발명의 제7 양태에 따르면, 본원 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 화합물(즉, 단서를 포함하는, 본 발명의 화합물)을 제조하는 공정이 제공되며, 상기 공정은

[0479] (i) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 산(예컨대 진한 산, 예를 들어 진한 미네랄 산, 예를 들어 진한 HCl, 예를 들어 진한 수성 HCl)의 존재 및 적합한 용매(예컨대 극성 유기 용매, 예를 들어 *N,N'*-디메틸아세트아미드, *N,N'*-디메틸-포름아미드 또는 테트라하이드로푸란)의 존재 하에, 그리고 선택적으로 적합한 상 전이 촉매(예컨대 4차 암모늄 염, 예를 들어 테트라-부틸 암모늄 클로라이드)의 존재 하에, 화학식 IIA의 화합물을 화학식 IIIA의 화합물과 반응시키는 단계로서:



[0480] (IIA)

[0481] 화학식 IIA에서, R¹, R² 및 R³은 본원에 정의된 바와 같고(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해), LG¹은 적합한 이탈기(예컨대 할로, 예를 들어 클로로)를 나타내고,



[0482] (IIIA)

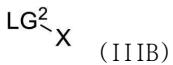
[0483] 화학식 IIIA에서, X는 본원에 정의된 바와 같고(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해), M은 알칼리 금속 이온(예컨대 Na 이온)을 나타내는, 단계;

[0484] (ii) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 산(예컨대 진한 산, 예를 들어 진한 미네랄 산, 예를 들어 진한 HCl, 예를 들어 진한 수성 HCl)의 존재 및 적합한 용매(예컨대 극성 유기 용매, 예를 들어 *N,N'*-디메틸아세트아미드, *N,N'*-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란)의 존재 하에, 그리고 선택적으로 적합한 상 전이 촉매(예컨대 4차 암모늄 염, 예를 들어 테트라-부틸 암모늄 클로라이드)의 존재 하에, 화학식 IIB의 화합물을 화학식 IIIB의 화합물과 반응시키는 단계로서:



[0485] (IIB)

[0486] 화학식 IIB에서, R¹, R² 및 R³은 본원에 정의된 바와 같고(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해), M은 알칼리 금속 이온(예컨대 Na 이온)을 나타내고,

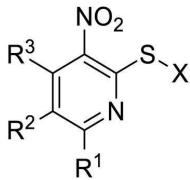


[0488] 화학식 IIIB에서, X는 화학식 I에서 정의된 바와 같고(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해), LG^2 는 적합한 이탈기(예컨대 할로, 예를 들어 클로로)를 나타내는, 단계;

[0489] (iii) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 금속 할라이드(예컨대 적합한 금속 요오다이드, 예를 들어 CuI, 또는 적합한 금속 브로마이드, 예를 들어 CuBr; 이러한 금속 할라이드는 과량으로, 예컨대 화학식 IIA의 화합물 및/또는 화학식 IIIA의 화합물의 적어도 2 몰당량에 상응하는 양으로 존재할 수 있음)의 존재 및 적합한 용매(예컨대 극성 유기 용매, 예를 들어 N,N' -디메틸아세트아미드, N,N' -디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란 또는 3-디메틸-2-이미다졸리디논)의 존재 하에, 당업자에게 공지된 조건 하에, 본원 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IIA의 화합물을 본원 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IIIA의 화합물과 반응시키는 단계;

[0490] (iv) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 금속 할라이드(예컨대 적합한 금속 요오다이드, 예를 들어 CuI, 또는 적합한 금속 브로마이드, 예를 들어 CuBr; 이러한 금속 할라이드는 과량으로, 예컨대 화학식 IIB의 화합물 및/또는 화학식 IIIB의 화합물의 적어도 2 몰당량에 상응하는 양으로 존재할 수 있음)의 존재 및 적합한 용매(예컨대 극성 유기 용매, 예를 들어 N,N' -디메틸아세트아미드, N,N' -디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란 또는 3-디메틸-2-이미다졸리디논)의 존재 하에, 당업자에게 공지된 조건 하에, 본원 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IIB의 화합물을 본원 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IIIB의 화합물과 반응시키는 단계;

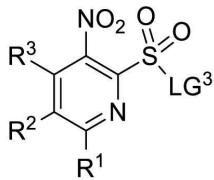
[0491] (v) 적합한 용매(예컨대 극성 유기 용매, 예를 들어 N,N' -디메틸아세트아미드, N,N' -디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란)의 존재, 그리고 선택적으로 물의 존재 하에, 당업자에게 공지된 조건 하에, 화학식 IV의 화합물을 적합한 산화제(즉, 요망되는 산화도를 달성하는 데 필요한 방식으로 선택되고 사용되는 산화제; 예컨대 하이포클로라이트 염, 예를 들어 소듐 하이포클로라이트, 퍼옥시모노셀페이트 염, 예를 들어 포타슘 퍼옥시모노셀페이트(Oxone), 퍼카르복실산, 예를 들어 메타-클로로페옥시벤조산(mCPBA), 또는 포타슘 퍼망가네이트)와 반응시키는 단계로서:



(IV)

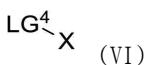
[0492] 화학식 IV에서, R^1 내지 R^3 및 X는 본원에 정의된 바와 같은 것인, 단계(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해);

[0494] (vi) n이 2를 나타내는 경우, 적합한 촉매(예컨대 적합한 금속 할라이드, 예를 들어 CuBr, 또는 페난트롤린)의 존재 및 적합한 용매(예컨대 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 디클로로에탄)의 존재 하에, 화학식 VI의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계로서:



(V)

[0496] 화학식 V에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같고(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해), LG^3 은 적합한 이탈기(예컨대 할로, 예를 들어 클로로)를 나타내고,



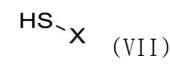
[0498] 화학식 VI에서, X는 본원에 정의된 바와 같고(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해), LG^4 는 적합한 이탈기(예컨대 보론산)를 나타내는 단계를 포함한다.

[0499]

화학식 IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV, V 및 VI의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 본원에 기재된 공정과 유사하게 또는 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 이용 가능한 출발 물질로부터 표준 기술에 따라 종래의 합성 절차에 의해 수득될 수 있다. 이러한 측면에서, 당업자는 그 중에서도 문헌 ["Comprehensive Organic Synthesis" by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991]를 참조할 수 있다. 이용될 수 있는 추가의 참조는 문헌 ["Heterocyclic Chemistry" by J. A. Joule, K. Mills and G. F. Smith, 3rd edition, published by Chapman & Hall, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" by A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 및 "Science of Synthesis", Volumes 9-17 (Heterocyclic and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006]을 포함한다.

[0500]

특히, 화학식 IV의 화합물은 당업자에게 공지된 조건 하에, 예컨대 적합한 염기(예컨대 금속 카르보네이트, 예를 들어 포타슘 카르보네이트, 금속 하이드록사이드, 예를 들어 소듐 하이드록사이드, 또는 아민 염기, 예를 들어 트리에틸 아민)의 존재 하에, 및 당업자에게 공지된 조건 하에 적합한 용매(예컨대 극성 유기 용매, 예를 들어 *N,N'*-디메틸아세트아미드, *N,N'*-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란, 또는 극성 유기 용매와 물의 혼합물)의 존재 하에 화학식 VII의 화합물을 본원 상기에 정의된 바와 같은 화학식 IIA의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며:

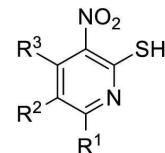


[0501]

화학식 VII에서, X는 본원에 정의된 바와 같다(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해).

[0502]

유사하게는, 화학식 IV의 화합물은 당업자에게 공지된 조건 하에(예를 들어, 화학식 IIIB의 화합물에 존재하는 R⁴기가 충분히 전자를 끌지 않는 경우, 반응은 적합한 촉매, 예컨대 팔라듐(II) 아세테이트 또는 구리 옥사이드의 존재 하에 수행될 수 있는데, 이러한 경우 적합한 염기는 알킬리 금속 *tert*-부톡사이드, 예컨대 K*t*-OBu일 수 있음), 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IIIB의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며:



[0503]

(VIII)

[0504]

화학식 VIII에서, R¹, R² 및 R³은 본원에 정의된 바와 같다(즉, 본 발명의 화합물, 또는 이의 임의의 특정 특징 또는 실시형태에 대해).

[0505]

유사하게는, 화학식 VII 및 VIII의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 본원에 기재된 공정과 유사하게 또는 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 이용 가능한 출발 물질로부터 표준 기술에 따라 종래의 합성 절차에 의해 수득될 수 있다.

[0506]

본원 상기에 정의된 바와 같은 치환기 R¹ 내지 R³ 및 Y는, 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 상기 기재된 공정 후에 또는 공정 동안에 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 1회 이상 변형될 수 있다. 이러한 방법의 예로는, 치환, 환원, 산화, 탈수소화, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 가수분해, 에스테르화, 에테르화, 할로겐화 및 질화가 있다. 전구체 기는 반응 순서 동안 어느 때고 이러한 상이한 기로, 또는 화학식 I에 정의된 기로 변할 수 있다. 당업자는 또한, 문헌 ["Comprehensive Organic Functional Group Transformations" by A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 및/또는 "Comprehensive Organic Transformations" by R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999]를 참조할 수 있다.

[0507]

본 발명의 화합물은 이들의 반응 혼합물로부터 단리되고, 필요하다면 당업자에게 공지된 바와 같은 종래의 기술을 사용하여 정제될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 제조하는 공정은 최종 단계로서, 본 발명의 화합물의 단리 및 선택적으로 정제(예를 들어 화학식 I의 화합물의 단리 및 선택적으로 정제)를 포함할 수 있다.

[0508]

당업자는, 상기 및 하기에 기재된 공정에서, 중간 화합물의 작용기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 작용기의 보호 및 탈보호는 상기-언급된 반응식에서 반응 이전에 또는 이후에 수행될 수

있다.

- [0510] 보호기는 당업자에게 잘 공지되고 하기에 기재된 바와 같은 기술에 따라 적용되고 제거될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 보호된 화합물/중간산물(intermediate)은 표준 탈보호 기술을 사용하여 비보호된(unprotected) 화합물로 화학적으로 전환될 수 있다. 수반되는 화학의 유형은 보호기의 필요성 및 유형, 뿐만 아니라 합성을 달성하기 위한 순서를 지시할 것이다. 보호기의 사용은 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)]에 충분히 기재되어 있다.
- [0511] 본 발명의 추가의 양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물(즉, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 및 X는 본원에 정의된 바와 같으며, 이의 모든 특정한 특징 및 실시형태를 포함), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0512] 언급될 수 있는 화학식 IV의 특정 화합물은 본원에 제공된 실시예에서 제조된 것들 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0513] 본 발명의 화합물은, 이들 화합물이 상기-언급된 적응증(indication)에 사용하기 위한 것인든 또는 그렇지 않든 간에, 선행 기술에서 공지된 화합물보다 효과적이며, 독성이 덜하고, 더 오래 작용하며, 더 강력하고, 더 적은 부작용을 초래하며, 더 쉽게 흡수될 수 있으며, 및/또는 더 양호한 약물동력학적 프로파일(예를 들어 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 청소율)을 가지며, 및/또는 다른 유용한 약물학적, 물리적 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은, 이들 화합물이 생체내에서 더 효과적이고/거나 유리한 특성을 나타낸다는 이점을 가질 수 있다.
- [0514] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 티오레독신 리덕타제의 저해는, 산화되지 않지만 NADPH-환원된 티오레독신 리덕타제의 확연한 내재적 친핵성(inherent nucleophilicity)과 조합하여 저분자 저해제의 강한 친전자성의 이용에 의해, 다른 세포 경로 또는 효소의 주요한 표적화 없이 상기 효소의 선택적이고 강력한 저해를 초래함으로써 수득되는 것으로 생각된다.
- [0515] 더욱이, 정상적인 비-암성 세포는 글루타티온 시스템의 유지된 기능때문에 기능적 사이토솔 티오레독신 리덕타제 효소 없이도 생존할 수 있는 한편, 암세포는 사이토솔 티오레독신 리덕타제의 특이적인 저해 시 생존할 수 없는 것으로 생각된다.
- [0516] **실시예**
- [0517] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시되며, 이러한 실시예에서 하기 약어가 이용될 수 있다.
- [0518] aq 수성
- [0519] BSA 소 혈청 알부민
- [0520] conc 진한
- [0521] DMA N,N' -디메틸아세트아미드
- [0522] DMF N,N' -디메틸포름아미드
- [0523] DMSO 디메틸 셀록사이드
- [0524] DTNB 5,5'-디티오-비스-(2-니트로벤조산)
- [0525] EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산
- [0526] GSSG 글루타티온 디설파이드
- [0527] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0528] HRMS 고해상 질량 분광법
- [0529] mCPBA 메타-클로로페벤조산
- [0530] NADPH 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트
- [0531] NMR 핵 자기 공명

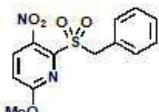
[0532] PBS 포스페이트 완충 식염수

[0533] rt 실온

[0534] 하기 기재된 합성에서 명시된 출발 물질 및 화학 시약은 많은 공급업체, 예컨대 Sigma Aldrich사로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0535] 그래프에 도시된 바와 같은 화합물의 구조와 명명법 사이에 불일치가 존재하는 경우, 주도하는 것은 상기 화합물의 구조이다(주어질 수 있는 임의의 실험 상세 사항에 의해 상충되지 않는 한, 및/또는 문맥상 명확하지 않는 한). 최종 화합물의 명칭은 예를 들어 ChemBioDraw Ultra 14를 사용하여 구조로 번역될 수 있다.

[0536] 실시예 1: 2-벤질설포닐-6-메톡시-3-니트로페리딘



[0537]

(a) 2-(벤질티오)-6-메톡시-3-니트로페리딘

[0539] 2-클로로-6-메톡시-3-니트로페리딘(0.20 g, 1.06 mmol), 벤질마capt(0.14 mL, 1.17 mmol), K_2CO_3 (0.18 g, 1.29 mmol) 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물에 붓고, 여과하여, 부제(sub-title) 화합물(0.29 g, 98 %)을 수득하였다.

[0540] (b) 2-벤질설포닐-6-메톡시-3-니트로페리딘

[0541] $NaOCl$ (aq, 10%, 1.36 mL, 2.29 mmol)을 2-(벤질티오)-6-메톡시-3-니트로페리딘(0.29 g, 1.04 mmol), 빙초산(0.08 mL, 1.34 mmol) 및 DMF(1 mL)의 교반된 혼합물에 실온에서 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, 물에 부었다. Aq $NaOH$ (20%(w/v))를 이용하여 pH를 약 9로 조정하였다. 5초 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 코튼 플러그를 통해 여과하고, 물로 세척하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄으로 헹구고, 상기 디클로로메탄을 증발시켜, 표제 화합물을 오일(0.02 g, 6 %)로서 수득하였다.

[0542] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08–8.04 (1H, m), 7.41–7.30 (5H, m), 7.02–6.98 (1H, m), 4.83 (2H, s), 3.97 (3H, s);

[0543] ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 148.4, 136.2, 131.5, 129.3, 128.9, 126.5, 115.7, 60.2, 55.6;

[0544] ESI-MS: 309 $[M+H]^+$.

[0545] 실시예 2: 2-사이클로펜틸설포닐-6-메톡시-3-니트로페리딘



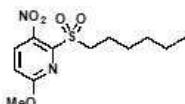
[0546]

[0547] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (a) 및 (b)의 절차에 따라 2-클로로-6-메톡시-3-니트로페리딘 및 사이클로펜틸마capt으로부터 제조하였다. 상기 화합물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0548] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12–8.07 (1H, m), 7.06–7.00 (1H, m), 4.39–4.29 (1H, m), 4.08 (3H, s), 2.25–2.14 (2H, m), 2.08–1.97 (2H, m), 1.91–1.80 (2H, m), 1.74–1.62 (2H, m);

[0549] ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 164.0, 149.2, 136.4, 115.4, 77.2, 61.4, 55.5, 27.4, 26.3;

[0550] ESI-MS: 287 $[M+H]^+$.

[0551] 실시예 3: 2-헥실설포닐-6-메톡시-3-니트로페리딘

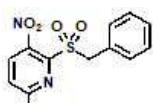
[0552]

[0553] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 (a) 및 (b)에 따라 2-클로로-6-메톡시-3-니트로페리딘 및 헥실 머캅탄으로부터 제조하였다.

[0554] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16–8.12 (1H, m), 7.07–7.04 (1H, m), 4.08 (3H, s), 3.59–3.54 (2H, m), 1.92–1.82 (2H, m), 1.52–1.41 (2H, m), 1.36–1.26 (4H, m), 0.92–0.84 (3H, m).

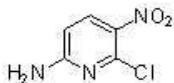
[0555] ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 149.2, 136.6, 115.6, 55.6, 55.5, 53.5, 31.3, 28.3, 22.4, 22.2, 14.0;

[0556] ESI-MS: 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0557] 실시예 4: 2-벤질설포닐-6-클로로-3-니트로페리딘

[0558]

[0559] (a) 6-클로로-5-니트로페리딘-2-아민

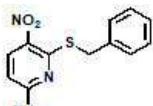


[0560]

[0561] 진한 HNO_3 (2.39 mL, 35.00 mmol)를 진한 H_2SO_4 (56 mL, 1050 mmol)와 6-클로로페리딘-2-아민(3.00 g, 23.34 mmol)의 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반하고, 얼음물에 부었다. EtOAc (3x100 mL)를 이용하여 혼합물을 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 에 걸쳐 건조하고, 농축시켰다. 잔여물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물(1.38 g, 34 %)을 수득하였다.

[0562]

(b) 6-(벤질티오)-5-니트로페리딘-2-아민

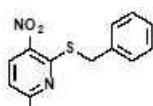


[0563]

[0564] 6-클로로-5-니트로페리딘-2-아민(0.26 g, 1.50 mmol), 벤질머캅탄(0.19mL, 1.65 mmol), K_2CO_3 (0.25 g, 1.83 mmol) 및 DMF(2.1 mL)의 혼합물을 80°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물에 붓고, CH_2Cl_2 (3x15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 에 걸쳐 건조하고, 농축시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 헥산의 첨가에 의해 생성물을 침전시켜, 부제 화합물(0.32 g, 83 %)을 수득하였다.

[0565]

(c) 2-(벤질티오)-6-클로로-3-니트로페리딘



[0566]

[0567] 이소아밀니트라이트(0.30 mL, 2.23 mmol)를 5-니트로-6-(페리딘-2-일티오)페리딘-2-아민(0.29 g, 1.12 mmol), CuCl_2 (0.30 g, 2.24 mmol) 및 MeCN(5 mL)의 교반된 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 60°C에서 14시간 동안 교반하고, 산성수(acidic water)(1 N HCl , 4 mL)에 붓고, EtOAc (3x15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화된 수성 NaHCO_3 (10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 에 걸쳐 건조하고, 농축시켰다. 잔여물

을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물(0.11 g, 36 %)을 수득하였다.

[0568] (d) 2-벤질설포닐-6-클로로-3-니트로페리딘

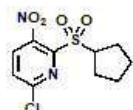
[0569] mCPBA(0.11 g, 0.45 mmol)를 6-클로로-2-(페리딘-2-일티오)페리딘(0.06 g, 0.20 mmol)과 CH_2Cl_2 (7 mL)의 교반된 혼합물을 0°C에서 나누어서 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하고, 포화된 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 mL)에 0°C에서 부었다. 상들을 분리하고, 유기층을 포화된 수성 NaHCO_3 (2x5 mL) 및 염수(5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4 에 걸쳐 건조하고, 농축시켰다. 조 혼합물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물(0.05 g, 71%)을 수득하였다.

[0570] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 4.85 (s, 2H).

[0571] ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 150.0, 144.6, 136.0, 131.7, 129.4, 129.1, 129.0, 126.1, 59.7;

[0572] ESI-MS: 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0573] 실시예 5: 6-클로로-2-(사이클로펜틸설포닐)-3-니트로페리딘



[0574]

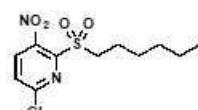
[0575] 표제 화합물을 실시예 4, 단계 (a) 내지 (d)에 따라 6-클로로페리딘-2-아민 및 사이클로펜틸머캅탄으로부터 제조하였다.

[0576] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.31 (tt, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H).

[0577] ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 150.7, 144.6, 135.9, 128.8, 61.8, 27.3, 26.3;

[0578] ESI-MS: 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0579] 실시예 6: 6-클로로-2-(헥실설포닐)-3-니트로페리딘



[0580]

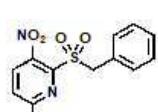
[0581] 표제 화합물을 실시예 4, 단계 (a) 내지 (d)에 따라 6-클로로페리딘-2-아민 및 헥실머캅탄으로부터 제조하였다.

[0582] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 0.95 - 0.82 (m, 3H);

[0583] ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 150.6, 144.2, 136.1, 129.1, 53.5, 31.2, 28.1, 22.4, 22.0, 14.0;

[0584] ESI-MS: 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0585] 실시예 7: 2-벤질설포닐-6-디메틸아미노-3-니트로페리딘

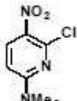


[0586]

[0587] (a) 6-클로로-*N,N*-디메틸페리딘-2-아민

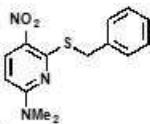
[0588]

[0589] 2,6-디클로로페리딘(2.20 g, 14.9 mmol)과 DMF(11.5 mL, 148.7 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 180°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물에 끓고, EtOAc(3x30 mL)를 이용하여 추출하였다. 조합된 유기상은 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하고, 농축시켰다. 잔여물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물(2.12 g, 91%)을 수득하였다.

[0590] (b) 6-클로로-*N,N*-디메틸-5-니트로페리딘-2-아민

[0591]

[0592] 진한 HNO₃(0.9 mL, 13.52 mmol)를 진한 H₂SO₄(32.4 mL, 608.6 mmol)과 6-클로로-*N,N*-디메틸페리딘-2-아민(2.12 g, 13.5 mmol)의 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 염음을 물에 부었다. 상기 혼합물을 CH₂Cl₂(3x100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화된 수성 Na₂CO₃로 세척하고, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하고, 농축시켰다. 잔여물을 크로마토그래피에 의해 정제하여, 부제 화합물(0.89 g, 33%)을 수득하였다.

[0593] (c) 6-(벤질티오)-*N,N*-디메틸-5-니트로페리딘-2-아민

[0594]

[0595] 6-클로로-*N,N*-디메틸-5-니트로페리딘-2-아민(0.15 g, 0.74 mmol), 벤질머캅탄(0.10 mL, 0.82 mmol), K₂CO₃(0.13 g, 0.91 mmol) 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물에 끓고, 침전물을 수합하고, 물로 세척하고, 건조하여, 부제 화합물(0.20 g, 93%)을 수득하였다.

[0596] (d) 6-디메틸아미노-3-니트로-2-(페리딘-2-일설포닐)페리딘

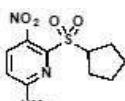
[0597] mCPBA(0.36 g, 1.52 mmol)를 6-(벤질티오)-*N,N*-디메틸-5-니트로페리딘-2-아민(0.20 g, 0.69 mmol)과 CH₂Cl₂(8 mL)의 교반된 혼합물에 0°C에서 나누어서 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 K₂CO₃(5 mL)에 부었다. 상들을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 조합된 유기상을 포화된 수성 Na₂S₂O₅와 NaHSO₃ 혼합물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄에 걸쳐 건조하고, 농축시켰다. 잔여물을 H₂O/EtOH(1:9)로부터 재결정화하여, 표제 화합물(0.15 g, 69%)을 수득하였다.

[0598] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.47-7.41 (2H, m), 7.37-7.32 (3H, m), 6.58 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.87 (2H, s), 3.20 (6H, s);

[0599] ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 151.6, 135.8, 131.8, 129.0, 128.8, 127.1, 107.4, 59.3, 38.7;

[0600] ESI-MS: 332 [M+H]⁺.

[0601] 실시예 8: 2-사이클로펜틸설포닐-6-디메틸아미노-3-니트로페리딘;



[0602]

[0603] 표제 화합물을 실시예 7, 단계 (a) 내지 (d)에 따라 2,6-디클로로페리딘 및 사이클로펜틸머캅탄으로부터 제조하

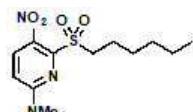
였다. 상기 화합물은 침전되지 않았으며, 대신에 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0604] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.59 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.44 (1H, tt, J = 9.1, 6.7 Hz), 3.23 (6H, s), 2.21–2.11 (2H, m), 2.09–1.98 (2H, m), 1.89–1.78 (2H, m), 1.71–1.59 (2H, m);

[0605] ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 151.9, 135.8, 107.1, 60.8, 38.6, 27.7, 26.3;

[0606] ESI-MS: 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0607] 실시예 9: 6-디메틸아미노-2-헥실설포닐-3-니트로페리딘



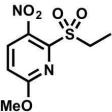
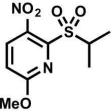
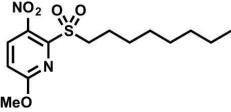
[0608] 표제 화합물을 실시예 7, 단계 (a) 내지 (d)에 따라 2,6-디클로로페리딘 및 헥실머캅탄으로부터 제조하였다. 상기 화합물은 침전되지 않았으며, 대신에 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0610] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.61–3.56 (2H, m), 3.23 (6H, s), 1.94–1.84 (2H, m), 1.51–1.40 (2H, m), 1.36–1.27 (4H, m), 0.91–0.84 (3H, m);

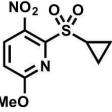
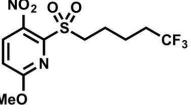
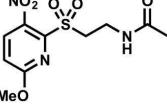
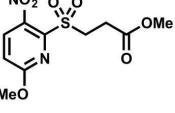
[0611] ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 151.9, 136.0, 107.3, 53.3, 38.7, 31.4, 28.5, 22.5, 22.5, 14.1;

[0612] ESI-MS: 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

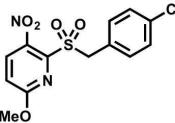
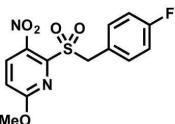
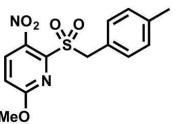
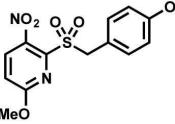
[0613] 하기 실시예 화합물을 2-클로로-6-메톡시-3-니트로페리딘 및 적절한 알킬티올로부터 실시예 1, 단계 a, 및 실시예 4, 단계 d의 절차에 따라 제조하였다.

실시 예	화학 구조	MS [m/z (M+H) ⁺]
	명칭	
	¹ H-NMR [용-파, δ]	
10	 ¹ H-NMR [DMSO-d ₆ , δ 8.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H)]	MS [m/z (M+H) ⁺ $=(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 대해 계산됨: 247.04 확인치: 247.1]
11	 ¹ H-NMR [CDCl ₃ , δ 8.04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.07-4.06 (m, 4H), 1.43 (d, J = 7 Hz, 6H)]	MS [m/z (M+H) ⁺ $=(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 대해 계산됨: 261.06 확인치: 261.1]
12	 ¹ H-NMR [CDCl ₃ , δ 8.13 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.56 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 8H), 0.86 (m, 3H)]	MS [m/z (M+H) ⁺ $=(\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 대해 계산됨: 331.13 확인치: 331.2]

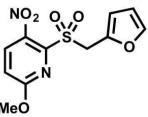
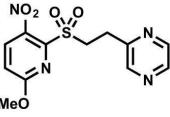
[0614]

13	 <p>2-(사이클로프로필설포닐)-6-메톡시-3-나트로페리딘</p>	MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₉ H ₁₀ N ₃ O ₅ S+H ə] 대해 계산됨: 259.04) 확인치: 259.1]
		¹H-NMR [DMSO- <i>d</i> ₆ , δ 8.48 (d, <i>J</i> = 9Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.16-1.15 (m, 2H)]
		MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₁₁ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₅ S+H ə] 대해 계산됨: 343.06) 확인치: 342.8]
14	 <p>6-메톡시-3-나트로-2-((5,5,5-트리플루오로펜틸)설포닐)페리딘</p>	¹H-NMR [DMSO- <i>d</i> ₆ , δ 8.48 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H)]
		MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₆ S+H ə] 대해 계산됨: 304.06) 확인치: 304.2]
		¹H-NMR [DMSO- <i>d</i> ₆ , δ 8.48 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3.45 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)]
15	 <p><i>N</i>-(2-((6-메톡시-3-나트로페리딘-2-일)설포닐)에틸)아세트아미드</p>	MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₆ S+H ə] 대해 계산됨: 304.06) 확인치: 304.2]
		¹H-NMR [DMSO- <i>d</i> ₆ , δ 8.48 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 3.45 (q, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)]
		MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₇ S+H ə] 대해 계산됨: 305.05) 확인치: 305.1]
16	 <p>메틸 3-((6-메톡시-3-나트로페리딘-2-일)설포닐)프로파노에이트</p>	¹H-NMR [DMSO- <i>d</i> ₆ , δ 8.49 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 5H), 3.59 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H)]

17	<p>3-((6-메톡시-3-니트로페리딘-2-일)설포닐)프로판-1-올</p> <p>¹H-NMR [CDCl₃, δ 8.15 (d, J= 9 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.85-3.73 (m, 4H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 1H)]</p>	MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆ S+H 애) 대해 계산됨: 277.05) 확인치: 277.1]
		6-메톡시-3-니트로-2-((2-(파페리딘-1-일)에틸)설포닐)페리딘
		¹H-NMR [CDCl ₃ , δ 8.07 (d, J= 9 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.76 (t, J= 7 Hz, 2H), 2.85 (t, J= 7 Hz, 2H), 2.31 (브로드 s, 4H), 1.27 (브로드 s, 6H)]
18	<p>6-메톡시-3-니트로-2-((2-(파페리딘-1-일)에틸)설포닐)페리딘</p> <p>¹H-NMR [CDCl₃, δ 8.07 (d, J= 9 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.76 (t, J= 7 Hz, 2H), 2.85 (t, J= 7 Hz, 2H), 2.31 (브로드 s, 4H), 1.27 (브로드 s, 6H)]</p>	MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₅ S+H 애) 대해 계산됨: 330.11) 확인치: 330.2]
		2-((2-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘
		¹H-NMR [DMSO-d ₆ , δ 8.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)]
19	<p>2-((2-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘</p> <p>¹H-NMR [DMSO-d₆, δ 8.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)]</p>	MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S+H 애) 대해 계산됨: 343.02) 확인치: 342.8]
		2-((3-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘
		¹H-NMR [DMSO-d ₆ , δ 8.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)]
20	<p>2-((3-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘</p> <p>¹H-NMR [DMSO-d₆, δ 8.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)]</p>	MS [m/z (M+H) ⁺ =(C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S+H 애) 대해 계산됨: 343.02) 확인치: 343.0]
		2-((4-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-니트로페리딘
		¹H-NMR [DMSO-d ₆ , δ 8.46 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)]

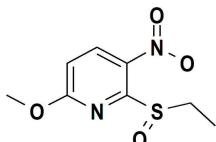
21		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})$ 예 대해 계산됨: 343.02) 확인치: 343.0]
		2-((4-클로로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-나트로파리딘
22		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})$ 예 대해 계산됨: 327.05) 확인치: 327.0]
		2-((4-플루오로벤질)설포닐)-6-메톡시-3-나트로파리딘
23		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})$ 예 대해 계산됨: 323.07) 확인치: 323.2]
		6-메톡시]-2-((4-메틸벤질)설포닐)-3-나트로파리딘
24		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}+\text{H})$ 예 대해 계산됨: 339.07) 확인치: 339.2]
		6-메톡시]-2-((4-메톡시벤질)설포닐)-3-나트로파리딘
	$^1\text{H-NMR}$ [CDCl ₃ , δ 8.08 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)]	

25		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(C_{14}H_{11}F_3N_2O_6S+H \text{ 앤}$ 대해 계산됨: 393.04 확인치: 392.8]
26		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(C_{14}H_{14}N_2O_5S+H \text{ 앤}$ 대해 계산됨: 323.07 확인치: 323.1]
27		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(C_{15}H_{16}N_2O_5S+H \text{ 앤}$ 대해 계산됨: 337.07 확인치: 337.1]
28		MS [m/z (M+H) ⁺ $=(C_{14}H_{14}N_2O_6S+H \text{ 앤}$ 대해 계산됨: 339.07 확인치: 338.8]

29		MS [m/z (M+H) ⁺ $= (C_{11}H_{10}N_2O_6S + H \text{ 애})$ 대해 계산됨: 299.04) 확인치: 299.0]
		2-((프란-2-일메틸)설포닐)-6-메톡시-3-니트로피리딘
30		MS [m/z (M+H) ⁺ $= (C_{12}H_{12}N_4O_5S + H \text{ 애})$ 대해 계산됨: 325.06) 확인치: 325.1]
		2-((2-((6-메톡시-3-니트로피리딘-2-일)설포닐)에틸)피라진

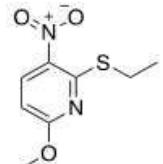
[0619]

[0620]

실시예 31: 2-에탄설피닐-6-메톡시-3-니트로-피리딘

[0621]

[0622]

(a) 2-에탄설피닐-6-메톡시-3-니트로-피리딘

[0623]

[0624]

디메틸포름아미드(50 mL) 중 6-메톡시-2-클로로-3-니트로 피리딘(5 g, 26.59 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(4.44 g, 31.95 mmol) 및 에탄 티올(1.81g, 29.25 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물(35 mL)로 급냉시켰으며, 여기서 반응 혼합물로부터 고체가 침전되었다. 상기 고체를 여과하고, 얼음물(3 x 30 mL)로 세척하고, 감압 하에 건조하여, 부제 화합물을 황색 고체(4.8 g, 84.24%)로서 수득하였다.

[0625]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.49 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.21 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 1.34 (t, J= 7.3 Hz, 3H);

[0626]

LCMS [m/z (M+H)⁺] 215 (계산된 MW = 214) R_t = 1.69

[0627]

(b) 2-에탄설피닐-6-메톡시-3-니트로-피리딘

[0628]

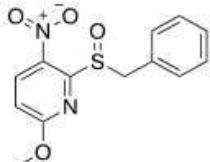
디클로로메탄(100 mL) 중 단계 (a)에서 수득된 화합물(4.8 g, 22.42 mmol)의 용액에 m-클로로페벤조산(8.84 g, 51.40 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석시키고, 포화된 소듐 설페이트 용액(2 x 80 mL) 및 뒤이어 염수(1 x 80 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 중발시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 상기 조 생성물을 헥산 중 80% 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피 용출에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체(2.6 g, 60.61%)로서 수득하였다.

[0629] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.55 (d, $J= 8.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J= 8.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.26–3.18 (m, 1H), 2.97–2.88 (m, 1H), 1.23 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H)

[0630] MS [m/z (M+H) $^+$] 231 (계산된 MW = 230), $R_t = 1.66$

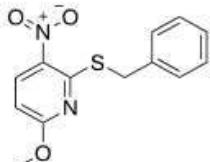
[0631] $\lambda=220$ nm에서의 HPLC 순도: 99.38%.

[0632] 실시예 32: 2-벤질설피닐-6-메톡시-3-나트로-페리딘



[0633]

(a) 2-벤질설피닐-6-메톡시-3-나트로-페리딘



[0635]

[0636] 디메틸포름아미드(20 mL) 중 6-메톡시-2-클로로-3-나트로-페리딘(5.0 g, 26.59 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(4.441 g, 32.181 mmol) 및 벤질 머캅탄(3.595g, 28.98 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물(30 mL)을 이용하여 급냉시키고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(3 x 50 mL) 및 뒤이어 염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 증발시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 상기 조 생성물을 헥산 중 2% 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피 용출에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체(3.2 g, 43.55%)로서 수득하였다.

[0637]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.51 (d, $J= 8.96$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J= 7.3$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J= 7.4$ Hz, 2H), 7.29–7.26 (m, 1H), 6.77 (d, $J= 8.96$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 3H);

[0638]

LCMS [m/z (M+H) $^+$] 277 (계산된 MW = 276); $R_t = 1.83$

[0639] (b) 2-벤질설피닐-6-메톡시-3-나트로-페리딘

[0640]

디클로로메탄(30 mL) 중 2-벤질설피닐-6-메톡시-3-나트로-페리딘(2.0 g, 72.46 mmol)의 용액에 m-클로로페벤조산(1.87 g, 10.87 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄(15 mL)으로 희석시키고, 포화된 소듐 설페이트 용액(2 x 10 mL) 및 뒤이어 염수(1 x 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 증발시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 상기 조 생성물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피 용출에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체(2.0 g, 94.42%)로서 수득하였다.

[0641]

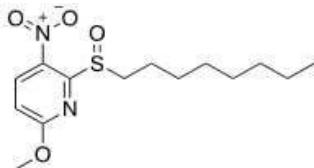
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.56 (d, $J= 8.9$ Hz, 1H), 7.33–7.31 (m, 3H), 7.21–7.20 (m, 2H), 7.13 (d, $J= 8.96$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J= 12.8$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J= 12.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H);

[0642]

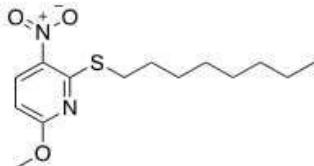
LCMS [m/z (M+H) $^+$] 293 (계산된 MW = 292); $R_t = 1.74$;

[0643]

$\lambda=220$ nm에서의 HPLC 순도: 98.98%.

[0644] 실시예 33: 6-메톡시-3-나트로-2-옥틸설피닐-페리딘

[0645]

[0646] (a) 6-메톡시-3-나트로-2-옥틸설피닐-페리딘

[0647]

[0648] 디메틸포름아미드(50 mL) 중 6-메톡시-2-클로로-3-나트로 페리딘(10 g, 53.191 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(8.8 g, 63.829 mmol) 및 옥탄-1-티올(8.54 g, 58.51 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)을 이용하여 급냉시키고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(3 x 75 mL) 및 뒤이어 염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 증발시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 상기 조 생성물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피 용출에 의해 정제하여, 부제 화합물을 황색 고체(13 g, 82%)로서 수득하였다.

[0649] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.48 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.18 (t, $J= 7.4$ Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 8H), 0.86-0.83 (m, 3H);

[0650] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164.0, 158.0, 137.3, 135.8, 106.4, 54.5, 31.1, 30.0, 28.57, 28.52, 28.38, 21.9, 13.8;

[0651] LCMS [m/z (M+H) $^+$] 299 (계산된 MW = 298) $R_t = 2.12$

[0652] (b) 6-메톡시-3-나트로-2-옥틸설피닐-페리딘

[0653] 디클로로메탄(10 mL) 중 6-메톡시-3-2-옥틸설피닐-페리딘(600 mg, 2.013 mmol)의 용액에 m-클로로페њ조산(519 mg, 3.020 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물을 소듐 설페이트 및 소듐 비카르보네이트(1:1) 용액으로 20분 동안 급냉시켰다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄(3x30 mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 염수(1 x 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 무수 소듐 설페이트에 걸쳐 건조하고, 감압 하에 증발시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 상기 조 생성물을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼 크로마토그래피 용출에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 점성 액체(430 mg, 68%)로서 수득하였다.

[0654] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.54 (d, $J= 8.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J= 8.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 8H), 0.88-0.81 (m, 3H);

[0655] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 165.8, 161.6, 137.2, 136.8, 112.5, 55.1, 53.8, 31.0, 28.44, 28.4, 27.7, 22.4, 21.9, 13.7;

[0656] MS [m/z (M+H) $^+$] 315 (계산된 MW = 314); $R_t = 1.92$;

[0657] $\lambda=220$ nm에서의 HPLC 순도: 99.80%.

[0658] 생물학적 실시예

[0659] 생물학적 실시예 1: 재조합 TrxR1 및 GR의 저해

재조합 티오레독신 리덕타제 1(TrxR1) 및 글루타티온 리덕타제(GR)의 저분자 저해를 96-웰 플레이트 포맷에서 검사하였다. 30 nM TrxR1을, 50 mM Tris(pH 7.5) 및 2 mM EDTA 완충제 중 250 μ M NADPH, 0.1 mg/ml BSA, 및 다양한 농도의 화합물(최종 1% DMSO)의 존재 하에 15분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후, 2 mM DTNB를 각각의 웰에 첨가하고, 뒤이어 412 nm에서 O.D.의 변화를 확인하였다. DMSO 비히를 대조군 및 TrxR1 무함유(블랭크) 대조군을 사용하여 활성 퍼센트를 결정하였다. 2 nM GR을 50 mM Tris(pH 7.5) 및 2 mM EDTA 완충제 중 250 μ M NADPH, 0.1 mg/ml BSA, 및 다양한 농도의 화합물(최종 1% DMSO)의 존재 하에 15분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후, 1 mM GSSG를 각각의 웰에 첨가하고, 뒤이어 340 nm에서 O.D.의 변화를 확인하였다. DMSO 비히를 대조군 및 GR 무함유(블랭크) 대조군을 사용하여 활성 퍼센트를 결정하였다.

[0661] 생물학적 실시예 1에 기재된 검정법을 사용하여, 하기 IC₅₀ 값을 수득하였다. 수득된 결과를 하기 표 1에 제공한다.

표 1

실시예 #	TrxR 검정법 IC ₅₀ (nM)	GR 검정법 IC ₅₀ (μ M)
1	18.2	>100 μ M
2	1030	>100 μ M
3	489	>100 μ M
4	39.2	18.1
5	181	60.5
6	56.0	8.76
7	276	>100 μ M
8	188	>100 μ M
9	333	>100 μ M
10	124	>100 μ M
11	204	>100 μ M
12	12.3	>100 μ M
13	160	>100 μ M
14	96.9	>100 μ M
15	122	>100 μ M
16	60.6	>100 μ M
17	103	>100 μ M
18	1.52	>100 μ M
19	7.60	>100 μ M
20	7.16	>100 μ M
21	4.35	>100 μ M
22	5.05	>100 μ M
23	14.51	>100 μ M
24	25.3	>100 μ M
25	1.03	>100 μ M
26	18.8	>100 μ M
27	7.33	>100 μ M
28	20.3	>100 μ M
29	6.78	>100 μ M
30	66.9	>100 μ M
31	131.3	>100 μ M
32	76.5	-
33	500	85.4

[0662]

[0663] 생물학적 실시예 2: 두경부암 세포 생존율 검정법

FaDu 세포를, 25 nM 셀레나이트를 함유하는 10% FBS 배지의 존재 하에 96-웰 블랙 광학 플레이트에 2000개 세포 /웰로 평판배양하였다. 다음날, 세포를 다양한 농도의 실시예 1의 화합물(최종 0.1% DMSO)로 처리하고, 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, Cell-Quant i Blue 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 추가로 3시간 동안 인큐베이션하였다. 형광을 ex:530 nm/em:590 nm에서 판독하고, DMSO 비히를 대조군 및 세포 무함유(블랭크) 대조군을 사용하여 생존율(viability) 퍼센트를 결정하였다.

[0665] 생물학적 실시예 2에 기재된 검정법을 사용하여, 하기 IC₅₀ 값을 수득하였다. 수득된 결과를 하기 표 2에 제공한다.

표 2

실시예 #	FaDu 세포 IC50(μM)
1	0.28
2	3.65
3	0.45
4	0.66
5	1.01
6	0.71
7	2.88
8	6.97
9	12.69

[0666] 생물학적 실시예 3: 유방암 세포 생존율 검정법

MDA-MB-231 세포를, 25 nM 셀레나이트를 함유하는 10% FBS 배지의 존재 하에 96-웰 블랙 광학 플레이트에 2000 개 세포/웰로 평판배양하였다. 다음날, 세포를 다양한 농도의 화합물(최종 0.1% DMSO)로 처리하고, 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, Alamar Blue 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 추가로 3시간 동안 인큐베이션하였다. 형광을 ex:530 nm/em:590 nm에서 판독하고, DMSO 비히를 대조군 및 세포 무함유(블랭크) 대조군을 사용하여 생존율 퍼센트를 결정하였다.

[0669] 생물학적 실시예 3에 기재된 검정법을 사용하여, 하기 IC₅₀ 값을 수득하였다. 수득된 결과를 하기 표 3에 제공한다.

표 3

실시예 #	MDA-MB-231 세포 생존율 IC50(μM)
1	3.81
10	2.95
12	4.51
14	5.6
15	11.36
16	8.09
17	12.46
19	1.8
20	3.2
21	4.1
22	1.85
24	3.5
26	5.22
27	7.13
28	5.24
29	4.36
30	2.66

[0670]

생물학적 실시예 4: 암세포 생존율 검정법

유방암 및 교모세포종 세포주를 10% FBS 배지의 존재 하에 96-웰 플레이트에 4000개 세포/웰로 평판배양하였다. 다음날, 세포를 다양한 농도의 실시예 화합물(최종 0.1% DMSO)로 처리하고, 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, An MTT 검정법을 수행하여, 세포 생존율을 평가하였다. DMSO 비히를 대조군 및 세포 무함유(블랭크) 대조군을 사용하여 생존율 퍼센트를 결정하였다.

[0673]

생물학적 실시예 4에 기재된 검정법을 사용하여, 하기 IC_{50} 값을 수득하였다. 수득된 결과를 하기 표 4에 제공한다.

표 4

실시예 #	U-87 MG IC50(μM)	MDA-MB-231 IC50(μM)	MDA-MB-468 IC50(μM)
1	6.11	1.8	2.89
10	5.95	5.12	3.16
11	6	7.1	4.9
13	6.92	5.91	4.68
14	7.52	7.73	3.88
15	16.27	18.4	5.47
16	5.23	4.9	3.9
17	19.53	>33μM	9.77
31	6.22	3.51	3.23
32	2.48	1.42	0.64
33	9.25	3.84	1.85

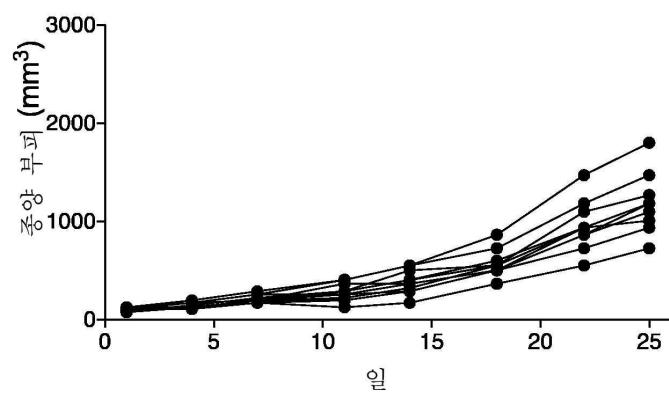
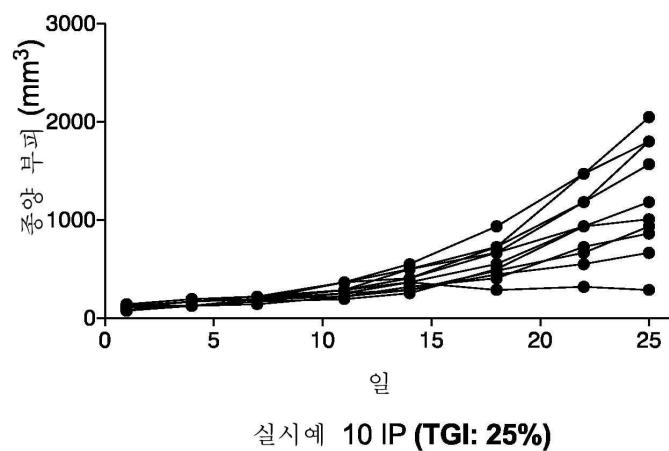
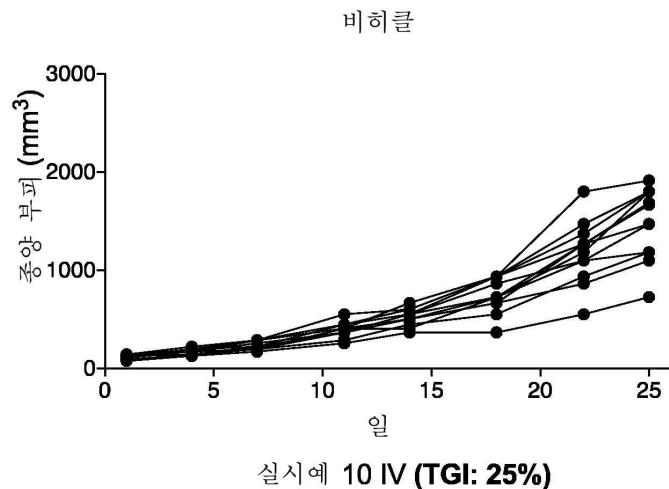
[0674]

생물학적 실시예 5: 생체내 마우스 연구

- [0676] 무흉선 누드 마우스에게 5×10^6 개 MDA-MB-231 유방암 세포를 유선 지방 패드에 동소적으로(orthotopically) 접종하고, 종양의 평균 부피가 80 내지 120 mm^3 에 도달했을 때 치료를 위해 무작위로 나누었다(각각의 그룹에 N=12 마리).
- [0677] 마우스를 25 mg/kg의 실시에 10의 화합물로 정맥내 주사(IV) 또는 복강내 주사(IP)를 통해, 또는 비히클 단독으로 정맥내 주사에 의해, 처음 5일 동안은 1일 1회, 뒤이어 2일 동안 치료를 하지 않고, 그 후에 2주하고 4일 동안 1주 당 3회, 총 12회 용량으로 치료하였다.
- [0678] 이종이식(xenograft) 종양 부피를 칼리퍼스 측정을 사용하여 25일 동안 평가하였다. 수득된 결과를 도 1에 제공한다.
- [0679] 생물학적 실시예 6: 생체내 마우스 연구
- [0680] 무흉선 누드 마우스에게 5×10^6 개 MDA-MB-231 유방암 세포를 유선 지방 패드에 동소적으로 접종하고, 종양의 평균 부피가 80 내지 120 mm^3 에 도달했을 때 치료를 위해 무작위로 나누었다(각각의 그룹에 N=12 마리).
- [0681] 마우스를 10 mg/kg의 실시에 10의 화합물, 10 mg/kg의 실시에 12의 화합물, 또는 5 mg/kg의 실시에 31의 화합물로 정맥내 주사를 통해, 또는 각각의 비히클로 정맥내 주사를 통해, 실험 기간 동안 5일 투약(on), 2일 비투약(off)(5/2)의 투약 계획을 사용하여 1일 1회 치료하였다.
- [0682] 이종이식 종양 부피를 칼리퍼스 측정을 사용하여 25일 동안 평가하였다. 수득된 결과를 도 2에 제공한다.

도면

도면1



도면2

