



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월11일
(11) 등록번호 10-1164258
(24) 등록일자 2012년07월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7014742
(22) 출원일자(국제) 2004년12월23일
심사청구일자 2009년12월23일
(85) 번역문제출일자 2006년07월21일
(65) 공개번호 10-2006-0130621
(43) 공개일자 2006년12월19일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/005464
(87) 국제공개번호 WO 2005/061463
국제공개일자 2005년07월07일
(30) 우선권주장
0329617.5 2003년12월23일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US06200978 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아스텍스 테라퓨틱스 리미티드
영국, 캠브리지 씨비4 0큐에이, 밀턴 로드, 436
캠브리지 싸이언스 파크
디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스
피틀
영국 런던 에스더블유7 3알피 올드 브롬프톤 로
드 123
캔서 리서치 테크놀로지 리미티드
영국, 런던 이씨1브이 4에이디, 407 존
스트리트, 엔젤빌딩
(72) 발명자
베르디니 발레리오
영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리
지 싸이언스 파크436
색스티 고르돈
영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리
지 싸이언스 파크436
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강승욱, 김성기

전체 청구항 수 : 총 34 항

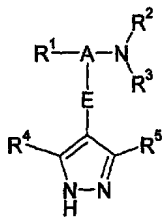
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 단백질 키나아제 조절제로서의 피라졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 단백질 키나아제 B 억제 활성을 갖는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

화학식 I



상기 화학식에서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 가지며, 여기서 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있으며; 여기서 링커 기 A의 탄소 원자는 옥소, 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 존재할 경우, 히드록시기는 NR²R³기에 대해 탄소 원자 α에 위치하지 않으며, 존재할 경우, 옥소기는 NR²R³기에 대해 탄소 원자 α에 위치하고; E는 단환식 또는 이환식 탄소환 또는 복소환 기이고; R¹은 아릴 또는 헤테로아릴 기이고; R², R³, R⁴ 및 R⁵는 청구 범위에서 정의된 바와 같다.

또한 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물, 상기 화합물의 제조 방법 및 항암제로서의 이들의 용도를 제공한다.

(72) 발명자

베르동크 마리누스 린더트

영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리지
싸이언스 파크436

우드헤드 스티븐 잔

영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리지
싸이언스 파크436

와트 폴 그라함

영국 던디 디디1 5이에이치 다우 스트리트 유니버
시티 오브 던디디비전 오브 바이올로지컬 케미스
트리 앤드 몰레큘러 바이올로지

보일 로버트 조지

영국 캠브리지 씨비1 3에이더블유 캐썬 스트리
트 30

소어 한나 피오나

영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리지
싸이언스 파크436

워커 데이비드 윈터

영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리지
싸이언스 파크436

콜린스 이안

영국 서튼 에스엠2 5엔지 코츠월드 로드 15 캔썬
리서치 유케이

다운햄 로버트

영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리지
싸이언스 파크436

카 로빈 아썬 엘리스

영국 캠브리지 씨비4 0큐에이 밀턴 로드 캠브리지
싸이언스 파크436

(30) 우선권주장

60/532,199 2003년12월23일 미국(US)

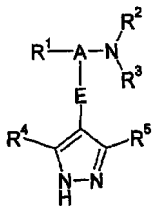
60/577,843 2004년06월08일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 호변이성체 (tautomer):

화학식 I



상기 화학식에서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 가지며, 여기서 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있으며; 여기서 링커 기 A의 탄소 원자는 옥소, 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 존재할 경우, 히드록시기는 NR²R³기에 대해 탄소 원자 α에 위치하지 않으며, 존재할 경우, 옥소기는 NR²R³기에 대해 탄소 원자 α에 위치하고;

E는 페닐 또는 피리딜이고;

R¹은 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸란, 피리미딘 및 피리딘으로부터 선택되고, 이들 각각은 치환되지 않거나, 히드록시; C₁₋₄ 아실옥시; 불소; 염소; 브롬; 트리플루오로메틸; 시아노; CONH₂; 니트로; C₁₋₂ 알콕시, 카르복시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C₁₋₄ 히드록카르빌옥시 및 C₁₋₄ 히드록카르빌; C₁₋₄ 아실아미노; 벤조일아미노; 피롤리디노카르보닐; 피페리디노카르보닐; 모르폴리노카르보닐; 피페라지노카르보닐; N, O 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6 원 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시 기; 페닐; 페닐-C₁₋₄ 알킬; 페닐-C₁₋₄ 알콕시; 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬; 헤테로아릴-C₁₋₄ 알콕시 및 페녹시로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 포함하며, 여기서 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 페닐, 페닐-C₁₋₄ 알킬, 페닐-C₁₋₄ 알콕시, 헤테로아릴 C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴-C₁₋₄ 알콕시 및 페녹시 기는 C₁₋₂ 아실옥시, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 시아노, CONH₂, 메톡시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C₁₋₂ 히드록카르빌옥시 및 C₁₋₂ 히드록카르빌 중에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환체로 각각 임의로 치환되는 것이고,

R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₄ 히드록카르빌 및 C₁₋₄ 아실 중에서 선택되며, 여기서 히드록카르빌 및 아실 부분은 불소, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 메톡시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환되거나;

또는 R² 및 R³은 이들에 결합되는 질소 원자와 함께 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기 및 이미다졸 기 중에서 선택되는 환식 기를 형성하거나;

또는 R² 및 R³ 중 하나는 이들에 결합되는 질소 원자 및 링커 기 A로부터의 1 이상의 원자와 함께, 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

또는 NR²R³과 이것이 결합되는 링커 기 A의 탄소 원자는 함께 시아노기를 형성하고;

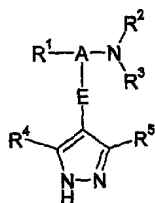
R⁴는 수소 및 메틸 중에서 선택되며;

R⁵는 수소, 메틸 및 시아노 중에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia인 것인 화합물 또는 이의 염 또는 호변이성체:

화학식 Ia



상기 화학식에서, A, E, R¹, R⁴, 및 R⁵는 제1항에서 정의한 바와 같고,

R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₄ 히드록아르빌 및 C₁₋₄ 아실 중에서 선택되거나;

또는 R² 및 R³은 이들에 결합되는 질소 원자와 함께 4-7 고리원을 갖고, 0 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

또는 R² 및 R³ 중 하나는 이들에 결합되는 질소 원자 및 링커 기 A로부터의 1 이상의 원자와 함께, 4-7 고리원을 갖고, 0 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

또는 NR²R³과 이것이 결합되는 링커 기 A의 탄소 원자는 함께 시아노기를 형성한다.

청구항 3

제1항에 있어서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 가지며, 여기서 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있으며; 여기서 링커 기 A의 탄소 원자는 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 존재하는 경우, 히드록시기는 NR²R³기에 대하여 탄소 원자 α에 위치하지 않는 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

- (i) 링커 기 A는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 3개 원자의 최대 사슬 길이를 갖는 것; 또는
- (ii) 링커 기 A는 E와 NR²R³ 사이에 연장하는 3개 원자의 최대 사슬 길이를 갖는 것; 또는
- (iii) 링커 기 A는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 2 또는 3 개 원자의 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 2 또는 3 개 원자의 사슬 길이를 갖는 것; 또는
- (iv) E기에 직접 연결된 링커 기 원자는 탄소 원자이고, 링커 기 A는 모두 탄소인 골격을 갖는 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물의 R¹-A-NR²R³ 부분은 화학식 R¹-(G)_k-(CH₂)_m-W-O_b-(CH₂)_n-(CR⁶R⁷)_p-NR²R³ [여기서 G는 NH, NMe 또는 O이며; W는 E기에 결합되며, (CH₂)_j-CR²⁰, (CH₂)_j-N 및 (NH)_j-CH 중에서 선택되고; b는 0 또는 1이고, j는 0 또는 1이며, k는 0 또는 1이고, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0 또는 1이며; b와 k

의 합은 0 또는 1이고; j, k, m, n 및 p의 합은 4를 초과하지 않고; R⁶ 및 R⁷은 동일 또는 상이하고, 메틸 및 에틸 중에서 선택되거나, 또는 CR^{6,7}은 시클로프로필기를 형성하고; R²⁰은 수소, 메틸, 히드록시 및 불소 중에서 선택됨]으로 표시되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R¹-A-NR²R³ 부분은 화학식 R¹-(G)_k-(CH₂)_m-X-(CH₂)_n-(CR^{6,7})_p-NR²R³ [여기서 G는 NH, NMe 또는 O이고; X는 E기에 결합되며, (CH₂)_j-CH, (CH₂)_j-N 및 (NH)_j-CH 중에서 선택되고; j는 0 또는 1이고, k는 0 또는 1이며, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0 또는 1이고, j, k, m, n 및 p의 합은 4를 초과하지 않고; R⁶ 및 R⁷은 동일 또는 상이하고, 메틸 및 에틸 중에서 선택되거나, 또는 CR^{6,7}은 시클로프로필기를 형성함]으로 표시되는 것인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

- (i) k는 0이고, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1, 2 또는 3이며, p는 0인 것; 또는
- (ii) k는 0이고, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1 또는 2이며, p는 1인 것인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서,

- (i) X는 (CH₂)_j-CH이고, k는 1이며, m은 0이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0인 것; 또는
- (ii) X는 (CH₂)_j-CH이고, k는 1이며, m은 0이고, n은 0, 1 또는 2이며, p는 1인 것인 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서,

- (i) j는 0인 것; 또는
- (ii) j는 1인 것; 또는
- (iii) CR^{6,7}은 C(CH₃)₂인 것인 화합물.

청구항 10

제6항에 있어서, 화합물의 R¹-A-NR²R³ 부분은 화학식 R¹-X-(CH₂)_n-NR²R³ (여기서 X는 E기에 결합되며, CH기이고, n은 2임)으로 표시되는 것인 화합물.

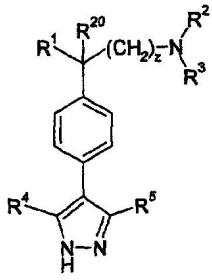
청구항 11

제1항에 있어서, A기 및 피라졸기는 메타 또는 파라의 상대적 배치로 E기에 결합되며, 즉 A기 및 피라졸기는 E기의 인접한 고리원에 결합되지 않는 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 하기 화학식 IV를 갖는 것인 화합물:

화학식 IV

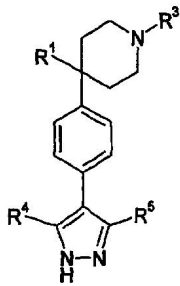


상기 화학식에서, z는 0, 1 또는 2이고, R²⁰은 수소, 메틸, 히드록시 및 불소 중에서 선택되며, 단, z가 0인 경우, R²⁰은 히드록시가 아니다.

청구항 13

제11항에 있어서, 하기 화학식 V를 갖는 것인 화합물 또는 이의 염 또는 호변이성체:

화학식 V



청구항 14

제1항에 있어서, R¹기는 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 메틸 및 메톡시 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환체를 갖는 것인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R¹은 모노클로로페닐 또는 디클로로페닐 기인 것인 화합물.

청구항 16

제12항에 있어서, R¹기는 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 메틸 및 메톡시 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환체를 갖는 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R¹은 모노클로로페닐 또는 디클로로페닐 기인 것인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서,

R² 및 R³은 수소, C₁₋₄ 히드록카르빌 및 C₁₋₄ 아실 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R² 및 R³은 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R² 및 R³은 둘 다 수소인 화합물.

청구항 21

제12항에 있어서, R² 및 R³은 둘 다 수소인 화합물.

청구항 22

제17항에 있어서, R² 및 R³은 둘 다 수소인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, 분자량이 500 미만인 화합물.

청구항 24

- 2-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- 3-페닐-2-[3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피오니트릴;
- 2-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-2-페닐-에틸아민;
- 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- 2-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-페닐-에틸아민;
- 3-페닐-2-[3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- 3-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- {3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- {3-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- {3-(3-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드;
- 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- 4-(4-메톡시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- 4-(4-클로로-페닐)-1-메틸-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- 4-페닐-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- 4-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-페닐-피페리딘;
- 디메틸-{3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-3-피리딘-2-일-프로필}-아민;
- {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민;
- {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민(R);
- {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민(S);
- 4-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-모르폴린;
- 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-2-피롤리딘-1-일-에틸]-페닐}-1H-피라졸;

{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-이소프로필-아민;
 디메틸-{2-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
 {2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민;
 {2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민(R);
 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민(S);
 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드;
 1-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-피페라진;
 1-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-피페리딘;
 4-{4-[2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-페닐}-1H-피라졸;
 1-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
 2-(4-클로로-페닐)-N-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드;
 N-메틸-2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드;
 {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
 {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-에틸-아민;
 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-2-이미다졸-1-일-에틸]-페닐}-1H-피라졸;
 메틸-{2-(4-페녹시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
 {2-(4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
 메틸-{2-[4-(피라진-2-일옥시)-페닐]-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
 메틸-{2-페녹시-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
 2-((4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메톡시)-에틸아민;
 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로필]-페닐}-1H-피라졸;
 4-{4-[3-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페닐)-프로필]-페닐}-1H-피라졸;
 메틸-{3-나프탈렌-2-일-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-아민;
 디메틸-(4-{3-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-페닐)-아민;
 {3-(4-플루오로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
 4-{4-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-4-일]-페닐}-1H-피라졸-3-카르보닐트릴;
 3-(4-페녹시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
 1-((4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진;
 1-메틸-4-{페닐-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸}-[1,4]디아제판;
 {3-(3-클로로-페녹시)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
 메틸-{2-페닐-2-[6-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-에틸}-아민;
 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-3-이미다졸-1-일-프로필]-페닐}-1H-피라졸;
 4-[4-(3-이미다졸-1-일-1-페녹시-프로필)-페닐]-1H-피라졸;
 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페놀;
 1-((4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진;

{2-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
 {2-(3-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
 4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
 4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드;
 2-(4-{2-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-페녹시)-이소니코틴아미드;
 {2-(3-클로로-페녹시)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
 3-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-프로판-1-올;
 2-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-에탄올;
 3-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-프로판-1-올;
 2-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-에탄올;
 {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-시클로프로필메틸-아민;
 메틸-[2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-2-(4-피리딘-3-일-페닐)-에틸]-아민;
 4-{3-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-페놀;
 3-(4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-모르폴린;
 (4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
 (4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페녹시)-아세트산, 메틸 에스테르;
 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-벤조니트릴;
 {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
 1-(4-클로로-페닐)-2-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올;
 2-아미노-1-(4-클로로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올;
 4-(3,4-디클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
 4-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
 4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-벤조산;
 4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,2,3,4,5,6-헥사히드로-[4,4']비피리디닐;
 3-(3-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
 2-메틸아미노-1-(4-니트로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올;
 2-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
 2-(4-클로로-페닐)-2-플루오로-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[6-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-프로필아민;
 2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
 4-(2-클로로-3-플루오로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
 1-{(3,4-디클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸}-피페라진;

2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
 {2-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
 4-{4-[2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페녹시)-에틸]-페닐}-1H-피라졸;
 3-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
 {3-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
 1-[(3,4-디클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸]-피페라진; 및
 C-(4-클로로-페닐)-C-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸아민
 으로 구성된 군에서 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 호변이성체.

청구항 25

제24항에 있어서, 2-아미노-1-(4-클로로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올 또는 이의 염 또는 호변이성체.

청구항 26

제1항에 있어서, 염의 형태인 것인 화합물.

청구항 27

(a) 단백질 키나아제 B에 의해 매개되는 암의 예방 또는 치료; 또는
 (b) 단백질 키나아제 A에 의해 매개되는 암의 예방 또는 치료
 에 사용하기 위한 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 화합물.

청구항 28

유효 성분으로서 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 신규한 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 암을 치료하기 위한 용도의 약학 조성물.

청구항 29

암의 예방 및 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 화합물.

청구항 30

비정상 세포 성장으로부터 발생하는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이고, 상기 질병 상태 또는 병태가 암인 것인 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, 암은 방광 암, 유방 암, 결장 암, 신장 암, 상피 암, 간 암, 폐 암, 식도 암, 담낭 암, 난소 암, 췌장 암, 위 암, 자궁 경부 암, 자궁 내막 암, 갑상선 암, 전립선 암, 또는 피부 암; 림프구양 계통의 조혈 종양; 골수양 계통의 조혈 종양; 갑상선 여포암; 간엽 유래의 종양; 중추 또는 말초 신경계의 종양; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피증; 각화극세포종; 갑상선 여포암; 및 카포시 육종에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 32

제30항에 있어서, 암은 유방 암, 난소 암, 결장 암, 전립선 암, 식도 암, 편평 세포 암 및 비-소세포 폐 암에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 33

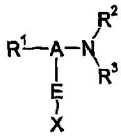
(a) 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에, 하기 화학식 X의 화합물을 하기 화학식 XI의 화합물 또는 이의 N-보호된 유도체와 반응시키는 단계;

(b) 하기 화학식 XXXVI의 화합물을, 환원제의 존재 하에, HNR^2R^3 으로 환원 아미노화시키는 단계; 및 임의로

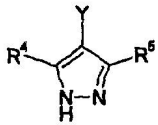
(c) 화학식 I의 하나의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 표준 작용기 상호전환을 이용하여 전환시키는 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

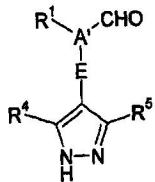
화학식 X



화학식 XI



화학식 XXXVI



상기 화학식들에서, A, E 및 R^1 내지 R^5 는 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, X 및 Y 기 중 하나는 염소, 브롬, 요오드 및 트리플루오로메탄설포네이트 중에서 선택되며, X 및 Y 기 중 나머지 하나는 보로네이트 에스테르 또는 보론산 잔기이다.

청구항 34

제1항에 정의된 화학식 (I)의 화합물로서, 1 이상의 키랄 중심을 가지고, 상기 화합물의 95 % 이상이 단일한 광학 이성질체로 존재하는 것인 화합물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

- 청구항 57
삭제
- 청구항 58
삭제
- 청구항 59
삭제
- 청구항 60
삭제
- 청구항 61
삭제
- 청구항 62
삭제
- 청구항 63
삭제
- 청구항 64
삭제
- 청구항 65
삭제
- 청구항 66
삭제
- 청구항 67
삭제
- 청구항 68
삭제
- 청구항 69
삭제
- 청구항 70
삭제
- 청구항 71
삭제
- 청구항 72
삭제
- 청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 단백질 키나아제 B(PKB) 및 단백질 키나아제 A(PKA)의 활성을 억제하거나 조절하는 피라졸-함유 아릴- 및 헤테로아릴-알킬아민 화합물, PKB 및 PKA에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 치료 또는 예방에서의 화합물의 용도, 및 PKB 및 PKA 억제 또는 조절 활성을 갖는 신규한 화합물에 관한 것이다. 또한, 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 신규한 화학적 중간체가 제공된다.

배경기술

[0002] 단백질 키나아제는 세포 내 다양한 신호 전달 과정의 제어를 담당하는 구조적으로 관련된 효소의 큰 패밀리를 구성한다[문헌(Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA)]. 키나아제는 이것이 인산화하는 기질(예, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 인지질 등)에 의해 패밀리의 범주에 들어갈 수 있다. 서열 모티프는 일반적으로 이들 키나아제 패밀리의 각각에 상응하는 것으로 밝혀졌다[예, 문헌(Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9: 576-596(1995); Knighton, et al., *Science*, 253: 407-414(1991); Hiles, et al., *Cell*, 70: 419-429(1992); Kunz, et al., *Cell*, 73: 585-596(1993); Garcia-Bustos, et al., *EMBO J.*, 13:2352-2361(1994)].

[0003] 단백질 키나아제는 이의 조절 기전에 특징이 있을 수 있다. 이 기전은 예컨대 자동인산화, 기타 키나아제에 의한 인산 전이 작용, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용 및 단백질-폴리뉴클레오티드 상호작용을 포함한다. 각각의 단백질 키나아제는 1 이상의 기전에 의해 조절될 수 있다.

[0004] 키나아제는 표적 단백질에 포스포이티르기를 첨가하여, 증식, 분화, 세포자멸사, 운동, 전사, 해독 및 기타 신호 과정을 포함하나 이에 한정되지 않는 다수의 상이한 세포 주기(cellular process)를 조절한다. 이러한 인산화 사건은 표적 단백질의 생물학적 작용을 조정하거나 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 다양한 세포의 신호(호르몬, 신경 전달 물질, 성장 및 분화 인자 등), 세포 사이클 사건, 환경 또는 영양 스트레스 등에 대해 반응하여 일어난다. 적절한 단백질 키나아제는 예컨대 대사 효소, 조절 단백질, 수용체, 세포골격 단백질, 이온 채널 또는 펌프, 또는 전사 인자를 (직접적으로 또는 간접적으로) 활성화시키기 위해 불활성화시키는 신호 경로에서 작용한다. 단백질 인산화의 불완전한 제어로 인한 제어되지 않은 신호는 예컨대 염증, 암, 알러지/천식, 면역계의 질병 및 병태, 중추신경계의 질병 및 병태, 및 혈관 형성을 비롯한 다수의 질병에 관련되어 왔다.

[0005] 세포자멸사 또는 세포예정사는 더 이상 유기체에 필요하지 않은 세포를 제거하는 중요한 생리적 과정이다. 이 과정은 세포 성분의 비괴사 제어 파괴, 제거 및 회복을 가능하게 하면서 조기 태아 성장 및 발달에 중요하다. 세포자멸사에 의한 세포의 제거도 성장하는 세포 개체의 염색체 및 유전자 보전(genomic integrity)의 유지에서 중요하다. DNA 손상 및 유전자 보전을 주의깊게 모니터링하는 세포 성장 사이클에 몇 개의 알려진 체크포

인트가 존재한다. 이러한 체크포인트에서 예외적인 검출에 대한 반응은 이러한 세포의 성장을 정지시키고 회복 공정을 개시하는 것이다. 손상 또는 예외가 회복 불가능한 것일 경우, 세포자멸사는 손상된 세포에 의해 개시되어, 결점 또는 이상이 만연되는 것을 방지한다. 암 세포는 이의 염색체 DNA에서 항상 다수의 돌연변이, 이상 또는 재배열을 포함한다. 대부분의 종양이 세포자멸사 과정의 개시를 막고 있는 과정 중 1 이상에서 결점을 갖기 때문에, 이는 부분적으로 일어나는 것으로 널리 여겨진다. 정상 제어 기전은 암 세포를 죽일 수 없어, 염색체 또는 DNA 암호화 이상은 계속적으로 만연한다. 그 결과, 이러한 프로-세포자멸사 신호(pro-apoptotic signal)의 회복 또는 비조절된 생존 신호의 억제는 암 치료의 매력적인 수단이다.

[0006] 이들 중에서 효소 포스포티딜리노시톨 3-키나아제(PI3K), PDK1 및 PKB를 함유하는 신호 전달 경로는 다수의 세포에서 세포자멸사 또는 생존 반응에 대한 증가된 내성을 매개하는 것으로 오랫동안 공지되어 왔다. 이 경로가 세포자멸사를 억제하는 다수의 성장 인자에 의해 사용되는 중요한 생존 경로임을 시사하는 상당량의 데이터가 존재한다. 효소 PI3K는 다양한 성장 및 생존 인자, 예컨대 EGF, PDGF에 의해 활성화되며, 폴리포스포티딜리노시톨의 생성을 통해, Akt로도 공지된 단백질 키나아제 B(PKB) 및 키나아제 PDK1의 활성을 비롯한 하류 신호화 사건의 활성화를 개시한다. 이는 숙주 조직, 예컨대 혈관 내피 세포 뿐 아니라 신생물에서도 그러하다. PKB는 N-말단 PH 도메인 및 C-말단 조절 도메인과 함께 키나아제 도메인을 구성하는 단백질 세린/트레오닌 키나아제이다. 효소 PKB는 그 자체로 PDK1에 의해 Thr 308 상에서 그리고 아직 미확인된 키나아제에 의해 Ser 473 상에서 인산화된다. 완전 활성화는 양쪽 자리 모두에서의 인산화를 필요로 하는 반면, PIP3과 PH 도메인 사이의 회합은 기질의 최적의 접근을 제공하는 지질 막의 세포질 면에 대해 효소를 고정시키는 데 필요하다.

[0007] 또한, 활성화된 PKB는 전체 생존 반응의 원인이 되는 다양한 기질을 인산화시킨다. 본 발명자들이 PKB 의존성 생존 반응의 매개를 담당하는 모든 인자를 이해한다고는 할 수 없지만, 일부 중요한 작용은 프로-세포자멸사 인자인 BAD 및 카스파아제 9의 인산화 및 불활성화, 핵으로부터의 배제를 이끄는 포크헤드(Forkhead) 전사 인자, 예컨대 FKHR의 인산화, 및 캐스캐이드에서 상류 키나아제의 인산화에 의한 NfκB 경로의 활성화라고 믿는다.

[0008] PKB 경로의 항세포자멸사 및 프로-생존(pro-survival) 작용 이외에, 효소는 또한 세포 증식을 촉진하는 데 중요한 역할을 담당한다. 이 작용은 일부가 p21^{Cip1/WAF1}의 사이클린(cyclin) 의존성 키나아제 억제제의 인산화 및 불활성화, 및 세포 성장의 여러 측면을 제어하는 키나아제인 mTOR의 인산화 및 활성화라고 여겨지는 몇 개의 작용을 통해 매개되는 것으로 여겨진다.

[0009] 포스포티딜리노시톨을 탈인산화하고 불활성화하는 포스포타아제인 PTEN은 통상적으로 PI3K/PKB 생존 경로를 조절하는 역할을 하는 중요한 종양 억제제 단백질이다. 종양 형성에서의 PI3K/PKB 경로의 중요성은 PTEN이 인간 종양에서 돌연변이의 가장 흔한 표적 중 하나이고, 이 포스포타아제 내 돌연변이는 50% 이상의 흑색종 [문헌(Guldborg et al 1997, *Cancer Research* 57, 3660-3663)] 및 진행 전립선암[문헌(Cairns et al 1997, *Cancer Research* 57, 4997)]에서 발견되었다는 관찰로부터 판단할 수 있다. 이러한 관찰 등은 광범위한 종양 유형이 성장 및 생존을 위한 강화된 PKB 활성화에 의존적이며, PKB의 적절한 억제제에 대해 치료적으로 반응할 수 있음을 시사한다.

[0010] 유전 연구가 전혀 상이하지만 중복되는 기능을 갖는다고 시사한 α, β 및 γ로 명명되는 PKB의 매우 관련이 깊은 3개의 아이소형(isoform)이 존재한다. 이들이 모두 암에서 독립적으로 역할을 수행함을 증거들은 시사한다. 예컨대 PKB β는 10 내지 40%의 난소암 및 췌장암에서 과발현 또는 활성화되는 것으로 밝혀졌고[문헌(Bellacosa et al 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280-285; Cheng et al 1996, *PNAS* 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, *Oncogene* 19, 2324-2330)], PKB α는 인간의 위암, 전립선암 및 유방암에서 증폭되며[문헌(Staal 1987, *PNAS* 84, 5034-5037; Sun et al 2001, *Am. J. Pathol.* 159, 431-437)], 증가된 PKB γ 활성은 스테로이드 독립성 유방 및 전립선 세포주에서 관찰되었다[문헌(Nakatani et al 1999, *J. Biol. Chem.* 274, 21528-21532)].

[0011] PKB 경로는 또한 정상 조직의 성장 및 생존에서 기능하며, 세포 및 조직 기능을 제어하는 정상 생리 기능 중에 조절될 수 있다. 따라서, 정상 세포 및 조직의 바람직하지 않은 증식 및 생존과 관련된 이상은 또한 PKB 억제제로의 치료로부터 치료적으로 이익을 얻을 수 있다. 이러한 이상의 예로는 연장되거나 과조절된 면역 반응을 초래하는 세포 개체의 연장된 확장 및 생존과 관련된 면역 세포의 이상이 있다. 예컨대, 인터류킨-2와 같은 성장 인자 또는 동종(cognate) 항원에 대한 T 및 B 림프구 반응은 PI3K/PKB 통로를 활성화시키고, 면역 반응 중에 항원 특정 림프구 클론의 생존을 유지하는 역할을 한다. 림프구 및 다른 면역 세포가 부적절한 자기 또는 외부 항원에 대해 반응하거나, 다른 비정상성이 연장된 활성화를 초래하는 조건 하에서, PKB 경로는

면역 반응이 활성화된 세포 개체의 세포자멸사를 통해 종결되는 정상 기전을 방해하는 중요한 생존 신호에 기여한다. 다발경화증 및 관절염과 같은 자동면역 병태에서 자기 항원에 대해 반응하는 림프구 개체의 확장을 증명하는 상당량의 증거가 존재한다. 외부 항원에 부적절하게 반응하는 림프구 개체의 확장은 알러지 반응 및 천식과 같은 다른 세트의 병태의 특징이다. 요약하면, PKB의 억제제는 면역 이상에 대한 유리한 치료를 제공할 수 있다.

- [0012] PKB가 역할을 할 수 있는 정상 세포의 부적절한 확장, 성장, 증식, 과형성 및 생존의 다른 비제한적인 예로는 죽상동맥경화증, 심근증 및 사구체신염을 들 수 있다.
- [0013] 세포 성장 및 생존에서의 역할 이외에, PKB 경로는 인슐린에 의한 포도당 대사의 조절에서 기능한다. PKB의 α 및 β 아이소형에서의 마우스 결핍으로부터의 유용한 증거는, 이 작용이 β 아이소형에 의해 매개됨을 시사한다. 그 결과로서, PKB 활성화의 조절자는 당뇨병, 대사 질병 및 비만과 같은 에너지 저장 및 포도당 대사의 기능 장애가 존재하는 질병에서 유용함이 또한 발견되었다.
- [0014] 시클릭 AMP-의존성 단백질 키나아제(PKA)는 광범위한 기질을 인산화하고, 세포 성장, 세포 분화, 이온-채널 전도성, 유전자 전사 및 신경 전달 물질의 시냅스 방출을 비롯한 다수의 세포 주기의 조절에 관련된 세린/트레오닌 단백질 키나아제이다. 이의 불활성 형태에서, PKA 홀로효소는 2개의 조절 소단위 및 2개의 촉매 소단위를 포함하는 사량체이다.
- [0015] PKA는 G-단백질 매개 신호 전달 사건 및 이를 조절하는 세포 주기 사이에서 링크로서 작용한다. 글루카곤과 같은 호르몬 리간드의 막 수용체에의 결합은 수용체-커플링된 G-단백질(GTP-결합 및 가수분해 단백질)을 활성화시킨다. 활성화되면, G-단백질의 α 소단위가 분해되어, 아데닐레이트 사이클라아제에 결합되어 이를 활성화시키는데, 이는 ATP를 시클릭-AMP(cAMP)로 전환시킨다. 따라서, 생성된 cAMP가 회합된 촉매 소단위의 분해를 초래하는 PKA의 조절 소단위에 결합한다. 조절 소단위와 회합시 불활성화되는 PKA의 촉매 소단위는 분해시 활성화되어, 다른 조절 단백질의 인산화에 참여한다.
- [0016] 예컨대, PKA의 촉매 소단위는, 글리코젠을 파괴하여 포도당을 방출하는 역할을 하는 효소인 포스포릴라아제의 인산화에 관여하는 키나아제인 포스포릴라아제 키나아제를 인산화한다. PKA는 또한 글리코젠 합성을 인산화하고 탈활성화함으로써 포도당 농도를 조절하는 데 관여한다. 따라서, PKA 활성화의 조절자(조절자는 PKA 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있음)는 당뇨병, 대사 질병 및 비만과 같은 에너지 저장 및 포도당 대사의 기능 장애가 존재하는 질병의 치료 또는 관리에 유용할 수 있다.
- [0017] PKA는 또한 T 세포 활성화의 음성 억제제로서 밝혀졌다. Anndahl 등은 HIV-감염된 환자로부터의 T 세포가 증가된 농도의 cAMP를 함유하며, 정상 T 세포보다 cAMP 유사체에 의한 억제에 더욱 민감하다는 것을 기초로 하여, HIV-유도된 T 세포 기능 장애에서의 PKA I형의 가능한 역할을 조사하였다. 이 연구로부터, 이들은 PKA I형의 증가된 활성화가 HIV 감염에서 점진적인 T 세포의 기능 장애의 원인이 될 수 있으며, 따라서 PKA I형이 면역 조절 요법에 대한 잠재적인 표적일 수 있다고 결론지었다[문헌(Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skalhegg, B. S., Muller, F., Frøland, S. S., Hansson, V., Tasken, K. *Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. FASEB J.* 12, 855-862(1998)].
- [0018] PKA의 조절 소단위에서의 돌연변이가 내분비 조직에서 과활성화를 초래할 수 있음도 인지되었다.
- [0019] 세포 조절에서의 메신저로서의 PKA의 다양성 및 중요성으로 인해, cAMP의 비정상 반응은 불규칙한 세포 성장 및 증식과 같은 다양한 인간 질병을 초래할 수 있다[문헌(Stratakis, C.A.; Cho-Chung, Y.S.; *Protein Kinase A and human diseases. Trends Endrocri. Metab.* 2002, 13, 50-52)]. PKA의 과발현이 난소, 유방 및 결장 환자로부터의 암 세포를 비롯한 다양한 인간 암 세포에서 관찰되었다. 따라서 PKA의 억제는 암의 치료에 대한 접근이 될 수 있다[문헌(Li, Q.; Zhu, G-D.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 2, 939-971)].
- [0020] 인간 질병에서의 PKA의 역할에 대한 제검토를 의해, 예컨대 문헌(*Protein Kinase A and Human Disease*, Edited by Constantine A. Stratakis, Annals of New York Academy of Sciences, Volume 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9) 참조.
- [0021] 몇 개 부류의 화합물이 PKA 및 PKB 억제 활성을 갖는 것으로 개시되었다.
- [0022] 예컨대, PKB 억제 활성을 갖는 특정 부류의 이소퀴놀리닐-설펜아미도-디아민이 WO 01/91754(이썸)에 개시되어 있다.
- [0023] WO 00/07996(치론)은 에스트로겐 수용체 작용물질 활성을 갖는 치환된 피라졸을 개시한다. 상기 화합물은 특

히 에스트로겐-수용체 매개 유방암을 치료 또는 예방하는데 유용한 것으로 기재되어 있다. PKB 억제 활성은 개시되어 있지 않다.

- [0024] WO 00/31063(씨엘)은 p38 키나아제 억제제로서 치환된 피라졸 화합물을 개시한다.
- [0025] WO 01/32653(세팔론)은 특정 부류의 피라졸은 키나아제 억제제를 개시한다. WO 03/059884(엑스-셉터 세라퓨틱스)는 핵 수용체의 조절자로서 N-치환된 피리딘 화합물을 개시한다.
- [0026] WO 03/068230(파마시아)는 p38 MAP 키나아제 조절자로서 치환된 피리돈을 개시한다.
- [0027] WO 00/66562(닥터 레드즈 리써치 파운데이션)는 항염증제로서 사용하기 위한 특정 부류의 1-페닐-치환된 피라졸을 개시한다. 1-페닐기가 설펜아미드 또는 설포닐 기로서의 황-함유 치환체로 치환된다.

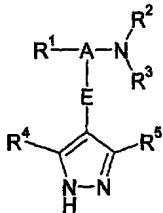
발명의 상세한 설명

[0028] **발명의 개요**

[0029] 본 발명은 단백질 키나아제 B(PKB) 및 단백질 키나아제 A(PKA) 억제 또는 조절 활성을 갖는 화합물을 제공하는 것으로서, 상기 화합물은 PKB 또는 PKA에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태를 예방 또는 치료하는데 유용할 것으로 예상된다.

[0030] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 호변이성체 또는 N-옥시드를 제공한다:

화학식 I



[0031]

[0032] 상기 화학식에서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 가지며, 여기서 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있으며; 여기서 링커 기 A의 탄소 원자는 옥소, 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 존재할 경우, 히드록시기는 NR²R³기에 대해 탄소 원자 α에 위치하지 않으며, 존재할 경우, 옥소기는 NR²R³기에 대해 탄소 원자 α에 위치하고;

[0033] E는 단환식 또는 이환식 탄소환 또는 복소환 기이고;

[0034] R¹은 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;

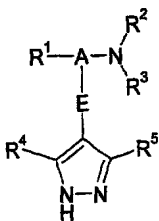
[0035] R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₄ 히드رو카르빌 및 C₁₋₄ 아실 중에서 선택되며, 여기서 히드رو카르빌 및 아실 부분은 불소, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 메톡시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환되거나;

[0036] 또는 R² 및 R³은 이들에 부착되는 질소 원자와 함께 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기 및 이미다졸 기 중에서 선택되는 환식 기를 형성하거나;

[0037] 또는 R² 및 R³ 중 하나는 이들에 부착되는 질소 원자 및 링커 기 A로부터의 1 이상의 원자와 함께, 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

- [0038] 또는 NR^2R^3 과 이것이 부착되는 링커 기 A의 탄소 원자는 함께 시아노기를 형성하고;
- [0039] R^4 는 수소, 할로젠, C_{1-5} 포화 히드رو카르빌, C_{1-5} 포화 히드رو카르빌옥시, 시아노 및 CF_3 중에서 선택되며;
- [0040] R^5 는 수소, 할로젠, C_{1-5} 포화 히드رو카르빌, C_{1-5} 포화 히드رو카르빌옥시, 시아노, $CONH_2$, $CONHR^9$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ 또는 $NHCONHR^9$ 중에서 선택되고;
- [0041] R^9 는 R^{9a} 또는 $(CH_2)R^{9a}$ 기이고, 여기서 R^{9a} 는 탄소환 또는 복소환일 수 있는 단환식 또는 이환식 기이며;
- [0042] 탄소환 기 또는 복소환 기 R^{9a} 는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드رو카르빌아미노 및 R^a-R^b 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환되며, 여기서 R^a 는 결합, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c 또는 NR^cSO_2 이고; R^b 는 히드록시, 옥소, 할로젠, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드رو카르빌아미노, 3 내지 12 고리원을 갖는 탄소환 및 복소환 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드رو카르빌기, 3 내지 12 고리원을 갖는 복소환 기 및 수소 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-8} 히드رو카르빌기의 1 이상의 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ 또는 $X^1C(X^2)X^1$ 로 임의로 치환될 수 있으며;
- [0043] R^c 는 수소 및 C_{1-4} 히드رو카르빌 중에서 선택되고;
- [0044] X^1 은 O, S 또는 NR^c 이고, X^2 는 =O, =S 또는 $=NR^c$ 이다.
- [0045] 본 발명은 또한 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 호변이성체 또는 N-옥시드를 제공한다:

화학식 Ia



- [0046]
- [0047] 상기 화학식에서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R^1 과 NR^2R^3 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR^2R^3 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 가지며, 여기서 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있으며; 여기서 링커 기 A의 탄소 원자는 옥소, 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 존재할 경우, 히드록시기는 NR^2R^3 기에 대해 탄소 원자 a에 위치하지 않으며, 존재할 경우, 옥소기는 NR^2R^3 기에 대해 탄소 원자 a에 위치하고;
- [0048] E는 단환식 또는 이환식 탄소환 또는 복소환 기이고;
- [0049] R^1 은 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;
- [0050] R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-4} 히드رو카르빌 및 C_{1-4} 아실 중에서 선택되거나;
- [0051] 또는 R^2 및 R^3 은 이들에 부착되는 질소 원자와 함께 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 헤

테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

[0052] 또는 R² 및 R³ 중 하나에 이들에 부착되는 질소 원자 및 링커 기 A로부터의 1 이상의 원자와 함께, 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

[0053] 또는 NR²R³과 이것이 부착되는 링커 기 A의 탄소 원자는 함께 시아노기를 형성하고;

[0054] R⁴는 수소, 할로젠, C₁₋₅ 포화 히드رو카르빌, 시아노 및 CF₃ 중에서 선택되며;

[0055] R⁵는 수소, 할로젠, C₁₋₅ 포화 히드رو카르빌, 시아노, CONH₂, CONHR⁹, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ 또는 NHCONHR⁹ 중에서 선택되고;

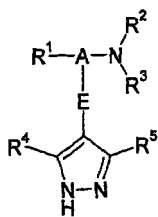
[0056] R⁹는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드رو카르빌아미노 및 R^a-R^b 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이며, 여기서 R^a는 결합, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c 또는 NR^cSO₂이고; R^b는 히드록시, 옥소, 할로젠, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드رو카르빌아미노, 3 내지 12 고리원을 갖는 탄소환 및 복소환 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드رو카르빌기, 3 내지 12 고리원을 갖는 복소환 기 및 수소 중에서 선택되며, 여기서 C₁₋₈ 히드رو카르빌기의 1 이상의 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ 또는 X¹C(X²)X¹로 임의로 치환될 수 있으며;

[0057] R^c는 수소 및 C₁₋₄ 히드رو카르빌 중에서 선택되고;

[0058] X¹은 O, S 또는 NR^c이고, X²는 =O, =S 또는 =NR^c이다.

[0059] 본 발명은 또한 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 호변이성체 또는 N-옥시드를 제공한다:

화학식 Ib



[0060]

[0061] 상기 화학식에서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 가지며, 여기서 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있으며; 여기서 링커 기 A의 탄소 원자는 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 히드록시기는 NR²R³기에 대해 탄소 원자 a에 위치하지 않으며;

[0062] E는 단환식 또는 이환식 탄소환 또는 복소환 기이고;

[0063] R¹은 아릴 또는 헤테로아릴 기이고;

[0064] R² 및 R³은 수소, C₁₋₄ 히드رو카르빌 및 C₁₋₄ 아실 중에서 독립적으로 선택되거나;

[0065] 또는 R² 및 R³은 이들에 부착되는 질소 원자와 함께 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

[0066] 또는 R^2 및 R^3 중 하나는 이들에 부착되는 질소 원자 및 링커 기 A로부터의 1 이상의 원자와 함께, 4-7 고리원을 갖고, O 및 N 중에서 선택되는 제2 테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성하거나;

[0067] 또는 NR^2R^3 과 이것이 부착되는 링커 기 A의 탄소 원자는 함께 시아노기를 형성하고;

[0068] R^4 는 수소, 할로젠, C_{1-5} 포화 히드رو카르빌, 시아노 및 CF_3 중에서 선택되며;

[0069] R^5 는 수소, 할로젠, C_{1-5} 포화 히드رو카르빌, 시아노, $CONH_2$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ 또는 $NHCONHR^9$ 중에서 선택되고;

[0070] R^9 는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드رو카르빌아미노 및 R^a-R^b 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이며, 여기서 R^a 는 결합, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c 또는 NR^cSO_2 이고; R^b 는 히드록시, 옥소, 할로젠, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-4} 히드رو카르빌아미노, 3 내지 12 고리원을 갖는 탄소환 및 복소환 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-8} 히드رو카르빌기, 3 내지 12 고리원을 갖는 복소환 기 및 수소 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-8} 히드رو카르빌기의 1 이상의 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ 또는 $X^1C(X^2)X^1$ 로 임의로 치환될 수 있으며;

[0071] R^c 는 수소 및 C_{1-4} 히드رو카르빌 중에서 선택되고;

[0072] X^1 은 O, S 또는 NR^c 이고, X^2 는 =O, =S 또는 = NR^c 이다.

[0073] 본 발명은 다음을 더 제공한다:

[0074] * 화학식 II, III, IV, V의 화합물 그 자체 또는 본원에 정의된 바의 화학식 I의 화합물의 임의의 다른 하위 군(sub-group) 또는 구체에.

[0075] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의, 단백질 키나아제 B에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에의 용도.

[0076] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의, 단백질 키나아제 B에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도.

[0077] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군을, 단백질 키나아제 B에 매개되는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 키나아제 B에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료 방법.

[0078] * 단백질 키나아제 B 활성을 억제하는 데 유효한 양으로 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 비정상 세포 성장 또는 비정상적으로 정지된(arrested) 세포사를 포함하거나 이로부터 발생하는 질병 또는 병태의 치료 방법.

[0079] * 키나아제를, 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 키나아제-억제 화합물 또는 이의 임의의 하위 군과 접촉시키는 것을 포함하는, 단백질 키나아제 B의 억제 방법.

[0080] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군을 이용하여 단백질 키나아제 B의 활성을 억제하는 것에 의한, 세포 주기(예컨대 세포 분열)의 조절 방법.

[0081] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의, 단백질 키나아제 A에 의해 매개된 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 용도.

[0082] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의, 단백질 키나

아제 A에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도.

- [0083] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군 또는 구체예를 단백질 키나아제 A에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 키나아제 A에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료 방법.
- [0084] * 단백질 키나아제 A 활성을 억제하는 데 유효한 양으로 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군 또는 구체예를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 비정상 세포 성장 또는 비정상적으로 정지된 세포사를 포함하거나 이로부터 발생하는 질병 또는 병태의 치료 방법.
- [0085] * 키나아제를, 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 키나아제-억제 화합물 또는 이의 임의의 하위 군 또는 구체예와 접촉시키는 것을 포함하는, 단백질 키나아제 A의 억제 방법.
- [0086] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군 또는 구체예를 이용하여 단백질 키나아제의 활성을 억제하는 것에 의한, 세포 주기(예컨대 세포 분열)의 조절 방법.
- [0087] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의, 비정상 세포 성장 또는 비정상적으로 정지된 세포사를 포함하거나 이로부터 발생하는 질병 상태 또는 병태의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도.
- [0088] * 비정상 세포 성장 또는 비정상적으로 정지된 세포사를 억제하는 데 유효한 양으로 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 비정상 세포 성장을 포함하거나 이로부터 발생하는 질병 또는 병태의 치료 방법.
- [0089] * 비정상 세포 성장을 억제하는 데 유효한 양으로 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 비정상 세포 성장 또는 비정상적으로 정지된 세포사를 포함하거나 이로부터 발생하는 질병 또는 병태의 발생을 경감하거나 감소시키는 방법.
- [0090] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 신규한 화합물 또는 이의 임의의 하위 군 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.
- [0091] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의 의학에의 용도.
- [0092] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의, 본원에 개시된 질병 상태 또는 병태 중 임의의 하나의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도.
- [0093] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물(예, 치료유효량) 또는 이의 임의의 하위 군을 환자(예, 본원에 개시된 질병 상태 또는 병태 중 임의의 하나의 치료 또는 예방이 필요한 환자)에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 개시된 질병 상태 또는 병태 중 임의의 하나의 치료 또는 예방 방법.
- [0094] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물(예, 치료유효량) 또는 이의 임의의 하위 군을 환자(예, 본원에 개시된 질병 상태 또는 병태의 발생의 경감 또는 감소가 필요한 환자)에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 개시된 질병 상태 또는 병태의 발생의 경감 또는 감소 방법.
- [0095] * (i) 환자를 스크리닝하여, 환자가 앓거나 앓을 수 있는 질병 또는 병태가 단백질 키나아제 B에 대해 활성을 갖는 화합물로 치료에 대해 감수성이 있는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 이에 따라 환자가 감수성이 있는 질병 또는 병태임을 시사하는 경우, 그 후에 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 키나아제 B에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 진단 및 치료 방법.
- [0096] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군의, 단백질 키나아제 B에 대해 활성을 갖는 화합물로 치료 가능한 질병 또는 병태를 앓거나 앓을 위험이 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자의 질병 상태 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 용도.
- [0097] * (i) 환자를 스크리닝하여, 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 질병 또는 병태가 단백질 키나아제 A에 대해 활성을 갖는 화합물로 치료에 대해 감수성이 있는지를 결정하는 단계; 및 (ii) 이에 따라 환자가 감수성이 있는 질병 또는 병태임을 시사하는 경우, 그 후에 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의

화합물 또는 이의 임의의 하위 군 또는 구체예를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 키나아제 A에 의해 매개되는 질병 상태 또는 병태의 진단 및 치료 방법.

[0098] * 본원에 정의된 바의 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV, V의 화합물 또는 이의 임의의 하위 군 또는 구체예의, 단백질 키나아제 A에 대해 활성을 갖는 화합물로 치료 가능한 질병 또는 병태를 앓거나 앓을 위험이 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자의 질병 상태 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 용도.

[0099] 일반적인 선호 및 정의

[0100] 달리 명시하지 않는 한, 하기의 일반적인 선호 및 정의는 부분 A, E 및 R¹ 내지 R⁵ 및 R⁹ 및 이의 임의의 하위 정의, 하위 군 또는 구체예에 각각 적용될 것이다.

[0101] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 화학식 I에 대한 임의의 지칭은 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V 및 화학식 I 내의 화합물의 임의의 다른 하위 군도 지칭하는 것으로 이해해야 한다.

[0102] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 바의 "탄소환" 및 "복소환" 기라는 지칭은 방향족 및 비방향족 고리계 모두를 포함할 것이다. 일반적으로, 이러한 기는 단환식 또는 이환식일 수 있고, 예컨대 3 내지 12 고리원, 더욱 일반적으로는 5 내지 8 고리원을 함유할 수 있다. 단환식 기의 예로는 3, 4, 5, 6, 7 및 8 고리원, 더욱 일반적으로는 3 내지 7 고리원, 바람직하게는 5 또는 6 고리원을 함유하는 기를 들 수 있다. 이환식 기의 예로는 8, 9, 10, 11 및 12 고리원, 더욱 일반적으로는 9 또는 10 고리원을 함유하는 기를 들 수 있다.

[0103] 탄소환 또는 복소환 기는 5 내지 12 고리원, 더욱 일반적으로는 5 내지 10 고리원을 갖는 아릴 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 본원에서 사용되는 바의 "아릴"이라는 용어는 방향족 특성을 갖는 탄소환을 지칭하고, 본원에서 사용되는 바의 "헤테로아릴"이라는 용어는 방향족 특성을 갖는 복소환 기를 지칭한다. "아릴" 및 "헤테로아릴"이라는 용어는, 1 이상의 고리가 방향족인 한, 1 이상의 고리가 비방향족인 다환식(예, 이환식) 고리계를 포함한다. 이러한 다환식 계에 있어서, 기는 방향족 고리 또는 비방향족 고리에 의해 부착될 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 기는 단환식 또는 이환식 기일 수 있으며, 이는 비치환될 수 있거나 또는 1 이상의 치환체, 예컨대 본원에 정의된 바의 1 이상의 R¹⁰기로 치환될 수 있다.

[0104] 비방향족기라는 용어는 방향족 특성을 갖지 않는 비방향족 고리계, 특히 부분 포화 및 완전 포화된 탄소환 및 복소환 고리계를 포함한다. "불포화된" 및 "부분 포화된"이라는 용어는 고리 구조체(들)가 1가 이상의 결합을 공유하는 원자를 함유하는 고리, 즉 고리가 1 이상의 다가 결합, 예컨대 C=C, C≡C 또는 N=C 결합을 함유하는 것을 지칭한다. "완전 포화된"이라는 용어는 고리 원자 사이의 다가 결합이 없는 고리를 지칭한다. 포화된 탄소환 기는 하기 정의되는 바의 시클로알킬기를 포함한다. 부분 포화된 탄소환 기는 하기 정의된 바의 시클로알케닐기, 예컨대 시클로펜틸, 시클로헥테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다.

[0105] 헤테로아릴기의 예로는 5 내지 12 고리원, 더욱 일반적으로는 5 내지 10 고리원을 함유하는 단환식 또는 이환식 기를 들 수 있다. 헤테로아릴기는 예컨대 5원 또는 6원 단환식 고리 또는 융합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합된 6원 고리로부터 형성된 이환식 구조체일 수 있다. 각각의 고리는 질소, 황 및 산소 중에서 통상적으로 선택되는 약 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 통상적으로 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 더욱 일반적으로는 2개 이하의 헤테로원자, 예컨대 1개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일구체예에서, 헤테로아릴 고리는 1 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에는 염기성일 수 있고, 인돌 또는 피롤 질소의 경우에는 실질적으로 비염기성일 수 있다. 일반적으로, 고리의 임의의 아미노기 치환체를 포함하여, 헤테로아릴기 내에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 5개 미만이다.

[0106] 5원 헤테로아릴기의 비제한적인 예로는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 푸라잔, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 이숙사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸 기를 들 수 있다.

[0107] 6원 헤테로아릴기의 비제한적인 예로는 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트리아진을 들 수 있다.

[0108] 이환식 헤테로아릴기는 예컨대 하기에서 선택되는 기일 수 있다:

[0109] a) 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 벤젠 고리;

[0110] b) 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 피리딘 고리;

[0111] c) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 피리미딘 고리;

- [0112] d) 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 피롤 고리;
- [0113] e) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 피라졸 고리;
- [0114] f) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 이미다졸 고리;
- [0115] g) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0116] h) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 이속사졸 고리;
- [0117] i) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 티아졸 고리;
- [0118] j) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;
- [0119] k) 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 티오펜 고리;
- [0120] l) 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 푸란 고리;
- [0121] m) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0122] n) 1 또는 2 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 이속사졸 고리;
- [0123] o) 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 시클로헥실 고리; 및
- [0124] p) 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 원 고리에 융합된 시클로펜틸 고리.
- [0125] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 이환식 헤테로아릴기의 비제한적인 예로는 벤즈푸란, 벤즈티오펜, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸란, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인돌린, 이소인돌린, 푸린(예, 아데닌, 구아닌), 인다졸, 벤조디옥솔 및 피라졸로피리딘 기를 들 수 있다.
- [0126] 2개의 융합된 6원 고리를 함유하는 이환식 헤테로아릴기의 비제한적인 예로는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 크로만, 티오크로만, 크로멘, 이소크로멘, 크로만, 이소크로만, 벤조디옥산, 퀴놀리진, 벤즈사진, 벤조디아진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘 기를 들 수 있다.
- [0127] 방향족 고리 및 비방향족 고리를 함유하는 다환 아릴 및 헤테로아릴 기의 예로는 테트라히드로나프탈렌, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 디히드로벤즈티엔, 디히드로벤조푸란, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥산, 벤조[1,3]디옥솔, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란, 인돌린 및 인단 기를 들 수 있다.
- [0128] 탄소환 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸 기를 들 수 있다.
- [0129] 비방향족 복소환 기의 예로는 3 내지 12 고리원, 더욱 일반적으로는 5 내지 10 고리원을 갖는 기를 들 수 있다. 이러한 기는 예컨대 단환식 또는 다환식일 수 있고, 통상적으로 일반적으로 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 1 내지 5 개의 헤테로원자 고리원(더욱 일반적으로 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자 고리원)을 갖는다.
- [0130] 복소환 기는 예컨대 환식 에테르 부분(예, 테트라히드로푸란 및 디옥산에서와 같이), 환식 티오에테르 부분(예, 테트라히드로티오펜 및 디티안에서와 같이), 환식 아민 부분(예, 피롤리딘에서와 같이), 환식 설폰(예, 설폰란 및 설폰렌에서와 같이), 환식 설폭시드, 환식 설폰아미드 및 이의 조합(예, 디오모르폴린)을 함유할 수 있다. 비방향족 복소환 기의 다른 예로는 환식 아마이드 부분(예, 피롤리돈에서와 같이) 및 환식 에스테르 부분(예, 부티로락톤에서와 같이)을 들 수 있다.
- [0131] 단환식 비방향족 복소환 기의 예로는 5, 6 및 7 원 단환식 복소환 기를 들 수 있다. 특정 예는 모르폴린, 티오모르폴린 및 이의 S-옥시드 및 S,S-디옥시드(특히 티오모르폴린), 피페리딘(예, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), N-알킬 피페리딘, 예컨대 N-메틸 피페리딘, 피페리돈, 피롤리딘(예, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 아제티딘, 피란(2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란(예, 4-테트라히드로 피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라존, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진, N-에틸 피페라진 및 N-이소프로필 피페라진을 포함한다.
- [0132] 단환식 비방향족 복소환 기의 하나의 하위 군은 모르폴린, 피페리딘(예, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피페리돈, 피롤리딘(예, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈,

피란(2H-피란 또는 4H-피란), 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 테트라히드로피란(예, 4-테트라히드로 피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리디논, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라존, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 포함한다. 일반적으로, 바람직한 비방향족 복소환 기는 피페리딘, 피롤리딘, 아제티딘, 모르폴린, 피페라진 및 N-알킬 피페라진을 포함한다. 바람직한 비방향족 복소환 기의 상기 군의 일부를 또한 형성하는 비방향족 복소환 기의 추가의 특정 예는 아제티딘이다.

[0133] 비방향족 탄소환 기의 예는 시클로알칸기, 예컨대 시클로헥실 및 시클로펜틸, 시클로알케닐 기, 예컨대 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐 뿐 아니라, 시클로헥사디에닐, 시클로옥타테트라엔, 테트라히드로나프테닐 및 데칼리닐을 포함한다.

[0134] 본 명세서에서의 탄소환 및 복소환 기의 각각의 정의는 하기 부분 중 임의의 하나 또는 2 이상의 조합을 임의로 배제할 수 있다:

[0135] - 치환 또는 비치환된 피리돈 고리;

[0136] - 치환 또는 비치환된 피롤로[1,2-a]피리미드-4-온;

[0137] - 치환 또는 비치환된 피라졸온.

[0138] 본원에서 탄소환 및 복소환 기에 대해 지칭하는 경우, 달리 명시하지 않는 한, 탄소환 또는 복소환 고리는 비치환되거나, 또는 할로젠, 히드록시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드로카르빌아미노, 탄소환, 3 내지 12 고리원을 갖는 복소환 기 및 R^a-R^b기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체 R¹⁰기로 치환될 수 있고, 여기서 R^a는 결합, O, CO, X¹C(X²), C(X²)X¹, X¹C(X²)X¹, S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c 또는 NR^cSO₂이고; R^b는 히드록시, 옥소, 할로젠, 시아노, 니트로, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드로카르빌아미노, 3 내지 12 고리원을 갖는 탄소환 및 복소환 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드로카르빌기, 3 내지 12 고리원을 갖는 복소환 기 및 수소 중에서 선택되며, 여기서 C₁₋₈ 히드로카르빌기의 1 이상의 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ 또는 X¹C(X²)X¹로 임의로 치환될 수 있으며;

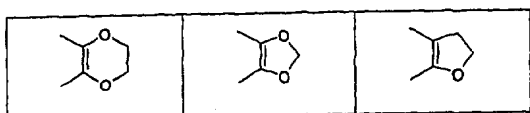
[0139] R^c는 수소 및 C₁₋₄ 히드로카르빌 중에서 선택되고;

[0140] X¹은 O, S 또는 NR^c이고, X²는 =O, =S 또는 =NR^c이다.

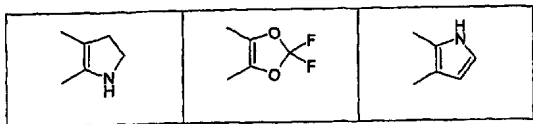
[0141] 치환체 R¹⁰기가 탄소환 또는 복소환 기를 포함하거나 함유하는 경우, 상기 탄소환 또는 복소환 기는 비치환되거나, 또는 그 자체로 1 이상의 추가의 치환체 R¹⁰기로 치환될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 하나의 하위 군에 있어서, 이러한 추가의 치환체 R¹⁰기는 통상적으로 추가로 치환되지 않는 탄소환 또는 복소환 기를 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 다른 하위 군에 있어서, 상기 추가의 치환체는 R¹⁰의 정의에서 상기 기재한 기 중에서 선택되지 않는 경우를 제외하고, 탄소환 또는 복소환 기를 포함하지 않는다.

[0142] 치환체 R¹⁰은 20개 이하의 비수소 원자, 예컨대 15개 이하의 비수소 원자, 예컨대 12개 이하, 또는 10개, 또는 9개, 또는 8개, 또는 7개, 또는 6개, 또는 5개의 비수소 원자를 함유하도록 선택될 수 있다.

[0143] 탄소환 또는 복소환 기가 인접한 고리 원자 상에 한 쌍의 치환체를 갖는 경우, 2개의 치환체는 결합하여 환식기를 형성할 수 있다. 예컨대, 고리의 인접한 탄소 원자 상의 인접한 한 쌍의 치환체는 1 이상의 헤테로원자 및 임의로 치환된 알킬렌기를 통해 결합하여, 융합된 옥사-, 디옥사-, 아자-, 디아자- 또는 옥사-아자-시클로알킬렌 기를 형성할 수 있다. 이러한 결합된 치환체 기의 예는 하기를 포함한다:



[0144]



[0145]

[0146]

할로젠 치환체의 예로는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 들 수 있다. 불소 및 염소가 특히 바람직하다.

[0147]

상기 및 하기 사용되는 바의 화학식 I의 화합물의 정의에서, 달리 명시하지 않는 한, "히드로카르빌"이라는 용어는 모든 탄소(all-carbon) 주쇄를 갖는 지방족, 비환식 및 지방족 기를 포함하는 일반적인 용어이다. 특정 경우에서, 본원에서 정의된 바와 같이, 탄소 주쇄를 구성하는 탄소 원자 중 1 이상은 특정 원자 또는 원자의 기로 치환될 수 있다. 히드로카르빌기의 예로는 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 탄소환 아릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 및 탄소환 아랄킬, 아랄케닐 및 아랄키닐 기를 들 수 있다. 이러한 기는 비치환되거나, 명시된 경우, 본원에서 정의된 바의 1 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 하기에 나타내는 예 및 번호가 화학식 I의 화합물에 대한 치환체의 다양한 정의와 관련하여, 각각의 히드로카르빌 치환체 기 또는 히드로카르빌-함유 치환체 기에 적용될 것이다.

[0148]

일반적으로 예로서, 달리 명시하지 않는 한, 히드로카르빌기는 8개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 1 내지 8 개의 탄소 원자를 함유하는 히드로카르빌기의 하위 세트 내에서, 특정 예로는 C₁₋₆ 히드로카르빌기, 예컨대 C₁₋₄ 히드로카르빌기(예, C₁₋₃ 히드로카르빌기 또는 C₁₋₂ 히드로카르빌기)를 들 수 있고, 특정 예로는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ 및 C₈ 히드로카르빌기 중에서 선택되는 임의의 각각의 기 또는 조합을 들 수 있다.

[0149]

"알킬"이라는 용어는 직쇄형 및 분지쇄형 알킬기 모두를 포괄한다. 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸 부틸, 3-메틸 부틸 및 n-헥실 및 이의 이성체를 들 수 있다. 1 내지 8 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬기의 하위 세트 내에서, 특정 예로는 C₁₋₆ 알킬기, 예컨대 C₁₋₄ 알킬기(예, C₁₋₃ 알킬기 또는 C₁₋₂ 알킬기)를 들 수 있다.

[0150]

시클로알킬기의 예로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 및 시클로헵탄으로부터 유도된 것들을 들 수 있다. 시클로알킬기의 하위 세트 내에서, 시클로알킬기는 3 내지 8 개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 특정 예로는 C₃₋₆ 시클로알킬기를 들 수 있다.

[0151]

알케닐기의 비제한적인 예로는 에테닐(비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 이소프로페닐, 부테닐, 부타-1,4-디에닐, 펜테닐 및 헥세닐을 들 수 있다. 알케닐기의 하위 세트 내에서, 알케닐기는 2 내지 8 개의 탄소 원자를 함유할 수 있으며, 특정 예로는 C₂₋₆ 알케닐기, 예컨대 C₂₋₄ 알케닐 기를 들 수 있다.

[0152]

시클로알케닐기의 비제한적인 예로는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헵타디에닐 및 시클로헥세닐을 들 수 있다. 시클로알케닐기의 하위 세트 내에서, 시클로알케닐기는 3 내지 8 개의 탄소 원자를 함유할 수 있으며, 특정 예로는 C₃₋₆ 시클로알케닐기를 들 수 있다.

[0153]

알키닐기의 비제한적인 예로는 에티닐 및 2-프로피닐(프로파르길) 기를 들 수 있다. 2 내지 8 개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐기의 하위 세트 내에서, 특정 예로는 C₂₋₆ 알키닐기, 예컨대 C₂₋₄ 알키닐 기를 들 수 있다.

[0154]

탄소환 아릴기의 예로는 치환 및 비치환된 페닐, 나프틸, 인단 및 인텐 기를 들 수 있다.

[0155]

시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 탄소환 아랄킬, 아랄케닐 및 아랄키닐 기의 예로는 펜테닐, 벤질, 스티릴, 페닐에티닐, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸 및 시클로헵테닐메틸 기를 들 수 있다.

[0156]

존재하고 명시하는 경우, 히드로카르빌기는 3 내지 12(통상적으로는 3 내지 10, 더욱 일반적으로 5 내지 10) 고리원을 갖는 단환식 또는 이환식 탄소환 및 복소환 기, 히드록시, 옥소, 알콕시, 카르복시, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노 및 모노- 또는 디-C₁₋₄ 히드로카르빌아미노 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 치환체는 불소와 같은 할로젠을 포함한다. 따라서, 예컨대 치환된 히드로카르빌기는 부분 불화 또는 과불화 기, 예컨대 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸일 수 있다. 일구체예에서, 바람직한 치환체는 3-7 고리원을 갖는 단환식 탄소환 및 복소환 기를 포함한다.

[0157]

명시하는 경우, 히드로카르빌기의 1 이상의 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ 또는 X¹C(X²)X¹

(또는 이의 하위 군)(여기서 X^1 및 X^2 는 상기 정의된 바와 같음)로 임의로 치환될 수 있으며, 단, 히드로카르빌기의 1 이상의 탄소 원자는 남는다. 예컨대 히드로카르빌기의 1, 2, 3 또는 4 개의 탄소 원자는 상기한 원자 또는 기 중 하나로 치환될 수 있으며, 치환 원자 또는 기는 동일 또는 상이할 수 있다. 일반적으로, 치환된 직쇄형 또는 주쇄 탄소 원자의 수는 이들을 치환하는 기 내 직쇄형 또는 주쇄 원자의 수에 상당할 것이다. 히드로카르빌기의 1 이상의 탄소 원소가 상기 정의된 바의 치환 원자 또는 기로 치환된 기의 예로는 에테르 및 티오에테르(C가 O 또는 S로 치환됨), 아미드, 에스테르, 티오아미드 및 티오에스테르(C-C가 $X^1C(X^2)$ 또는 $C(X^2)X^1$ 로 치환됨), 설펜 및 설펜시드(C가 SO 또는 SO_2 로 치환됨), 아민(C가 NR^c 로 치환됨)을 들 수 있다. 추가의 예로는 우레아, 카르보네이트 및 카르바메이트(C-C-C가 $X^1C(X^2)X^1$ 로 치환됨)를 들 수 있다.

[0158] 아미노기가 2개의 히드로카르빌 치환체를 갖는 경우, 이는 이들에 부착되는 질소 원자, 및 질소, 황 또는 산소와 같은 다른 헤테로원자와 함께 결합하여, 4 내지 7 고리원의 고리 구조체를 형성한다.

[0159] 탄소환 또는 복소환 부분 상에 존재하는 치환체 또는 화학식 I의 화합물 상의 다른 위치에 존재하는 다른 치환체와 관련하여 본원에서 사용된 바의 " R^a-R^b "의 정의는 특히 R^a 가 결합, O, CO, OC(O), SC(O), $NR^cC(O)$, OC(S), SC(S), $NR^cC(S)$, OC(NR^c), SC(NR^c), $NR^cC(NR^c)$, C(O)O, C(O)S, C(O) NR^c , C(S)O, C(S)S, C(S) NR^c , C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c) NR^c , OC(O)O, SC(O)O, $NR^cC(O)O$, OC(S)O, SC(S)O, $NR^cC(S)O$, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O, $NR^cC(NR^c)O$, OC(O)S, SC(O)S, $NR^cC(O)S$, OC(S)S, SC(S)S, $NR^cC(S)S$, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, $NR^cC(NR^c)S$, OC(O) NR^c , SC(O) NR^c , $NR^cC(O)NR^c$, OC(S) NR^c , SC(S) NR^c , $NR^cC(S)NR^c$, OC(NR^c) NR^c , SC(NR^c) NR^c , $NR^cC(NR^c)NR^c$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c 및 NR^cSO_2 (여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같음) 중에서 선택되는 화합물을 포함한다.

[0160] R^b 부분은 수소일 수 있거나, 탄소환 및 3 내지 12(통상적으로는 3 내지 10, 더욱 일반적으로는 5 내지 10) 고리원을 갖는 복소환 기, 및 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된 C_{1-8} 히드로카르빌기 중에서 선택된 기일 수 있다. 히드로카르빌, 탄소환 또는 복소환 기의 예로는 상기 기재한 것을 들 수 있다.

[0161] R^a 가 O이고, R^b 가 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, R^a 및 R^b 는 함께 히드로카르빌옥시기를 형성한다. 바람직한 히드로카르빌옥시기는 포화 히드로카르빌옥시, 예컨대 알콕시(예, C_{1-6} 알콕시, 더욱 일반적으로 C_{1-4} 알콕시, 예컨대 에톡시 및 메톡시, 특히 메톡시), 시클로알콕시(예, C_{3-6} 시클로알콕시, 예컨대 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 및 시클로헥실옥시) 및 시클로알킬알콕시(예, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-2} 알콕시, 예컨대 시클로프로필메톡시)를 포함한다.

[0162] 히드로카르빌옥시기는 본원에서 정의된 바의 다양한 치환체로 치환될 수 있다. 예컨대 알콕시기는 할로젠(예, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시에서와 같이), 히드록시(예, 히드록시에톡시에서와 같이), C_{1-2} 알콕시(예, 메톡시에톡시에서와 같이), 히드록시- C_{1-2} 알킬(히드록시에톡시에톡시에서와 같이) 또는 환식 기(예, 상기 정의된 바의 비방향족 복소환 기 또는 시클로알킬기)로 치환될 수 있다. 치환체로서 비방향족 복소환 기를 함유하는 알콕시기의 예로는, 복소환 기가 포화 환식 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, C_{1-4} -알킬-피페라진, C_{3-7} -시클로알킬-피페라진, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로푸란이고, 알콕시기가 C_{1-4} 알콕시기, 더욱 통상적으로 C_{1-3} 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시 또는 n-프로폭시인 것들이 있다.

[0163] 알콕시기는 예컨대, 단환식 기, 예컨대 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진 및 이의 N-치환된 유도체, 예컨대 N-벤질, N- C_{1-4} 아실 및 N- C_{1-4} 알콕시카르보닐로 치환될 수 있다. 특정 예로는 피롤리디노에톡시, 피페리디노에톡시 및 피페라지노에톡시를 들 수 있다.

[0164] R^a 가 결합이고, R^b 가 C_{1-8} 히드로카르빌기인 경우, 히드로카르빌기 R^a-R^b 의 예는 상기 정의한 바와 같다. 히드로카르빌기는 포화된 기, 예컨대 시클로알킬 및 알킬일 수 있으며, 이러한 기의 특정 예로는 메틸, 에틸 및 시클로프로필을 들 수 있다. 히드로카르빌(예, 알킬)기는 본원에서 정의된 바의 다양한 기 및 원자로 치환될 수 있다. 치환된 알킬기의 예로는 불소 및 염소와 같은 1 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬기(특정 예는 브

로모에틸, 클로로에틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 퍼플루오로알킬기, 예컨대 트리플루오로메틸 포함), 또는 히드록시로 치환된 알킬기(예, 히드록시메틸 및 히드록시에틸), C₁₋₈ 아실옥시로 치환된 알킬기(예, 아세톡시메틸 및 벤질옥시메틸), 아미노 및 모노- 및 디알킬아미노로 치환된 알킬기(예, 아미노에틸, 메틸아미노에틸, 디메틸아미노메틸, 디메틸아미노에틸 및 tert-부틸아미노메틸), 알콕시로 치환된 알킬기(예, C₁₋₂ 알콕시, 예컨대 메톡시에틸에서의 메톡시) 및 환식 기, 예컨대 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 상기 정의된 바의 비방향족 복소환 기로 치환된 알킬기를 포함한다.

[0165] 환식 기로 치환된 알킬기의 특정 예는, 환식 기가 포화된 환식 아민, 예컨대 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, C₁₋₄-알킬-피페라진, C₃₋₇-시클로알킬-피페라진, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로푸란이고, 알킬기가 C₁₋₄ 알킬기, 더욱 통상적으로 C₁₋₃ 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 n-프로필인 것들이다. 환식 기로 치환된 알킬기의 특정 예로는 피롤리디노메틸, 피롤리디노프로필, 모르폴리노메틸, 모르폴리노에틸, 모르폴리노프로필, 피페리딘메틸, 피페라지노메틸 및 상기 정의된 바의 이의 N-치환된 형태를 들 수 있다.

[0166] 아릴기 및 헤테로아릴기로 치환된 알킬기의 특정 예로는 벤질, 페네틸 및 피리딜메틸 기를 들 수 있다.

[0167] R^a가 SO₂NR^c인 경우, R^b는 예컨대 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드로카르빌기, 또는 탄소환 또는 복소환 기일 수 있다. R^a가 SO₂NR^c인 R^a-R^b의 예로는 아미노설포닐, C₁₋₄ 알킬아미노설포닐 및 디-C₁₋₄ 알킬아미노설포닐 기, 및 환식 아미노기로부터 형성된 설포나미드, 예컨대 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 또는 임의로 N-치환된 피페라진, 예컨대 N-메틸 피페라진을 들 수 있다.

[0168] R^a가 SO₂인 R^a-R^b기의 예로는 알킬설포닐, 헤테로아릴설포닐 및 아릴설포닐 기, 특히 단환식 아릴 및 헤테로아릴 설포닐 기를 들 수 있다. 특정 예로는 메틸설포닐, 페닐설포닐 및 톨루엔설포닐을 들 수 있다.

[0169] R^a가 NR^c인 경우, R^b는 예컨대 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₈ 히드로카르빌기, 또는 탄소환 또는 복소환 기일 수 있다. R^a가 NR^c인 R^a-R^b의 예로는 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노(예, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, tert-부틸아미노), 디-C₁₋₄ 알킬아미노(예, 디메틸아미노 및 디에틸아미노) 및 시클로알킬아미노(예, 시클로프로필아미노, 시클로펜틸아미노 및 시클로헥실아미노)를 들 수 있다.

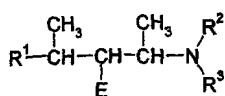
[0170] A, E, R¹ 내지 R⁵ 및 R⁹에 대한 특정 구체예 및 선호

[0171] "A"기

[0172] 화학식 I에서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 갖는다. 이러한 제한 내에서, E 및 R¹ 부분은 A기 상의 임의의 위치에 각각 부착될 수 있다.

[0173] 본원에서 사용된 바의 "최대 사슬 길이"라는 용어는 소정의 2개의 부분 사이에 직접 놓인 원자의 수를 지칭하며, 존재할 수 있는 사슬 내 임의의 분지 또는 임의의 수소 원자는 고려하지 않는다. 예컨대, 하기 나타낸 구조체 A에서, R¹과 NR²R³ 사이의 사슬 길이는 3개 원자인 반면, E와 NR²R³ 사이의 사슬 길이는 2개 원자이다.

[0174] 화학식 A



[0175]

[0176] 일반적으로, 링커 기가 3개 원자(예컨대 1 또는 2 개 원자)의 최대 사슬 길이를 갖는 것이 본원에서 바람직하다.

[0177] 일구체예에서, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 1개 원자의 사슬 길이를 갖는다.

- [0178] 다른 구체예에서, 링커 기는 R^1 과 NR^2R^3 사이에 연장하는 2개 원자의 사슬 길이를 갖는다.
- [0179] 추가의 구체예에서, 링커 기는 R^1 과 NR^2R^3 사이에 연장하는 3개 원자의 사슬 길이를 갖는다.
- [0180] 링커 기는 E와 NR^2R^3 사이에 연장하는 3개 원자의 최대 사슬 길이를 갖는 것이 바람직하다.
- [0181] 화합물의 하나의 특히 바람직한 군에서, 링커 기는 R^1 과 NR^2R^3 사이에 연장하는 2 또는 3 개 원자의 사슬 길이와, E와 NR^2R^3 사이에 연장하는 2 또는 3 개 원자의 사슬 길이를 갖는다.
- [0182] 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있다.
- [0183] 존재하는 경우, 질소 원자는 E기에 직접 결합할 수 있다.
- [0184] 일구체예에서, R^1 기가 부착되는 탄소 원자는 산소 원자로 치환된다.
- [0185] 다른 구체예에서, R^1 및 E는 링커 기의 동일한 탄소 원자에 부착되고, E와 NR^2R^3 사이에 연장하는 사슬 내 탄소 원자는 산소 원자로 치환된다.
- [0186] 질소 원자 또는 산소 원자가 존재하는 경우, 질소 또는 산소 원자 및 NR^2R^3 기는 2개 이상의 개재하는 탄소 원자에 의해 이격되는 것이 바람직하다.
- [0187] 화학식 I 내 화합물의 하나의 특정 군에서, E기에 직접 결합되는 링커 기는 탄소 원자이고, 링커 기 A는 모든 탄소 골격이다.
- [0188] 링커 기 A의 탄소 원자는 옥소, 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 히드록시기는 NR^2R^3 기에 대해 탄소 원자 α 에 위치하지 않으며, 옥소기는 NR^2R^3 기에 대해 탄소 원자 α 에 위치한다. 통상적으로, 존재하는 경우, 히드록시기는 NR^2R^3 기에 대해 β 위치에 위치한다. 일반적으로, 1 이상의 히드록시기가 존재할 수 있다. 불소가 존재하는 경우, 이는 예컨대 단일 불소 치환체로서 존재할 수 있거나, 또는 디플루오로메틸렌 또는 트리플루오로메틸 기로 존재할 수 있다. 일구체예에서, 불소 원자는 NR^2R^3 기에 대해 β 위치에 위치한다.
- [0189] NR^2R^3 기에 인접한 탄소 원자에 옥소기가 존재하는 경우, 화학식 I의 화합물은 아마이드일 수 있음을 이해해야 한다.
- [0190] 본 발명의 일구체예에서, 불소 원자는 링커 기 A에 존재하지 않는다.
- [0191] 본 발명의 다른 구체예에서, 히드록시기는 링커 기 A에 존재하지 않는다.
- [0192] 추가의 구체예에서, 옥소기는 링커 기 A에 존재하지 않는다.
- [0193] 화학식 I의 화합물의 하나의 군에서, 히드록시기와 불소 원자는 링커 기 A에 존재하지 않는데, 예컨대 링커 기 A는 비치환된다.
- [0194] 바람직하게는, 링커 기 A 내 탄소 원자가 질소 원자로 치환되는 경우, A기는 하나 이하의 히드록시 치환체를 함유하고, 더욱 바람직하게는 히드록시 치환체를 함유하지 않는다.
- [0195] E와 NR^2R^3 사이에 4개 원자의 사슬 길이가 존재하는 경우, 링커 기 A는 질소 원자를 함유하지 않는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 모든 탄소 골격을 갖는다.
- [0196] 화합물의 생체내 대사 분해에 대한 감수성을 변경하기 위해, 링커 기 A는 NR^2R^3 기에 부착된 탄소 원자에서 분지화된 배열을 가질 수 있다. 예컨대, NR^2R^3 에 부착된 탄소 원자는 한 쌍의 잼(gem)-디메틸기에 부착될 수 있다.
- [0197] 화학식 I의 화합물의 하나의 특정 군에서, 화합물의 $R^1-A-NR^2R^3$ 부분은 화학식 $R^1-(G)_k-(CH_2)_m-W-O_b-(CH_2)_n-(CR^{6,7})_p-NR^2R^3$ [여기서 G는 NH, NMe 또는 O이며; W는 E기에 부착되며, $(CH_2)_j-CR^{20}$, $(CH_2)_j-N$ 및 $(NH)_j-CH$ 중에서

선택되고; b는 0 또는 1이고, j는 0 또는 1이며, k는 0 또는 1이고, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0 또는 1이며; b와 k의 합은 0 또는 1이고; j, k, m, n 및 p의 합은 4를 초과하지 않고; R⁶ 및 R⁷은 동일 또는 상이하고, 메틸 및 에틸 중에서 선택되거나, 또는 CR^{6,7}은 시클로프로필기를 형성하고; R²⁰은 수소, 메틸, 히드록시 및 불소 중에서 선택됨]으로 표시된다.

[0198] 화학식 I의 화합물의 다른 하위 군에서, 화합물의 R¹-A-NR²R³ 부분은 화학식 R¹-(G)_k-(CH₂)_m-X-(CH₂)_n-(CR^{6,7})_p-NR²R³ [여기서 G는 NH, NMe 또는 O이고; X는 E기에 부착되며, (CH₂)_j-CH, (CH₂)_j-N 및 (NH)_j-CH 중에서 선택되고; j는 0 또는 1이고, k는 0 또는 1이며, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0 또는 1이고, j, k, m, n 및 p의 합은 4를 초과하지 않고; R⁶ 및 R⁷은 동일 또는 상이하고, 메틸 및 에틸 중에서 선택되거나, 또는 CR^{6,7}은 시클로프로필기를 형성함]으로 표시된다.

[0199] 특정 CR^{6,7}기는 C(CH₃)₂이다.

[0200] 바람직하게는 X는 (CH₂)_j-CH이다.

[0201] 화합물의 R¹-A-NR²R³ 부분이 화학식 R¹-(G)_k-(CH₂)_m-X-(CH₂)_n-(CR^{6,7})_p-NR²R³으로 표시되는 특정 배열은 하기의 것들이다:

[0202] * k는 0이고, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0이다.

[0203] * k는 0이고, m은 0 또는 1이고, n은 0, 1 또는 2이며, p는 1이다.

[0204] * X는 (CH₂)_j-CH이고, k는 1이며, m은 0이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0이다.

[0205] * X는 (CH₂)_j-CH이고, k는 1이며, m은 0이고, n은 0, 1 또는 2이며, p는 1이다.

[0206] * X는 (CH₂)_j-CH이고, G는 O이며, k는 1이며, m은 0이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0이다.

[0207] 화합물의 R¹-A-NR²R³ 부분이 화학식 R¹-(G)_k-(CH₂)_m-W-O_b-(CH₂)_n-(CR^{6,7})_p-NR²R³으로 표시되는 특정 배열은 하기의 것들이다:

[0208] * k는 0이고, m은 0이며, W는 (CH₂)_j-CR²⁰이고, j는 0이며, R²⁰은 수소이고, b는 1이고, n은 2이며, p는 0이다.

[0209] * k는 0이고, m은 0이며, W는 (CH₂)_j-CR²⁰이고, j는 0이며, R²⁰은 히드록시이고, b는 0이고, n은 1이고, p는 0이다.

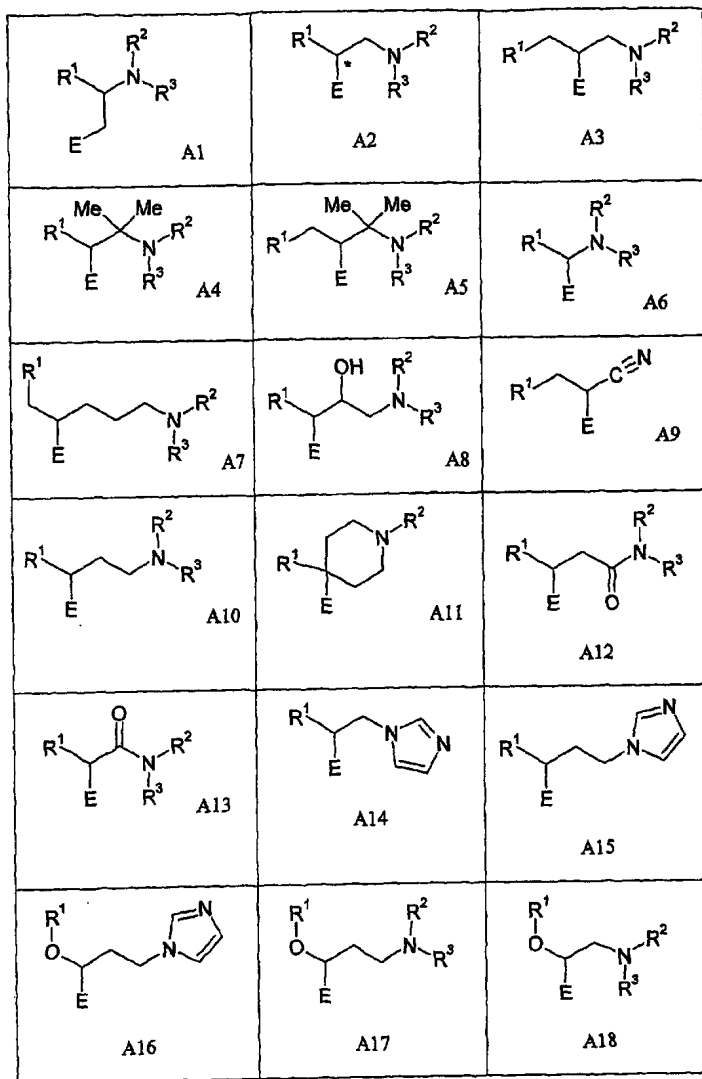
[0210] * k는 0이고, m은 0이며, W는 (CH₂)_j-CR²⁰이고, j는 0이고, R²⁰은 메틸이며, b는 0이고, n은 1이고, p는 0이다.

[0211] * k는 0이고, m은 0이며, W는 (CH₂)_j-CR²⁰이고, j는 0이며, R²⁰은 불소이고, b는 0이며, n은 1이고, p는 0이다.

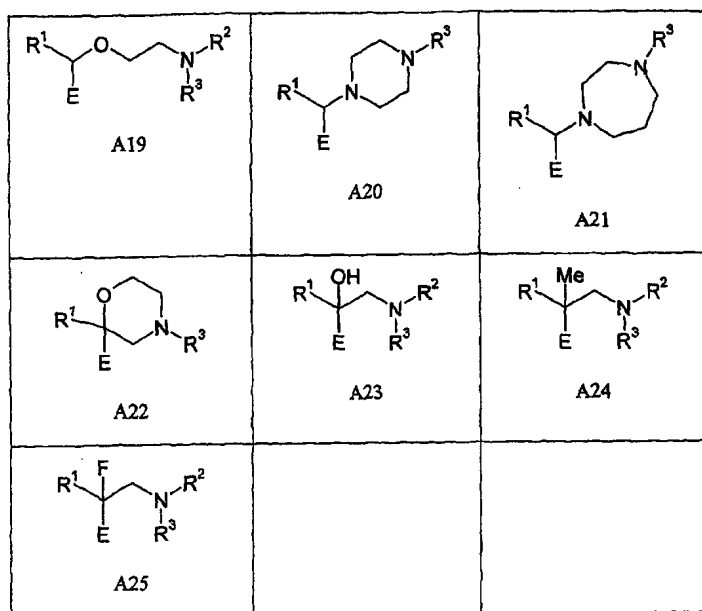
[0212] 하나의 바람직한 배열에서, 화학식의 R¹-A-NR²R³ 부분은 화학식 R¹-X-(CH₂)_n-NR²R³ (X는 E기에 부착되며, CH기이고, n은 2임)으로 표시된다.

[0213] 링커 기 A의 특정 예 및 이들의 R¹, E 및 NR²R³ 기에 대한 부착 위치를 하기 표 1에 나타낸다.

표 1



[0214]



[0215]

[0216] 본원에서 바람직한 기는 A1, A2, A3, A6, A10, A11, A22 및 A23을 포함한다.

[0217] 기의 하나의 특정 세트는 A1, A2, A3, A10 및 A11을 포함한다.

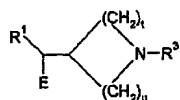
- [0218] 기의 추가의 특정 세트는 A2 및 A11을 포함한다.
- [0219] 기의 다른 특정 세트는 A6, A22 및 A23을 포함한다.
- [0220] 기의 추가의 세트는 A1, A2 및 A3을 포함한다.
- [0221] A2기에서, *는 키랄 중심을 나타낸다. 이 키랄 중심에서 R 배열을 갖는 화합물은 본 발명의 화합물의 하나의 바람직한 하위 군을 나타낸다.
- [0222] R^1
- [0223] R^1 기는 아릴 또는 헤테로아릴 기이고, 상기 일반적인 선호 및 정의 부분에 기재한 이러한 기의 리스트에서 선택될 수 있다.
- [0224] R^1 은 단환식 또는 이환식일 수 있고, 하나의 바람직한 구체예에서 이는 단환식이다. 단환식 아릴 및 헤테로아릴 기의 특정 예는 2개 이하의 질소 고리원을 함유하는 6원 아릴 및 헤테로아릴 기, 및 O, S 및 N 중에서 선택되는 3개 이하의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5원 헤테로아릴기이다.
- [0225] 이러한 기의 예로는 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸란, 피리미딘 및 피리딘을 들 수 있고, 페닐이 본원에서 바람직하다.
- [0226] R^1 기는 비치환될 수 있거나 또는 5개 이하의 치환체로 치환체로 치환될 수 있고, 치환체의 예로는 상기 R^{10} 기에 기재된 것들을 들 수 있다.
- [0227] 특정 치환체는 히드록시; C_{1-4} 아실옥시; 불소; 염소; 브롬; 트리플루오로메틸; 시아노; $CONH_2$; 니트로; C_{1-2} 알콕시, 카르복시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌옥시 및 C_{1-4} 히드로카르빌; C_{1-4} 아실아미노; 벤조일아미노; 피롤리디노카르보닐; 피페리디노카르보닐; 모르폴리노카르보닐; 피페라지노카르보닐; N, O 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6 원 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시 기; 페닐; 페닐- C_{1-4} 알킬; 페닐- C_{1-4} 알콕시; 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬; 헤테로아릴- C_{1-4} 알콕시 및 페녹시를 포함하며, 여기서 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 페닐, 페닐- C_{1-4} 알킬, 페닐- C_{1-4} 알콕시, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴- C_{1-4} 알콕시 및 페녹시 기는 C_{1-2} 아실옥시, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 시아노, $CONH_2$, 메톡시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C_{1-2} 히드로카르빌옥시 및 C_{1-2} 히드로카르빌 중에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0228] 바람직한 치환체는 히드록시; C_{1-4} 아실옥시; 불소; 염소; 브롬; 트리플루오로메틸; 시아노; C_{1-2} 알콕시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌옥시 및 C_{1-4} 히드로카르빌; C_{1-4} 아실아미노; 벤조일아미노; 피롤리디노카르보닐; 피페리디노카르보닐; 모르폴리노카르보닐; 피페라지노카르보닐; N, O 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6 원 헤테로아릴기를 포함하고, 여기서 헤테로아릴기는 1 이상의 C_{1-4} 알킬 치환체; 페닐; 피리딜; 및 페녹시로 임의로 치환되고, 여기서 페닐, 피리딜 및 페녹시 기는 C_{1-2} 아실옥시, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 시아노, 메톡시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C_{1-2} 히드로카르빌옥시 및 C_{1-2} 히드로카르빌 중에서 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환체로 각각 임의로 치환된다.
- [0229] 화합물의 하나의 하위 군에서, R^1 에 대한 치환체는 히드록시; C_{1-4} 아실옥시; 불소; 염소; 브롬; 트리플루오로메틸; 시아노; C_{1-2} 알콕시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌옥시 및 C_{1-4} 히드로카르빌 중에서 선택된다.
- [0230] 5개 이하의 치환체가 존재할 수 있지만, 더욱 통상적으로는 0, 1, 2, 3 또는 4 개의 치환체, 바람직하게는 0, 1, 2 또는 3개, 더욱 바람직하게는 0, 1 또는 2 개의 치환체가 존재한다.
- [0231] 일구체예에서, R^1 기는 비치환되거나 또는 히드록시; C_{1-4} 아실옥시; 불소; 염소; 브롬; 트리플루오로메틸; 시아노; C_{1-2} 알콕시 또는 히드록시로 각각 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌옥시 및 C_{1-4} 히드로카르빌 중에서 선택되는 5개 이하의 치환체로 치환된다.

- [0232] 추가의 구체예에서, R^1 기는 히드록시, 불소, 염소, 시아노, 페닐옥시, 피라지닐옥시, 벤질옥시, 메틸 및 메톡시 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환체를 함유할 수 있다.
- [0233] 다른 구체예에서, R^1 기는 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 메틸 및 메톡시 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환체를 함유할 수 있다.
- [0234] R^1 이 페닐기일 경우, 치환체 조합의 특정 예는 모노클로로페닐 및 디클로로페닐을 포함한다.
- [0235] 치환체 조합의 추가의 예는 R^1 이 히드록시페닐, 플루오로클로로페닐, 시아노페닐, 메톡시페닐, 메톡시클로로페닐, 플루오로페닐, 디플루오로페닐, 페녹시페닐, 피라지닐옥시페닐 또는 벤질옥시페닐인 것들을 포함한다.
- [0236] R^1 이 6원 아릴 또는 헤테로아릴 기일 경우, 치환체는 유리하게는 6원 고리 상에서 파라 위치에 존재할 수 있다. 치환체가 파라 위치에 존재하는 경우, 불소 원자보다 크기가 더 큰 것이 바람직하다.
- [0237] R^2 및 R^3
- [0238] 화학식 I의 화합물의 한 군에서, R^2 및 R^3 은 수소, C_{1-4} 히드록카르빌 및 C_{1-4} 아실 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서 히드록카르빌 및 아실 부분은 불소, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 메톡시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0239] 히드록카르빌 부분이 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 메톡시 기로 치환되는 경우, 통상적으로 치환체와 NR^2R^3 기의 질소 원자 사이에 2개 이상의 탄소 원자가 존재한다. 치환된 히드록카르빌기의 특정 예로는 히드록시에틸 및 히드록시프로필이 있다.
- [0240] 본 발명이 화합물의 다른 군에서, R^2 및 R^3 은 수소, C_{1-4} 히드록카르빌 및 C_{1-4} 아실 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0241] 치환되었던 비치환되었던 간에, 통상적으로 히드록카르빌기는 알킬기, 더욱 일반적으로 C_1 , C_2 또는 C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸기이다. 화합물의 하나의 특정 하위 군에서, NR^2R^3 이 아미노, 메틸아미노 또는 디메틸아미노 기일 수 있도록, R^2 및 R^3 은 수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다. 하나의 특정 구체예에서, NR^2R^3 은 아미노기일 수 있다. 다른 특정 구체예에서, NR^2R^3 은 메틸아미노기일 수 있다.
- [0242] 대안적인 구체예에서, C_{1-4} 히드록카르빌기는 시클로프로필, 시클로프로필메틸 또는 시클로부틸 기일 수 있다.
- [0243] 화합물의 다른 군에서, R^2 및 R^3 은 이들에 부착되는 질소 원자와 함께 4-7 고리원을 갖고, 0 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기 및 이미다졸 기 중에서 선택되는 환식기를 형성한다.
- [0244] 화합물의 추가의 군에서, R^2 및 R^3 은 이들에 부착되는 질소 원자와 함께 4-7 고리원을 갖고, 0 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성한다.
- [0245] 포화 단환식 복소환 기는 비치환되거나, 또는 본원의 일반적인 선호 및 정의 부분에서 상기 정의된 바의 1 이상의 치환체 R^{10} 으로 치환될 수 있다. 그러나, 통상적으로 복소환 기 상의 임의의 치환체는 C_{1-4} 히드록카르빌 (예, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 시클로프로필, n-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸), 불소, 염소, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노 및 디메틸아미노와 같은 비교적 작은 치환체일 것이다. 특정 치환체는 메틸기이다.
- [0246] 포화 단환식 고리는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 또는 아제판 고리와 같은 아자시클로알킬기일 수 있고, 이러한 고리는 통상적으로 비치환된다. 대안적으로, 포화 단환식 고리는 0 및 N 중에서 선택되는 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 이러한 기의 예로는 모르폴린 및 피페라진을 들 수 있다. 추가의 N 원자가 고리 내에 존재할 경우, 이는 NH기 또는 N-메틸, N-에틸, N-프로필 또는 N-이소프로필 기와 같은 $N-C_{1-4}$ 알킬기의 부분을 형성할 수 있다.

[0247] NR^2R^3 이 이미다졸기를 형성하는 경우, 이미다졸기는 비치환되거나, 또는 C_{1-4} 히드로카르빌(예, 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필 및 부틸), 불소, 염소, 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노 및 디메틸아미노과 같은 1 이상의 비교적 작은 치환체로 치환될 수 있다. 특정 치환체는 메틸기이다.

[0248] 화합물의 추가의 균에서, 이들에 부착되는 질소 원자와 함께 R^2 및 R^3 중 하나와 링커 기 A로부터의 1 이상의 원자는 4-7 고리원을 갖고, 0 및 N 중에서 선택되는 제2 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하는 포화 단환식 복소환 기를 형성한다.

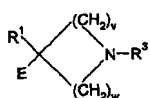
[0249] 이러한 화합물의 예로는 NR^2R^3 및 A가 하기 화학식의 단위를 형성하는 화합물을 들 수 있다:



[0250]

[0251] 상기 화학식에서, t 및 u는 각각 0, 1, 2 또는 3이고, 단, t 및 u의 합은 2 내지 4의 범위 내에 들어간다.

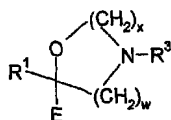
[0252] 이러한 화합물의 추가의 예로는 NR^2R^3 및 A가 하기 화학식의 환식 기를 형성하는 화합물을 들 수 있다:



[0253]

[0254] 상기 화학식에서, v 및 w는 각각 0, 1, 2 또는 3이고, 단, v 및 w의 합은 2 내지 5의 범위 내에 들어간다. 환식 화합물의 특정 예는 v 및 w가 모두 2인 것이다.

[0255] 이러한 화합물의 추가의 예로는 NR^2R^3 및 A가 하기 화학식의 환식 기를 형성하는 화합물을 들 수 있다:



[0256]

[0257] 상기 화학식에서, x 및 w는 각각 0, 1, 2 또는 3이고, 단, x 및 w의 합은 2 내지 4의 범위 내에 들어간다. 환식 화합물의 특정 예는 x는 2이고, w는 1인 것이다.

[0258] R^4

[0259] 화학식 I에서, R^4 는 수소, 할로겐, C_{1-5} 포화 히드로카르빌, C_{1-5} 포화 히드로카르빌옥시, 시아노 및 CF_3 중에서 선택된다.

[0260] 더욱 통상적으로, R^4 는 수소, 할로겐, C_{1-5} 포화 히드로카르빌, 시아노 및 CF_3 중에서 선택된다. R^4 에 대한 특정 값은 수소 및 메틸을 포함한다. 특정 구체예에서, R^4 는 수소이다.

[0261] R^5

[0262] 화학식 I에서, R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-5} 포화 히드로카르빌, C_{1-5} 포화 히드로카르빌옥시, 시아노, $CONH_2$, $CONHR^9$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ 및 $NHCONHR^9$ (여기서, R^9 는 R^{9a} 또는 $(CH_2)R^{9a}$ 기이고, 여기서 R^{9a} 는 탄소환 또는 복소환 일 수 있는 임의로 치환된 단환식 또는 이환식 기임) 중에서 선택된다.

[0263] 탄소환 및 복소환 기의 예로는 일반적인 선호 및 정의 부분에서 상기 기재한 것들을 들 수 있다.

[0264] 통상적으로, 탄소환 및 복소환 기는 단환식이다.

[0265] 바람직하게는, 탄소환 및 복소환 기는 방향족이다.

- [0266] R^9 의 특정 예로는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질을 들 수 있다.
- [0267] 바람직하게는, R^5 는 수소, 할로젠, C_{1-5} 포화 히드로카르빌, 시아노, $CONH_2$, $CONHR^9$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ 및 $NHCONHR^9$ (여기서 R^9 는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질임) 중에서 선택된다.
- [0268] 더욱 바람직하게는, R^5 는 수소, 할로젠, C_{1-5} 포화 히드로카르빌, 시아노, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ 및 $NHCONHR^9$ (여기서 R^9 는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질임) 중에서 선택된다.
- [0269] R^9 기는 통상적으로 비치환된 페닐 또는 벤질이거나, 또는 할로젠; 히드록시; 트리플루오로메틸; 시아노; 카르복시; C_{1-4} 알콕시카르보닐; C_{1-4} 아실옥시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 할로젠, 히드록시 또는 C_{1-2} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬; 할로젠, 히드록시 또는 C_{1-2} 알콕시로 임의로 치환된 C_{1-4} 알콕시; 페닐, O, N 및 S 중에서 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 및 6 원 헤테로아릴기; 및 O, S 및 N 중에서 선택되는 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 포화 탄소환 및 복소환 기 중에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환체로 치환된 페닐 또는 벤질이다.
- [0270] R^5 부분의 특정 예로는 수소, 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸, 히드록시에틸, 메톡시메틸, 시아노, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^{9b}$ 및 $NHCONHR^{9b}$ (여기서, R^{9b} 는 히드록시, C_{1-4} 아실옥시, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 시아노, C_{1-2} 알콕시 또는 히드록시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌(예, 알킬) 및 C_{1-4} 히드로카르빌옥시(예, 알콕시)로 임의로 치환된 페닐 또는 벤질임)를 들 수 있다.
- [0271] R^5 의 바람직한 예로는 수소, 메틸 및 시아노를 들 수 있다. 바람직하게는 R^5 는 수소 또는 메틸이다.
- [0272] "E"기
- [0273] 화학식 I에서, E는 단환식 또는 이환식 탄소환 또는 복소환 기이며, 일반적인 선호 및 정의 부분에서 상기 기재한 기 중에서 선택될 수 있다.
- [0274] 바람직한 E기는 단환식 및 이환식 아릴 및 헤테로아릴기이고, 특히 페닐, 피리딘, 피라진, 피리다진 또는 피리미딘 고리와 같은 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 함유하는 기이고, 더욱 특히 페닐, 피리딘, 피라진 또는 피리미딘 고리이며, 더욱 바람직하게는 피리딘 또는 페닐 고리이다.
- [0275] 이환식 기의 예로는 A기 및 피라졸 고리가 모두 벤조- 또는 피리도-부분에 부착된 벤조-융합 및 피리도-융합기를 들 수 있다.
- [0276] 일구체예에서, E는 단환식 기이다.
- [0277] 단환식 기의 특정 예로는 페닐, 티오펜, 푸란, 피리미딘, 피라진 및 피리딘과 같은 헤테로아릴 및 단환식 아릴기를 들 수 있고, 페닐이 본원에서 바람직하다.
- [0278] 단환식 아릴 및 헤테로아릴 기의 하나의 하위 세트는 페닐, 티오펜, 푸란, 피리미딘 및 피리딘을 포함한다.
- [0279] 비방향족 단환식 기의 예로는 시클로알칸, 예컨대 시클로헥센 및 시클로펜탄, 및 질소-함유 고리, 예컨대 피페라진 및 피페라존을 들 수 있다.
- [0280] A기 및 피라졸기가 E기의 인접한 고리원에 부착되지 않는 것이 바람직하다. 예컨대 피라졸기는 배향에 대해 메타 또는 파라에서 E기에 부착될 수 있다. 이러한 E기의 예로는 1,4-페닐렌, 1,3-페닐렌, 2,5-피리딜렌 및 2,4-피리딜렌, 1,4-피페라지닐 및 1,4-피페라조닐을 들 수 있다. 추가의 예로는 1,3-이치환된 5원 고리를 들 수 있다.
- [0281] E기는 비치환되거나, 상기 정의된 바의 R^{10} 기 중에서 선택될 수 있는 4개 이하의 치환체 R^8 을 함유할 수 있다. 그러나, 더욱 통상적으로는, 치환체 R^8 은 히드록시; 옥소(E가 비방향족인 경우); 할로젠(예, 염소 및 브롬); 트리플루오로메틸; 시아노; C_{1-2} 알콕시 또는 히드록시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌옥시; 및 C_{1-2} 알콕시 또는 히드록시로 임의로 치환된 C_{1-4} 히드로카르빌 중에서 선택된다.

[0282] 바람직하게는, 0-3개의 치환체, 더욱 바람직하게는 0-2개의 치환체, 예컨대 0 또는 1 개의 치환체가 존재한다. 일구체예에서, E기는 비치환된다

[0283] E는 하기의 기 이외의 것이다:

[0284] - 치환된 피리돈기;

[0285] - 치환된 티아졸기;

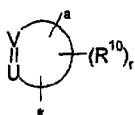
[0286] - 치환 또는 비치환된 피라졸 또는 피라졸온 기;

[0287] - 치환 또는 비치환된 이환식 융합 피라졸기;

[0288] - 티오펜 고리에 융합된 페닐 고리 또는 티오펜 고리에 융합된 6원 질소-함유 헤테로아릴 고리;

[0289] - 치환 또는 비치환된 피페라진기;

[0290] E기는 5 또는 6 원을 가지며, O, N 및 S 중에서 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 함유하는 아릴 또는 헤테로아릴 기 일 수 있으며, E기는 하기 화학식으로 표시된다:



[0291]

[0292] 상기 화학식에서, *는 피라졸기에 부착된 지점을 나타내며, a는 A기에 부착됨을 나타내고;

[0293] r은 0, 1 또는 2이고;

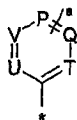
[0294] U는 N 및 CR^{12a} 중에서 선택되고;

[0295] V는 N 및 CR^{12b} 중에서 선택되고; 여기서 R^{12a} 및 R^{12b}는 동일 또는 상이하고, 각각은 C, N, O, F, Cl 및 S 중에서 선택되는 10개 이하의 원자를 함유하는 치환체 또는 수소이고, 단, R^{12a} 및 R^{12b}에 존재하는 비수소 원자의 총수는 10을 초과하지 않거나;

[0296] 또는 R^{12a} 및 R^{12b}는 이들에 부착되는 탄소 원자와 함께 O 및 N 중에서 선택되는 2개 이하의 헤테로 원자를 함유하는 비치환된 5 또는 6 원의 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;

[0297] R¹⁰은 상기 정의된 바와 같다.

[0298] 하나의 바람직한 구체예에서, E는 하기 기이다:



[0299]

[0300] 상기 화학식에서, *는 피라졸기에 부착된 지점을 나타내며, a는 A기에 부착됨을 나타내고;

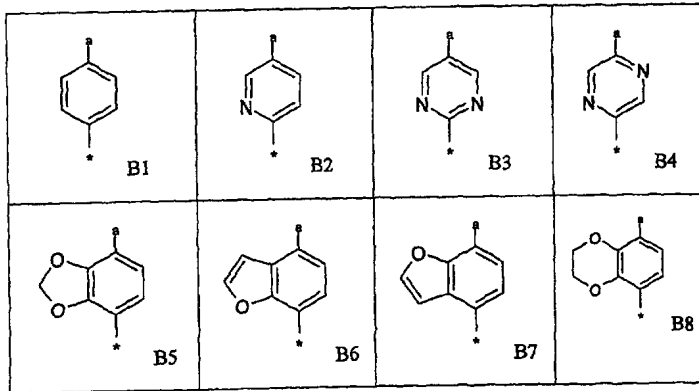
[0301] P, Q 및 T는 동일 또는 상이하고, N, CH 및 NCR¹⁰ 중에서 선택되며, 단, A기는 탄소 원자에 부착되고; U, V 및 R¹⁰은 상기 정의된 바와 같다.

[0302] R^{12a} 및 R^{12b}의 예로는 수소, 및 10개 이하의 비수소 원자를 갖는 상기 정의된 바의 치환체 R¹⁰기를 들 수 있다. R^{12a} 및 R^{12b}의 특정 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 불소, 염소, 메톡시, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 메톡시메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에틸, 시아노, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, CONH₂, CO₂Et, CO₂H, 아세트아미도, 아제티디닐, 피롤리디노, 피페리딘, 피페라지노, 모르폴리노, 메틸설포닐, 아미노설포닐, 메실아미노 및 트리플루오로아세트아미도를 들 수 있다.

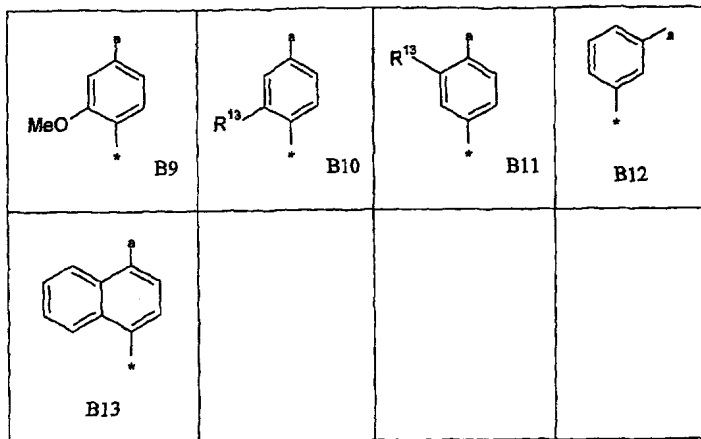
[0303] 바람직하게는, U가 CR^{12a} 이고/이거나 V가 CR^{12b} 원자이거나 또는 탄소 원자 고리원에 직접 부착되는 R^{12a} 및 R^{12b} 내의 기인 경우, C는 H, O(예, 메톡시에서와 같이), NH(예, 아미노 및 메틸아미노에서와 같이) 및 CH₂(예, 메틸 및 에틸에서와 같이) 중에서 선택된다.

[0304] 링커 기 E의 특정 예와 기 A(°) 및 피라졸 고리(°)에 대한 부착 위치를 하기 표 2에 나타낸다.

표 2



[0305]



[0306]

[0307] 표에서, 치환체 R¹³ 기는 메틸, 염소, 불소 및 트리플루오로메틸 중에서 선택된다.

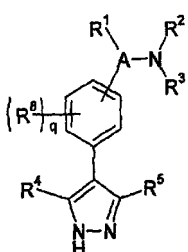
[0308] 하기 임의의 조건을 화학식 I, Ia, Ib, II, III, IV 및 V 중 임의의 것 및 임의의 하위 군 또는 본원에서 정의된 바의 임의의 하위 정의에 적용할 수 있다:

[0309] * E는 피라졸기에 대해 파라 위치에 부착된 황 원자를 갖는 페닐기 이외의 것일 수 있다.

[0310] * E는 치환 또는 비치환된 벤즈이미다졸, 벤족사졸 또는 벤즈티아졸 기 이외의 것일 수 있다.

[0311] 화학식 I의 화합물의 하위 군은 하기 화학식 II를 갖는다:

화학식 II

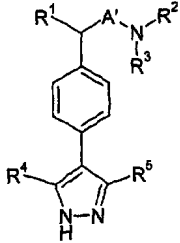


[0312]

[0313] 상기 화학식에서, A기는 벤젠 고리의 메타 또는 파라 위치에 부착되며, q는 0-4이고; R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I 및 II의 하위 군, 예 및 번호에 대해 상기 정의된 바와 같고, R⁸은 상기 정의된 바의 치환체 군이다. 화학식 II에서, q는 바람직하게는 0, 1 또는 2, 더욱 바람직하게는 0 또는 1, 가장 바람직하게는 0이다. 바람직하게는 A기는 벤젠 고리의 파라 위치에 부착된다.

[0314] 화학식 II에서, 본 발명의 화합물의 하나의 특정 하위 군은 하기 화학식 III으로 표시된다:

화학식 III

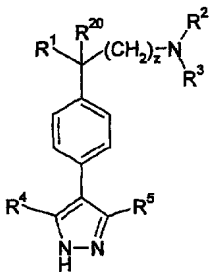


[0315]

[0316] 상기 화학식에서, A'는 A기의 잔기이고, R¹ 내지 R⁵는 상기 정의된 바와 같다.

[0317] 화학식 III에서, 화합물의 하나의 바람직한 군은 하기 화학식 IV로 표시된다:

화학식 IV

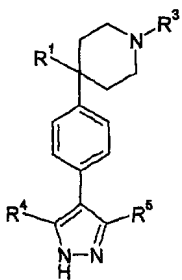


[0318]

[0319] 상기 화학식에서, z는 0, 1 또는 2이고, R²⁰은 수소, 메틸, 히드록시 및 불소 중에서 선택되며, R¹ 내지 R⁵는 상기 정의된 바와 같고, 단, z가 0인 경우, R²⁰은 히드록시 이외의 것이다.

[0320] 화학식 III 내의 화합물의 다른 군은 하기 화학식 V로 표시된다:

화학식 V



[0321]

[0322] 상기 화학식에서, R¹ 및 R³ 내지 R⁵는 상기 정의된 바와 같다.

[0323] 화학식 V에서, R³은 바람직하게는 수소 및 C₁₋₄ 히드رو카르빌, 예컨대 C₁₋₄ 알킬, 예컨대 메틸, 에틸 및 이소프로필 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는 R³은 수소이다.

- [0324] 화학식 II 내지 V 각각에서, R¹은 바람직하게는 본원에서 정의된 바의 임의로 치환된 페닐기이다.
- [0325] 본 발명의 화합물의 다른 하위 군에서, A는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 링커 기이며, 링커 기는 R¹과 NR²R³ 사이에 연장하는 5개 원자의 최대 사슬 길이와, E와 NR²R³ 사이에 연장하는 4개 원자의 최대 사슬 길이를 가지며, 여기서 링커 기 내 탄소 원자 중 하나는 산소 또는 질소 원자로 임의로 치환될 수 있으며; 여기서 링커 기 A의 탄소 원자는 불소 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 임의로 함유할 수 있으며, 단, 존재하는 경우, 히드록시기는 NR²R³기에 대하여 탄소 원자 a에 위치하지 않고;
- [0326] R⁵는 수소, C₁₋₅ 포화 히드رو카르빌, 시아노, CONH₂, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ 및 NHCONHR⁹ 중에서 선택된다.
- [0327] 불명확함을 피하기 위해, R¹기의 각각의 일반적이고 특정한 선호, 구체예 및 예는 R²기 및/또는 R³ 및/또는 R⁴ 및/또는 R⁵ 및/또는 R⁹의 각각의 일반적이고 특정한 선호, 구체예 및 예와 조합될 수 있으며, 모든 이러한 조합은 본원에 포함됨을 이해해야 한다.
- [0328] 화학식 I의 화합물을 구성하는 다양한 작용기 및 치환체는 통상적으로 화학식 I의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 더욱 일반적으로, 화합물의 분자량은 750 미만, 예컨대 700 미만, 또는 650 미만, 또는 600 미만, 또는 550 미만이다. 더욱 바람직하게는, 분자량은 525 미만, 예컨대 500 이하이다.
- [0329] 본 발명의 특정 화합물의 예를 하기에 예시하는데, 이는
- [0330] 2-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- [0331] 3-페닐-2-[3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피오니트릴;
- [0332] 2-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-2-페닐-에틸아민;
- [0333] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- [0334] 2-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-페닐-에틸아민;
- [0335] 3-페닐-2-[3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0336] 3-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0337] {3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0338] {3-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0339] {3-(3-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0340] 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드;
- [0341] 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0342] 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0343] 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0344] 4-(4-메톡시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0345] 4-(4-클로로-페닐)-1-메틸-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0346] 4-페닐-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0347] 4-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-페닐-피페리딘;
- [0348] 디메틸-{3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-3-피리딘-2-일-프로필}-아민;
- [0349] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민;
- [0350] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0351] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민(R);
- [0352] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민(S);

- [0353] 4-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-모르폴린;
- [0354] 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-2-피롤리딘-1-일-에틸]-페닐}-1H-피라졸;
- [0355] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-이소프로필-아민;
- [0356] 디메틸-{2-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
- [0357] {2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민;
- [0358] {2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0359] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민(R);
- [0360] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민(S);
- [0361] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드;
- [0362] 1-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-피페라진;
- [0363] 1-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-피페리딘;
- [0364] 4-{4-[2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-페닐}-1H-피라졸;
- [0365] 1-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- [0366] 2-(4-클로로-페닐)-N-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드;
- [0367] N-메틸-2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드;
- [0368] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0369] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-에틸-아민;
- [0370] 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-2-이미다졸-1-일-에틸]-페닐}-1H-피라졸;
- [0371] 메틸-{2-(4-페녹시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
- [0372] {2-(4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0373] 메틸-{2-[4-(피라진-2-일옥시)-페닐]-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
- [0374] 메틸-{2-페녹시-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민;
- [0375] 2-[(4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메톡시]-에틸아민;
- [0376] 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로필]-페닐}-1H-피라졸;
- [0377] 4-{4-[3-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페닐)-프로필]-페닐}-1H-피라졸;
- [0378] 메틸-{3-나프탈렌-2-일-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-아민;
- [0379] 디메틸-(4-{3-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-페닐)-아민;
- [0380] {3-(4-플루오로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0381] 4-{4-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-4-일]-페닐}-1H-피라졸-3-카르보니트릴;
- [0382] 3-(4-페녹시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0383] 1-[(4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸]-피페라진;
- [0384] 1-메틸-4-{페닐-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸}-[1,4]디아제판;
- [0385] {3-(3-클로로-페녹시)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0386] 메틸-{2-페닐-2-[6-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-에틸}-아민;
- [0387] 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-3-이미다졸-1-일-프로필]-페닐}-1H-피라졸;
- [0388] 4-[4-(3-이미다졸-1-일-1-페녹시-프로필)-페닐]-1H-피라졸;

- [0389] 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페놀;
- [0390] 1-((4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진;
- [0391] {2-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0392] {2-(3-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0393] 4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0394] 4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0395] 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드;
- [0396] 2-(4-{2-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-페녹시)-이소니코틴아미드;
- [0397] {2-(3-클로로-페녹시)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0398] 3-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-프로판-1-올;
- [0399] 2-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-에탄올;
- [0400] 3-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-프로판-1-올;
- [0401] 2-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-에탄올;
- [0402] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-시클로프로필메틸-아민;
- [0403] 메틸-[2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-2-(4-피리딘-3-일-페닐)-에틸]-아민;
- [0404] 4-{3-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-페놀;
- [0405] 3-(4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0406] 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0407] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-모르폴린;
- [0408] (4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페녹시)-아세트산;
- [0409] (4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페녹시)-아세트산, 메틸 에스테르;
- [0410] 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-벤조니트릴;
- [0411] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0412] 1-(4-클로로-페닐)-2-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올;
- [0413] 2-아미노-1-(4-클로로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올;
- [0414] 4-(3,4-디클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0415] 4-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0416] 4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0417] 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-벤조산;
- [0418] 4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,2,3,4,5,6-헥사히드로-[4,4']비피리디닐;
- [0419] 3-(3-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0420] 2-메틸아미노-1-(4-니트로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올;
- [0421] 2-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- [0422] 2-(4-클로로-페닐)-2-플루오로-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- [0423] 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[6-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-프로필아민;
- [0424] 2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;

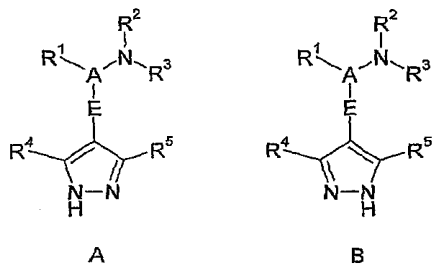
- [0425] 4-(2-클로로-3-플루오로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0426] 1-((3,4-디클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진;
- [0427] 2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민;
- [0428] {2-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민;
- [0429] 4-{4-[2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페녹시)-에틸]-페닐}-1H-피라졸;
- [0430] 3-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0431] {3-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0432] 1-((3,4-디클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진; 및
- [0433] C-(4-클로로-페닐)-C-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸아민;
- [0434] 및 이의 염, 용매화물, 호변이성체 및 N-옥시드 중에서 선택된다.
- [0435] 일구체예에서, 화학식 I의 화합물은
- [0436] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민(R);
- [0437] 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0438] 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0439] 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민;
- [0440] {3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민;
- [0441] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민; 및
- [0442] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민
- [0443] 으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0444] 화학식 I의 화합물의 추가의 하위 세트는
- [0445] 4-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘;
- [0446] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민(R 이성체);
- [0447] 및 이의 염, 용매화물, 호변이성체 및 N-옥시드로 구성된다.
- [0448] 염, 용매화물, 호변이성체, 이성체, N-옥시드, 에스테르, 프로드러그 및 동위원소
- [0449] 본 출원의 다른 모든 부분에서와 같이, 이 부분에서 문맥이 달리 지시하고 있지 않는 한, 화학식 I에 관한 것은 본 명세서에 정의된 바와 같이 화학식 Ia, Ib, II, III, IV 및 V, 그리고 이들의 다른 모든 하위 군, 바람직한 형태 및 예에 관한 것을 포함한다.
- [0450] 달리 특별하게 언급하지 않는 한, 또한 구체적인 화합물에 관한 것은 하기 논의되어 있는 바와 같이 예컨대 그 화합물의 이온, 염, 용매화물 및 보호 형태를 포함한다.
- [0451] 화학식 I의 많은 화합물은 염의 형태, 예컨대 산 부가 염으로 존재하거나, 또는 특정한 경우 유기 및 무기 염기의 염, 예컨대 카르복실레이트, 설포네이트 및 포스페이트 염으로 존재할 수 있다. 이러한 모든 염은 본 발명의 영역 내에 속하며, 화학식 I의 화합물에 관한 것은 화합물의 염 형태를 포함한다. 본 출원의 선행 부분들에서와 같이, 화학식 I에 관한 모든 것은, 문맥이 달리 지시하고 있지 않는 한, 또한 화학식 II 및 이것의 하위 군에 관한 것으로 취급해야 한다.
- [0452] 염의 형태는 문헌[*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기술된 방법에 따라 선택 및 제조할 수 있다. 예컨대, 산 부가 염은 소정의 염 형태가 불용성이거나 불량한 용해성인 유기 용매 중에 유리 염기를 용해시킨 후, 염이 용액으로부터 석출되도록 적당한 용매 중의 소정의 산을 첨가함으로써 제조할 수 있다.

- [0453] 산 부가 염은 광범위하게 다양한 산, 무기 산 및 유기 산 모두에 의해 형성시킬 수 있다. 산 부가 염의 예로는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산(예컨대, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠설포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포산, 캄포-설포산, (+)-(1S)-캄포-10-설포산, 카프르산(capric acid), 카프로산(caproic acid), 카프릴산(caprylic acid), 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설포산, 에탄설포산, 2-히드록시에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵탄산, D-글루콘산, 글루쿠론산(예컨대, D-글루쿠론산), 글루탐산(예컨대, L-글루탐산), α -옥소글루타르산, 글리콜산, hippuric acid(히푸르산), 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이젠티온산(isethionic acid), 락트산(예컨대, (+)-L-락트산 및 (±)-DL-락트산), 락토비온산(lactobionic acid), 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설포산, 나프탈렌설포산(예컨대, 나프탈렌-2-설포산), 나프탈렌-1,5-디설포산, 1-히드록시-2-나프토산(1-hydroxy-2-naphthoic acid), 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산(ototic acid), 옥살산, 팔미트산, 파모산(pamoic acid), 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바크산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 타닌산(tannic acid), (+)-L-타르타르산, 티오시안산, 톨루엔설포산(예컨대, *p*-톨루엔설포산), 운데실렌산 및 발레르산으로 이루어진 군 중에서 선택된 산 뿐만 아니라 아실화된 아미노산 및 양이온 교환 수지에 의해 형성된 염을 들 수 있다.
- [0454] 산 부가 염의 한가지 구체적인 균은 염산, 요오드화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이젠티온산, 푸마르산, 벤젠설포산, 톨루엔설포산, 메탄설포산, 에탄설포산, 나프탈렌설포산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산에 의해 형성된 염을 포함한다.
- [0455] 산 부가 염의 또다른 균은 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 시트르산, DL-락트산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, hippuric acid(히푸르산), 염산, 글루탐산, DL-말산, 메탄설포산, 세바크산, 스테아르산, 숙신산 및 타르타르산을 포함한다.
- [0456] 본 발명의 화합물은 염이 형성되는 산의 pKa에 좌우되어 모노-염, 또는 디-염으로서 존재할 수 있다. 강산에서, 염기성 피라졸 질소 뿐만 아니라 기 NR³ 내 질소 원자는 염 형성에 참여할 수 있다. 예컨대, 산이 약 3 미만의 pKa를 보유하는 경우(예컨대, 염산, 황산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 산), 본 발명의 화합물은 전형적으로 산 2 몰 당량을 지닌 염을 형성한다.
- [0457] 화합물이 음이온이거나, 또는 음이온일 수 있는 작용기(예컨대, -COOH는 -COO⁻일 수 있음)를 보유하는 경우, 적당한 양이온을 지닌 염을 형성시킬 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예로는 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na⁺ 및 K⁺, 알칼리 토금속 양이온, 예컨대 Ca²⁺ 및 Mg²⁺, 및 다른 양이온, 예컨대 Al³⁺를 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 적합한 유기 양이온의 예로는 암모늄 이온(즉, NH₄⁺) 및 치환된 암모늄 이온(예컨대, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺)을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예로는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민, 및 트로메타민 뿐만 아니라 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 유도된 것들이 있다. 통상적인 4급 암모늄 이온의 예로는 N(CH₃)₄⁺이 있다.
- [0458] 화학식 I의 화합물이 아민 작용부를 함유하는 경우, 그 화합물은 4급 암모늄 염, 예컨대 당업자에게 잘 알려진 방법에 따라 알킬화제와의 반응으로 4급 암모늄 염을 형성할 수 있다. 그러한 4급 암모늄 화합물은 화학식 I의 영역에 속한다.
- [0459] 또한, 아민 작용부를 함유하는 화학식 I의 화합물은 N-옥시드를 형성할 수도 있다. 또한, 본 명세서에서 아민 작용부를 함유하는 화학식 I의 화합물에 관한 것도 N-옥시드를 포함한다.
- [0460] 화합물이 몇 개의 아민 작용부를 함유하는 경우, 1개의 질소 원자 또는 1개보다 많은 갯수의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 구체적인 예로는 3급 아민의 N-옥시드 또는 질소 함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드가 있다.
- [0461] N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산(예컨대, 퍼옥시카르복실산)로 처리하여 형성시킬 수 있다. 예컨대, 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조할 수 있다. 보다 구체적으로, N-옥시드는 문헌[L. W. Deady, *Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514]에 기재된 절차에 의해 제조할 수 있으며, 그 절차에서는 아민 화합물과 *m*-클로로퍼옥시벤조산

(MCPBA)을, 예컨대 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 반응시킨다.

[0462] 화학식 I의 화합물은 다수의 상이한 기하 이성질체 형태 및 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 I의 화합물에 관한 것은 그러한 모든 형태를 포함한다. 불명료함을 피하기 위해서, 화합물이 몇 가지 기하 이성질체 또는 호변 이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고 단 하나의 형태가 구체적으로 설명 또는 제시되는 경우, 그럼에도 불구하고 다른 모든 형태는 화학식 I에 포함된다.

[0463] 예컨대, 화학식 I의 화합물에서, 피라졸 기는 하기 2가지 호변이성질체 형태 A 및 B 중 하나를 취할 수 있다.



[0464]

[0465] 단순화시키기 위해서, 화학식 I은 형태 A만을 예시하지만, 이 형태는 형태 A 및 형태 B를 모두 포함하는 것으로 취급해야 한다.

[0466] 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 키랄성 중심을 보유하고 2개 이상의 광학 이성질체의 형태로 존재할 수 있는 경우, 화학식 I의 화합물에 관한 것은, 문맥이 달리 지시하고 있지 않는 한, 이것의 모든 광학 이성질체 형태(예컨대, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체)를 개별 광학 이성질체로서 또는 2 이상의 광학 이성질체로 된 혼합물로서 포함한다.

[0467] 예컨대, 기 A는 하나 이상의 키랄성 중심을 포함할 수 있다. 따라서, E 및 R¹이 링커 기 A 상의 동일 탄소 원자에 모두 결합될 때, 상기 탄소 원자가 전형적으로 키랄성을 지니므로, 화학식 I의 화합물은 거울상 이성질체의 쌍(또는 1 이상의 키랄성 중심이 화합물 내에 존재하는 경우, 거울상 이성질체의 1 이상의 쌍)으로서 존재할 수 있다.

[0468] 광학 이성질체는 그 광학 활성도(즉, + 및 - 이성질체)에 의해 특성화 및 확인할 수 있거나, 또는 문헌[Cahn, Ingold and Prelog, *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114; 및 Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415]에 의해 밝혀진 "R 및 S" 명명법을 이용하는 절대 입체 화학의 측면에서 특성화할 수 있다.

[0469] 광학 이성질체는 키랄성 크로마토그래피(키랄성 지지체 상의 크로마토그래피)를 비롯한 다수의 기법으로 분리할 수 있으며, 그러한 기법은 해당 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0470] 키랄성 크로마토그래피에 대한 대안으로서, 광학 이성질체는 키랄성 산, 예컨대 (+)-타르타르산, (-)-피로글루탐산, (-)-디-톨루로일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산 및 (-)-감포설폰산을 지닌 부분입체 이성질체 염을 형성시키고, 이 부분입체 이성질체를 선택적 결정화(preferential crystallisation)에 의해 분리한 후, 그 염을 해리하여 유리 염기의 개별 거울상 이성질체를 생성함으로써 분리할 수 있다.

[0471] 화학식 I의 화합물이 2 이상의 광학 이성질체 형태로서 존재하는 경우, 거울상 이성질체의 쌍에서 하나의 거울상 이성질체는, 예컨대 생물학적 활성의 측면에서, 나머지 다른 하나의 거울상 이성질체보다 이점을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정한 환경에서, 거울상 이성질체 쌍 중 단 하나만을 또는 복수의 부분입체 이성질체 중 단 하나만을 요법제로서 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 1 이상의 키랄성 중심을 보유하는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 제공하고, 여기서 화학식 I의 화합물의 55% 이상(예컨대, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상)이 단일 광학 이성질체(예, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체)로서 존재할 수 있다. 하나의 일반적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 총량 중 99% 이상(또는 실질적으로 전부)가 단일 광학 이성질체(예컨대, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체)로서 존재할 수 있다.

[0472] 카르복실산기 또는 히드록실기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 카르복실산 에스테르 및 아실옥시 에스테르와 같은 에스테르는 또한 화학식 I에 포함된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I은 카르복실산기 또는 히드록실기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르를 본 발명의 영역내에서 포함한다. 본 발명의 또다른 실시

양태에서, 화학식 I은 카르복실산기 또는 히드록실기를 보유하는 화학식 I의 화합물의 에스테르를 본 발명의 영역 내에서 포함하지 않는다. 에스테르의 예로는 기 $-C(=O)OR$ 를 함유하는 화합물이 있고, 상기 식 중에서 R은 에스테르 치환체, 예컨대 C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헥테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다. 에스테르기의 구체적인 예로는 $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, 및 $-C(=O)OPh$ 를 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 아실옥시(역 에스테르(reverse ester))의 예는 $-OC(=O)R$ 에 의해 표시되며, 상기 식 중 R은 아실옥시 치환체, 예컨대, C_{1-7} 알킬기, C_{3-20} 헥테로시클릴기, 또는 C_{5-20} 아릴기, 바람직하게는 C_{1-7} 알킬기이다. 아실옥시기의 구체적인 예로는 $-OC(=O)CH_3$ (아세트옥시), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, 및 $-OC(=O)CH_2Ph$ 를 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0473] 또한, 화합물의 임의의 다형 형태(polymorphic form), 화합물의 용매화물(예컨대, 수화물), 화합물의 착물(예컨대, 시클로텍스트린을 지닌 포접 착물(inclusion complexe) 또는 클라스레이트(clathrate), 또는 금속을 지닌 착물), 및 화합물의 프로드러그도 화학식 I에 의해 포함된다. 프로드러그란 예컨대 생체내에서 화학식 I의 생물학적 활성 화합물로 전환되는 임의의 화합물을 의미한다.

[0474] 예컨대, 일부 프로드러그는 활성 화합물의 에스테르(예컨대, 생리학적으로 허용가능한 대사 반응성 에스테르)이다. 대사 동안, 에스테르기 ($-C(=O)OR$)는 분해되어 활성 약물을 생성한다. 그러한 에스테르는 예컨대 모체 화합물내 카르복실산기($-C(=O)OH$) 중 임의의 것을 에스테르화시킴으로써 형성시킬 수 있으며, 동시에 필요하다면, 모체 화합물내에 존재하는 임의의 다른 반응성기를 보호하고 필요한 경우 탈보호한다.

[0475] 그러한 대사 반응성(labile) 에스테르의 예로는 화학식 $-C(=O)OR$ 의 것들을 들 수 있으며, 상기 식 중 R은

[0476] C_{1-7} 알킬(예컨대, $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-sBu$, $-iBu$, $-tBu$);

[0477] C_{1-7} 아미노알킬(예컨대, 아미노에틸, 2-(N,N-디에틸아미노)에틸, 2-(4-모르폴리노)에틸); 및

[0478] 아실옥시- C_{1-7} 알킬(예컨대, 아실옥시메틸, 아실옥시에틸, 피발로일옥시메틸, 아세트옥시메틸, 1-아세트옥시에틸, 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르보닐옥시에틸, 1-(벤조일옥시)에틸, 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시에틸, 시클로헥실-카르보닐옥시메틸, 1-시클로헥실-카르보닐옥시에틸, 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시에틸, (4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸, 1-(4-테트라히드로피라닐옥시)-카르보닐옥시에틸, (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸 및 1-(4-테트라히드로피라닐)-카르보닐옥시에틸)

[0479] 이다.

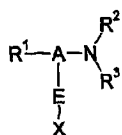
[0480] 또한, 일부 프로드러그는, 효소 활성화되어 활성 화합물을 산출하거나, 또는 추가 화학 반응시 활성 화합물을 생성하는 화합물(예컨대, 항원-유도된 효소 프로드러그 요법(ADEPT: antigen-directed enzyme pro-drug therapy), 유전자 유도된 효소 프로드러그 요법(GDEPT: gene-directed enzyme pro-drug therapy) 및 리간드 유도된 효소 프로드러그 요법(LIDEPT: ligand-directed enzyme pro-drug therapy)에서와 같은 화합물)을 산출할 수 있다. 예컨대, 프로드러그는 당 유도체 또는 다른 글리코사이드 컨쥬게이트일 수 있거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

[0481] **화학식 I의 화합물의 제조 방법**

[0482] 본 출원의 다른 모든 부분에서와 같이, 이 부분에서, 문맥이 달리 지시하고 있지 않는 한, 화학식 I에 관한 것은 본 명세서에 정의되어 있는 바와 같이 화학식 Ia, Ib, II, III, IV 및 V, 그리고 이들의 다른 모든 하위 군, 바람직한 것 및 예에 관한 것을 포함한다.

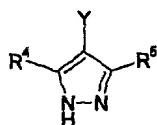
[0483] 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 X의 화합물과 하기 화학식 XI의 화합물 또는 이것의 N-보호된 유도체를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 X



[0484]

화학식 XI



[0485]

[0486]

상기 식 중, A, E, 및 R¹ 내지 R⁵는 전술하여 정의한 바와 같고, 기 X 및 Y 중 하나는 염소, 브롬 또는 요오드이거나, 또는 트리플루오로메탄설폰(트리플레이트)기이고, 기 X 및 Y 중 나머지 다른 하나는 케토네이트 잔기, 예컨대 보로네이트 에스테르 또는 보론산 잔기이다.

[0487]

그 반응은 팔라듐 촉매, 예컨대 비스(트리스-*t*-부틸포스핀)팔라듐 및 염기(예컨대, 탄산염, 예컨대 탄산칼륨)의 존재 하에 전형적인 스즈키 커플링 조건(Suzuki Coupling) 하에 수행할 수 있다. 반응은 수성 용매 시스템, 예컨대 수성 에탄올 중에서 수행할 수 있고, 반응 혼합물은 전형적으로, 예컨대 100°C 초과의 온도로 열 처리한다.

[0488]

스즈키 커플링 단계를 수반하는 예시적인 합성 경로는 하기 반응식 1에 도시되어있다. 그 반응식에 도시된 합성 경로에 있어 출발 물질은 할로 치환된 아릴- 또는 헤테로아릴-메틸 니트릴(XII)이고, 여기서 X는 염소, 브롬 또는 요오드 원자이거나, 또는 트리플레이트기이다. 그 니트릴(XII)은 수성 에탄올과 같은 수성 용매 시스템 중에서 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재 하에 알데히드 R¹CHO와 축합 반응시킨다. 이 반응은 실온에서 수행할 수 있다.

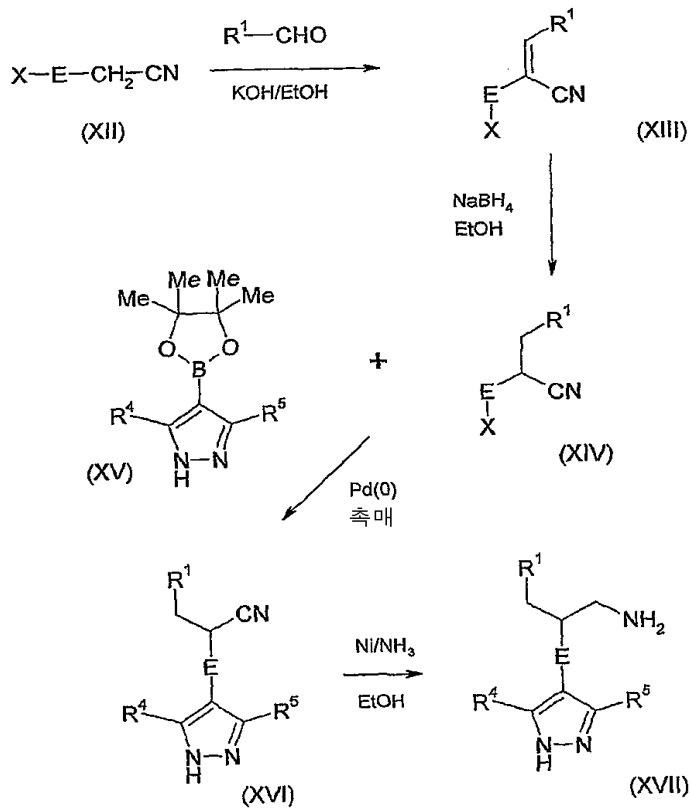
[0489]

이어서, 결과로 형성되는 치환된 아크릴로니트릴 유도체(XIII)는 니트릴기를 환원시키는 일 없이 알켄 이중 결합을 선택적으로 환원시키는 환원제로 처리한다. 수소화붕소, 예컨대 수소화붕소나트륨은 이러한 목적으로 사용하여 치환된 아세토니트릴 유도체(XIV)를 생성시킬 수 있다. 그 환원 반응은 전형적으로 용매, 에탄올 중에서 수행하고, 보통 가열, 약 65°C까지 가열하여 수행한다.

[0490]

이어서, 그 환원된 니트릴(XIV)을 상기 설명한 스즈키 커플링 조건 하에 피라졸 보로네이트 에스테르(XV)와 커플링시켜 A-NR²R³이 치환된 아세토니트릴기인 화학식 I의 화합물을 생성시킨다.

반응식 1



[0491]

[0492]

이어서, 그 치환된 아세토니트릴 화합물(XVI)은 적합한 환원제, 예컨대 에탄올 중의 라니(Raney) 니켈 및 암모니아로 처리하여 상응하는 아민(XVII)으로 환원시킬 수 있다.

[0493]

반응식 1에 도시된 합성 경로는 아릴 또는 헤테로아릴 기 E가 아미노기에 상대적인 기 A의 β 위치에 결합되어 있는 화학식 I의 아미노 화합물을 생성시킨다. R¹이 아미노기에 상대적인 β-위치에 결합되어 있는 화학식 I의 아미노 화합물을 생성시키기 위해서, 축합 반응 단계에서 2가지 출발 물질 상의 작용기는, X가 브롬, 염소, 요오드 또는 트리플레이트기인 화학식 X-E-CHO의 화합물을 화학식 R¹-CH₂-CN의 화합물과 축합 반응시켜 치환된 아크릴로니트릴 유도체를 생성시키고, 이어서 이것을 상응하는 아세토니트릴 유도체로 환원시킨 후, 피라졸 보로네이트(XV)와 커플링하여 시아노기를 아미노기로 환원시키기도록, 반전시킬 수 있다.

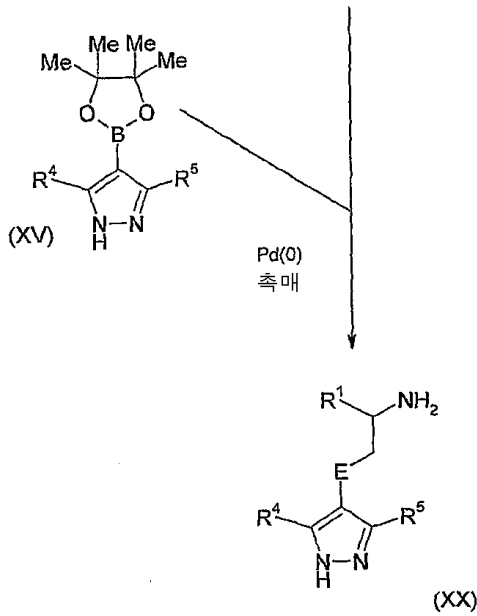
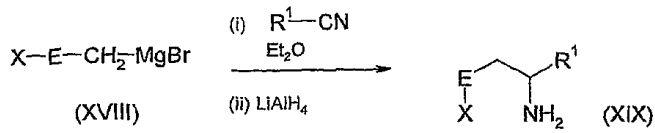
[0494]

R¹이 아미노기에 상대적인 α-위치에 결합되어 있는 화학식 I의 화합물은, 하기 반응식 2에 도시되어 있는 반응의 순서로 제조할 수 있다.

[0495]

반응식 2에서, 출발 물질은 할로-치환된 아릴- 또는 헤테로아릴-메틸 그리냐르(Grignard) 시약(XVIII, X=브롬 또는 염소임)이고, 이것은 무수 에테르, 예컨대 디에틸 에테르 중에서 니트릴 R¹-CN와 반응하여 중간체 이민(도시되어 있지 않음)을 생성시키고, 이어서 그 중간체 이민은 환원제, 예컨대 수소화알루미늄리튬에 의해 환원되어 아민(XIX)을 생성시킨다. 아민(XIX)은 상기 설명한 스즈키 커플링 조건 하에서 보로네이트 에스테르(XV)와 반응시켜 아민(XX)을 생성시킬 수 있다.

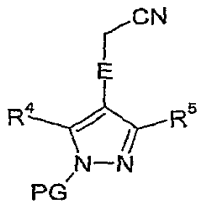
반응식 2



[0496]

[0497] 화학식 I의 화합물은 또한 하기 치환된 니트릴 화합물(XXI)로부터 제조할 수 있다.

화학식 XXI



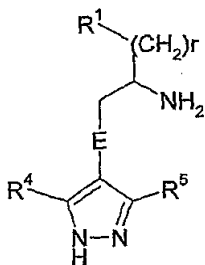
[0498]

[0499] 상기 식 중, RG는 보호기, 예컨대 테트라히드로피라닐기이다. 그 니트릴(XXI)은 화학식 $\text{R}^1\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-CHO}$ (식 중, r 은 0 또는 1임)의 알데히드와 축합 반응할 수 있고, 이어서 결과로 형성되는 치환된 아크릴로니트릴은 상기 반응식 1에서 설명된 것과 유사한 조건 하에서 상응하는 치환된 니트릴로 환원시킨다. 이어서, 보호기 PG는 적당한 방법에 의해 제거할 수 있다. 이어서, 그 니트릴 화합물은 상기 설명한 바와 같이 적합한 환원제를 사용하여 상응하는 아민으로 환원시킬 수 있다.

[0500]

니트릴 화합물(XXI)은 또한 그리냐르 반응 조건 하에 화학식 $\text{R}^1\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-MgBr}$ 의 그리냐르 시약과 반응시키고, 이어서 탈보호시켜 하기 화학식 XXII으로 나타내는 구조식을 보유하는 아미노 화합물을 생성시킬 수 있다.

화학식 XXII

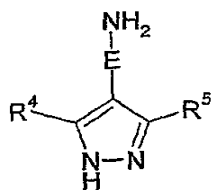


[0501]

[0502] 상기 요약된 제조 절차에 있어서, 아릴 또는 헤테로아릴 기 E의 피라졸에 대한 커플링은 할로-피라졸 또는 할로-아릴 또는 헤테로아릴 화합물과 보로네이트 에스테르 또는 보론산을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서 반응시킴으로써 달성한다. 본 발명의 화합물의 제조시 사용하기에 적합한 많은 보로네이트는, 상업적으로 이용가능하며, 예컨대 오스트레일리아 노벨 파크에 소재하는 보론 몰리클라 리미티드(Boron Molecular Limited) 또는 미국 샌디에고에 소재하는 콤비-블록스 인코포레이티드(Combi-Blocks Inc.)로부터 구입 가능하다. 보로네이트가 상업적으로 이용가능하는 것이 불가능한 경우, 보로네이트는 해당 기술 분야에 잘 알려진 방법, 예컨대 개관 논문[N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457]에 기술되어 있는 바와 같은 방법으로 제조할 수 있다. 따라서, 보로네이트는 상응하는 브롬-화합물과 알킬 리튬, 예컨대 부틸 리튬을 반응시킨 후, 보로네이트 에스테르와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 결과로 형성되는 보로네이트 에스테르 유도체는 필요한 경우 가수분해하여 상응하는 보론산을 생성시킬 수 있다.

[0503] 기 A가 기 E에 결합된 질소 원자를 함유하는 화학식 I의 화합물은 잘 알려진 합성 절차에 의해 하기 화학식 XXIII의 화합물 또는 이것의 보호된 형태로부터 제조할 수 있다. 하기 화학식 XXIII의 화합물은 화학식 XV의 화합물(반응식 1 참조)과 화학식 Br-E-NH₂의 화합물, 예컨대 4-브로모아닐린을 스즈키 커플링시킴으로써 얻을 수 있다.

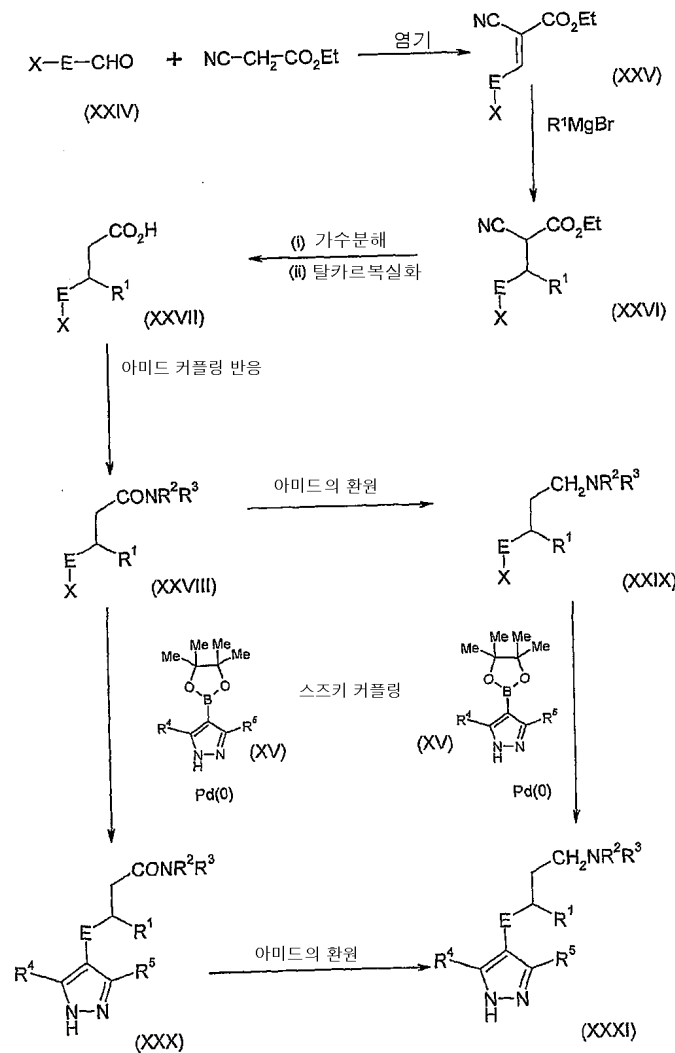
화학식 XXIII



[0504]

[0505] R¹ 및 E가 동일 탄소 원자에 결합되어 있는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 3에 도시되어 있는 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 3



[0506]

[0507]

삭제

[0508]

반응식 3에서, X가 브롬, 염소, 요오드 또는 트리플레이트기인 알데히드 화합물(XXIV)은 에틸 시아노아세테이트와 염기의 존재 하에 축합 반응시켜 시아노아크릴레이트 에스테르 중간체(XXV)를 생성시킨다. 이 축합 반응은 전형적으로 염기, 바람직하게는 비-수산화물, 예컨대 피페리딘의 존재 하에서 딘 스타크(Dean Stark) 조건 하에 가열함으로써 수행한다.

[0509]

이어서, 그 시아노아크릴레이트 중간체(XXV)는 마이클 첨가 반응으로 기 R¹을 아크릴레이트 부위의 탄소-탄소 이중 결합에 도입하는 데 적합한 그리냐르 시약 R¹MgBr와 반응시킨다. 이 그리냐르 반응은 극성의 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 저온, 예컨대 약 0°C에서 수행할 수 있다. 그리냐르 반응의 생성물은 시아노 프로피온산 에스테르(XXVI)이고, 이것은 가수분해 및 탈카르복실화로 처리하여 프로피온산 유도체(XXVII)를 생성시킨다. 이 가수분해 및 탈카르복실화 단계는 산성 매질, 예컨대 황산과 아세트산의 혼합물 중에서 가열함으로써 수행할 수 있다.

[0510]

그 프로피온산 유도체는(XXVII)는 아미드 결합을 형성시키는 데 적합한 조건 하에서 아민 HNR²R³과 반응시킴으로써 아미드(XXVIII)로 전환시킨다. 프로피온 산 유도체(XXVII)와 아민 HNR²R³ 간의 커플링 반응은 펩티드 결합부의 형성시 통상적으로 사용되는 종류의 시약의 존재 하에서 수행하는 것이 바람직하다. 그러한 시약의 예로는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(Sheehan *et al*, *J. Amer. Chem Soc.* 1955, 77, 1067), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드(본 명세서에서는 EDC 또는 EDAC이라고 칭함)(Sheehan *et al*, *J.*

Org. Chem., 1961, 26, 2525), 우로늄계 커플링 시약, 예컨대 *O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N, N, N', N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU) 및 포스포늄계 커플링제, 예컨대 1-벤조-트리아졸릴옥시트리스-(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)(Castro *et al*, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205)를 들 수 있다. 카르보다이미드계 커플링제는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt)(L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) 또는 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)(Konig *et al*, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034)과 조합하여 사용하는 것이 유리하다. 바람직한 커플링 시약은 HOAt 또는 HOBt와 조합한 EDC(EDAC) 및 DCC를 포함한다.

[0511] 그 커플링 반응은 전형적으로 비수성의 비양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디옥산, 디메틸설폭사이드, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 *N*-디메틸피롤리딘 중에서, 또는 수성 용매 중에서 임의로 하나 이상의 혼화성 공용매와 함께 수행한다. 이 반응은 실온에서 수행할 수 있거나, 또는 반응물이 보다 덜 한 반응성을 지니고 있는 경우(예컨대, 전자 부족한 아닐린이 전자 당김 기, 예컨대 설포아미드기를 보유하는 경우), 적당한 상승된 온도에서 수행할 수 있다. 반응은 비-간섭(non-interfering) 염기, 예컨대 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 *N,N*-디이소프로필에틸아민의 존재 하에 수행할 수 있다.

[0512] 아민 HNR^2R^3 이 암모니아인 경우, 아마이드 커플링 반응은 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI)을 사용하여 수행함으로써 암모니아의 첨가 전에 카르복실산을 활성화시킬 수 있다.

[0513] 대안으로는 카르복실산의 반응성 유도체, 예컨대 무수물 또는 산 염화물을 사용할 수 있다. 반응성 유도체, 예컨대 무수물에 의한 반응은 전형적으로 염기, 예컨대 피리딘의 존재 하에 실온에서 아민 및 무수물을 교반함으로써 달성한다.

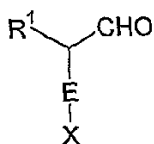
[0514] 아마이드(XXVIII)는 상기 설명한 바와 같은 스프링 커플링 조건 하에 보로네이트(XV)와 반응시킴으로써 (A가 NR^2R^3 기에 인접한 옥소 치환체를 보유하는 화학식 I의 화합물에 상응하는) 화학식 XXX의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이어서, 아마이드(XXX)는 염화알루미늄의 존재 하에 수소화물 환원제, 예컨대 수소화알루미늄리튬을 사용하여 환원시킴으로써 (A가 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -인 화학식 I의 화합물에 상응하는) 화학식 XXXI의 아민을 생성시킬 수 있다. 이 반응은 전형적으로 에테르 용매, 예컨대 디에틸 에테르 중에서 용매의 환류 온도까지 가열함으로써 수행한다.

[0515] 아마이드(XXXIII)를 보로네이트(XV)와 반응시키기 보다는 오히려, 그 아마이드는대신 수소화알루미늄리튬/염화알루미늄을 사용하여, 예컨대 에테르 용매 중에서 주위 온도에서 환원시킴으로써 아민(XXIX)을 생성시키고, 이어서 이것과 보로네이트(XV)를 상기 설명한 스프링 커플링 조건 하에서 반응시켜 아민(XXX)을 생성시킨다.

[0516] 한가지 소수의 메틸렌기를 함유하는 아민(XXIX)의 유사체를 얻기 위해서, 카르복실산(XXVII)은 표준 방법에 의해 아지드로 전환시키고, 알콜, 예컨대 벤질 알콜의 존재 하에 큐티어스(Curtius) 재배열로 처리하여 카르바메이트를 생성시킬 수 있다[문헌(*Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, by Jerry March, John Wiley & sons, 1992, pages 1091-1092)을 참조할 수 있다]. 그 벤질카르바메이트는 후속 스프링 커플링 단계 동안 아민에 대한 보호기로서 작용할 수 있고, 이어서 카르바메이트기내 벤질옥시카르보닐 부위는 커플링 단계 후 표준 방법에 의해 제거할 수 있다. 대안으로, 벤질카르바메이트기는 수소화물 환원제, 예컨대 수소화알루미늄리튬으로 처리하여 NR^2R^3 이 아미노기 대신 메틸아미노기인 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0517] 부위 X가 염소, 브롬 또는 요오드이고 A가 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -인 화학식 X의 중간체 화합물은 하기 화학식 XXXII의 알데히드 화합물과 화학식 HNR^2R^3 의 아민을 표준 환원성 아미노화 조건 하에, 예컨대 알콜 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중에서 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재 하에 환원성 아미노화 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 XXXII

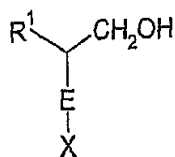


[0518]

[0519] 그 알데히드 화합물(XXXII)은, 예컨대 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난을 사용하여 하기 상응하는 알콜

(XXXIII)을 산화 반응시킴으로써 얻을 수 있다[문헌(Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Soc.*, 1983, 48, 4155 and *Organic Syntheses*, Vol. 77, 141)을 참조할 수 있다].

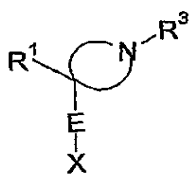
화학식 XXXIII



[0520]

[0521] A, N 및 R²가 함께 시클릭 기를 형성하는 화학식 I의 화합물은, 화학식 XV의 보로네이트 화합물과 하기 화학식 XXXIV의 시클릭 중간체 또는 이것의 N-보호된 유도체를 스즈키 커플링 반응시킴으로써 형성시킬 수 있다.

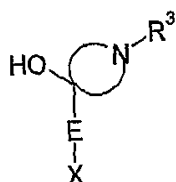
화학식 XXXIV



[0522]

[0523] R¹이 아릴기, 예컨대 임의로 치환된 페닐기인 화학식 XXXIV의 시클릭 중간체는 아릴 화합물 R¹-H와 하기 화학식 XXXV의 화합물을 프리델 크래프트(Friedel Crafts) 알킬화 반응에 의해 형성시킬 수 있다.

화학식 XXXV

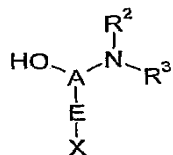


[0524]

[0525] 그 알킬화는 전형적으로 루이스산, 예컨대 염화알루미늄의 존재 하에 감소된 온도, 예컨대 5 °C 미만의 온도에서 수행한다.

[0526] 그 프리델-크라츠 반응은 화학식 X의 일련의 중간체의 제조에 대한 일반적인 적용성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 화학식 X의 화합물을 제조하는 일반 방법에서, 하기 화학식 LXX의 화합물은 프리델 크래프트 알킬화 조건 하에, 예컨대 알루미늄 할라이드(예컨대, AlCl₃)의 존재 하에 화학식 R¹-H의 화합물과 반응시킨다.

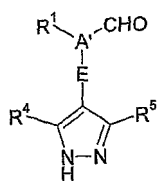
화학식 LXX



[0527]

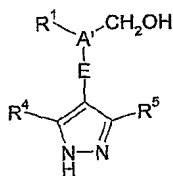
[0528] 부위 NR²R³이 부위 A의 CH₂ 기에 결합되어 있는 화학식 I의 화합물의 제조하기 위한 추가 방법에서, 화학식 XXXVI의 알데히드는 상기 설명한 바와 같은 환원성 아미노화 조건 하에 화학식 HNR²R³의 아민과 커플링시킬 수 있다. 하기 화학식 XXXVI 및 화학식 XXXVII에서, A'는 기 A의 잔기, - 즉 부위 A'이고 CH₂와 함께 기 A를 형성한다. 알데히드(XXXVII)는, 예컨대 테스-마틴 페리오디난을 사용하여 상응하는 알콜을 산화시킴으로써 형성시킬 수 있다.

화학식 XXXVI



[0529]

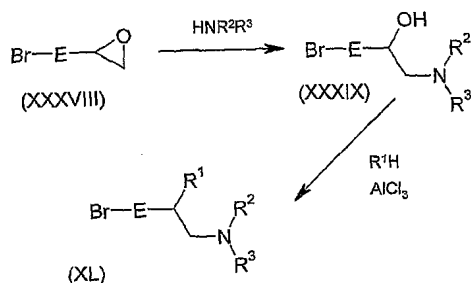
화학식 XXXVII



[0530]

[0531] 화학식 XXXIV의 중간체 합성을 위한 상기 설명한 바와 같은 유형의 프리델-크라츠 절차는 또한 X가 브롬인 화학식 X의 중간체를 제조하는 데 이용할 수 있다. 그러한 절차는 하기 반응식 4에 도시되어 있다.

반응식 4



[0532]

[0533] 반응식 4에 도시된 합성 경로에 있어 출발 물질은 상업적으로 이용가능하거나, 또는 해당 기술 분야에 잘 알려진 방법, 예컨대 알데히드 Br-E-CHO와 트리메틸실포늄 요오다이드와의 반응에 의해 제조될 수 있는 에폭사이드(XXXVIII)이다. 이 에폭사이드(XXXVIII)는 에폭사이드와의 개환 반응에 적합한 조건 하에 아민 HNR²R³과 반응시켜 화학식 XXXIX의 화합물을 생성시킨다. 그 고리 개환 반응은 극성 용매, 예컨대 에탄올 중에서 실온으로 수행하고, 임의로 온화하게 가열하면서, 전형적으로 다량의 아민을 사용하여 수행할 수 있다.

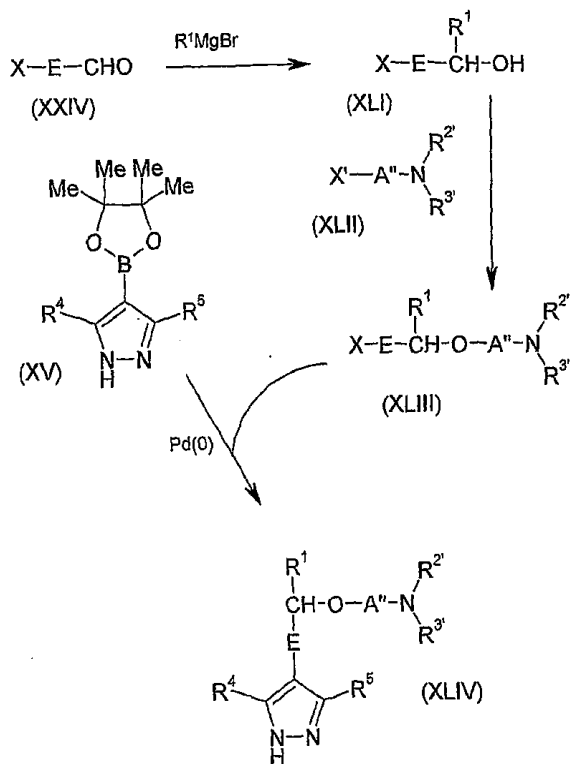
[0534] 이어서, 아민(XXXIX)은 프리델 크래프트 알킬화에 참여할 수 있는 아릴 화합물 R¹H, 전형적으로 페닐 화합물과 반응시킨다[예컨대, 문헌(*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, pages 534-542)을 참조할 수 있다]. 이어서, 화학식 XXXIX의 아민은 전형적으로 약 실온에서 염화알루미늄 촉매의 존재 하에 아릴 화합물 R¹H와 반응시킨다. 메톡시벤젠(예컨대, 아니솔) 또는 할로벤젠, 예컨대 클로로벤젠의 경우에서와 같이, 아릴 화합물 R¹H가 액체인 경우, 아릴 화합물은 용매로서 작용할 수 있다. 그러지 않을 경우, 보다 덜한 반응성을 지닌 용매, 예컨대 니트로벤젠을 사용할 수 있다. 화합물 R¹H와 아민(XXXIX)의 프리델 크래프트 알킬화는 X가 브롬이고 A가 CHCH₂인 화학식 X의 화합물에 상응하는 화학식 XL의 화합물을 생성시킨다.

[0535] 반응식 4에서 히드록시 중간체(XXXIX)는 기 R¹에 인접한 탄소 원자 A의 탄소 원자가 산소 원자에 의해 치환되어 있는 화학식 X의 화합물을 제조하는 데 사용할 수 있다. 이어서, 화학식 XXXIX의 화합물 또는 이것의 N-보호된 유도체(R² 및 R³이 수소인 경우)는 미즈노부(Mitsunobu) 알킬화 조건 하에, 예컨대 디에틸 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀의 존재 하에 화학식 R¹-OH의 페놀계 화합물과 반응시킬 수 있다. 이 반응은 전형적으로 극성의 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 적당한 온도, 예컨대 주위 온도에서 수행한다.

[0536] 히드록시-중간체(XXXIX)는 상응하는 플루오로-화합물의 제조에 추가 이용한다. 따라서, 히드록실기는 피리딘:플루오르화수소 착물((Olah's 시약)과 반응시킴으로써 불소에 의해 치환시킬 수 있다. 이어서, 그 플루오르화 중간체는 스즈키 커플링 반응으로 처리하여 플루오르화된 탄화수소 기 A를 지닌 화학식 I의 화합물을 생성시킬 수 있다. 화학식 I의 플루오르화 화합물은 대안으로 먼저 히드록시 중간체(XXXIX) 또는 이것의 보호된 형태와 피라졸 보론산 또는 보로네이트를 스즈키 조건 하에 커플링시킨 후, 결과로 형성되는 화학식 I의 화합물내 히드록실기를 피리딘:플루오르화수소 착물에 의해 불소로 치환시킴으로써 제조할 수 있다.

[0537] 부위 $\begin{matrix} R^1-A-N \\ | \\ E \end{matrix} \begin{matrix} R^2 \\ | \\ R^3 \end{matrix}$ 가 $\begin{matrix} R^1-CH-O-A''-N \\ | \\ E \end{matrix} \begin{matrix} R^2 \\ | \\ R^3 \end{matrix}$ (여기서, A''는 기 A의 탄화수소 잔기임)인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 5에 도시된 반응 순서에 의해 제조할 수 있다.

반응식 5



[0538]

[0539] 반응식 5에 도시되어 있는 바와 같이, 알데히드(XXIV)는 표준 그리냐르 조건 하에 그리냐르 시약 R¹MgBr과 반응시켜 2차 알콜(XLI)을 생성시킨다. 이어서, 그 제2차 알콜은 R² 및 R³이 기 R² 및 R³ 또는 아민 보호기를 나타내고 A''가 기 A의 잔기이며 X'가 히드록시기 또는 이탈기를 나타내는 화학식 XLII의 화합물과 반응시킬 수 있다.

[0540] 아민 보호기는, 예컨대 프탈로일기일 수 있으며, 이 경우 NR²R³이 프탈리미도기이다.

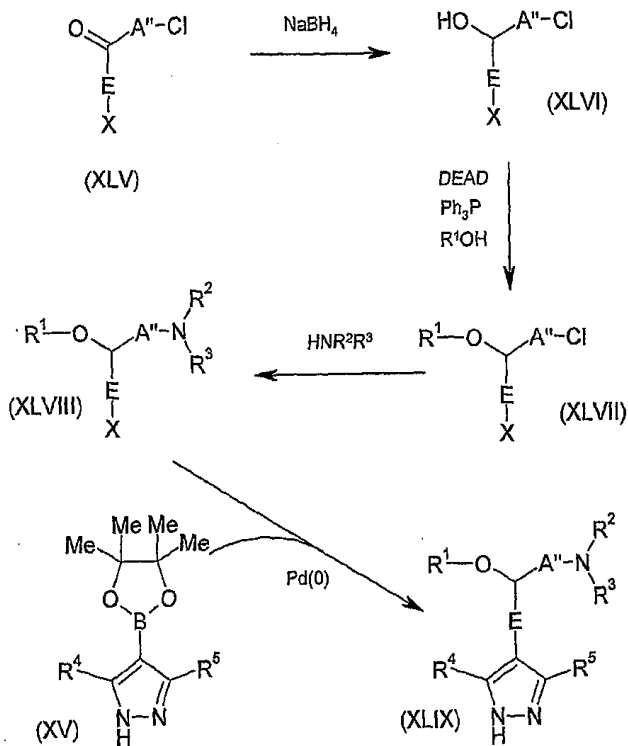
[0541] X'가 히드록시기인 경우, 화합물(XLI)과 화합물(XLII) 간의 반응은 톨루엔 설펜산 촉매화 축합 반응의 형태를 취할 수 있다. 대안으로, X'가 이탈기, 예컨대 할로젠인 경우, 알콜(XLI)은 먼저 강염기, 예컨대 수소화나트륨으로 처리하여 알콜레이트를 형성시킨 후, 화합물(XLII)과 반응시킬 수 있다.

[0542] 이어서, 결과로 형성되는 화학식 XLIII의 화합물은 상기 설명한 유형의 전형적인 스즈키 커플링 조건 하에서 피라졸 보로네이트 시약(XV)을 사용하여 스즈키 커플링 반응으로 처리함으로써 화학식 XLIV의 화합물을 생성시킨다. 이어서, 보호기는 보호된 아민 기 NR²R³로부터 제거하여 화학식 I의 화합물을 생성시킬 수 있다.

[0543]

부위 $\begin{matrix} R^1-A-N \\ | \quad | \\ E \quad R^2 \\ \quad \quad | \\ \quad \quad R^3 \end{matrix}$ 가 기 $\begin{matrix} R^1-O-CH-A''-N \\ | \quad \quad | \\ E \quad \quad R^2 \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad R^3 \end{matrix}$ (여기서, A''가 기 A의 탄화수소 잔기임)인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 6에 도시된 반응 순서로 제조할 수 있다.

반응식 6



[0544]

[0545]

반응식 6에서 출발 물질은 문헌상 방법[예컨대, 문헌(*J. Med. Chem.*, 2004, 47, 3924-3926)에 기술된 방법] 또는 이것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있는 클로로아실 화합물(XLV)이다. 화합물(XLV)은 극성 용매, 예컨대 물/테트라히드로푸란 중에서 수소화물 환원제, 예컨대 수소화붕소나트륨과 환원 반응시킴으로써 제2차 알콜(XLVI)로 전환시킨다.

[0546]

이어서, 그 제2차 알콜(XLVI)은, 상기 설명한 바와 같이, 미즈노부 알킬화 조건 하에, 예컨대 디에틸 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀의 존재 하에, 화학식 R¹-OH의 페놀계 화합물과 반응시켜 아릴 에테르 화합물(XLVII)을 생성시킬 수 있다.

[0547]

이어서, 그 아릴 에테르 화합물(XLVII) 내의 염소 원자는 아민 HNR²R³와의 반응에 의해 치환되어 화학식 XLVIII의 화합물을 생성한다. 이 친핵성 치환 반응은 아민을 아릴 에테르와 함께 극성 용매, 예컨대 알콜 중에서 상승된 온도, 예컨대 약 100°C에서 가열함으로써 수행할 수 있다. 이 가열 공정은 마이크로파 가열기를 사용하여 달성할 수 있다. 이어서, 결과로 형성된 아민(XLVIII)은 상기 설명한 바와 같이 화학식 XV의 보로네이트를 사용하고 스즈키 커플링 조건으로 처리하여 화합물(XLIX)을 생성시킬 수 있다.

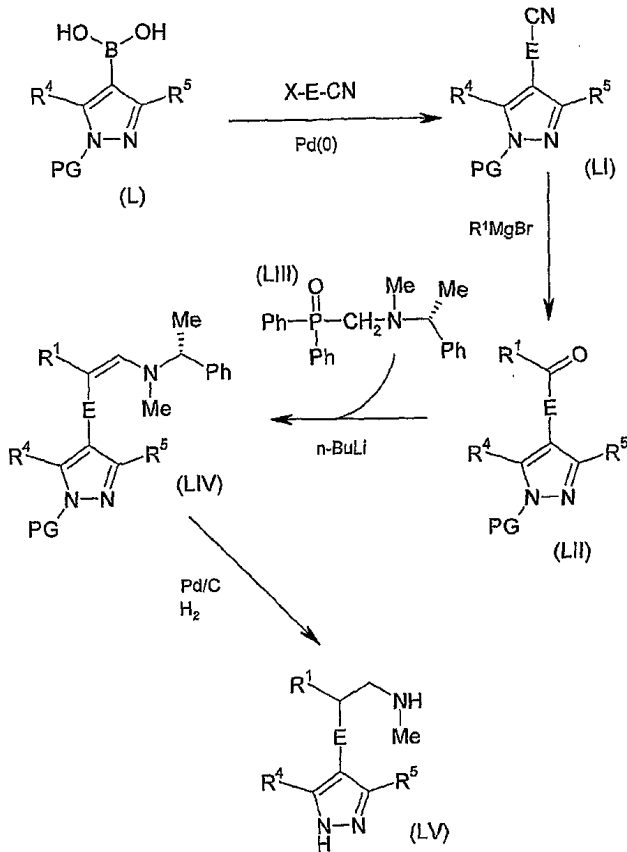
[0548]

반응식 6에 도시된 반응 순서에 대한 변형에 있어서, 제2차 알콜(XLVI)은, 미즈노부 에테르 형성 반응으로 기 R¹을 도입시키기 전에 아민 HNR²R³을 사용하여 친핵성 치환 반응으로 처리할 수 있다.

[0549]

E 및 R¹이 기 A 내의 동일 탄소 원자에 결합되어 있는 화학식 I의 화합물에 대한 또다른 경로는 하기 반응식 7에 도시되어 있다.

반응식 7



[0550]

[0551]

반응식 7에서, N-보호된 피라졸릴 보론산(L)은 스즈키 커플링 조건 하에 시아노 화합물 X-E-CN(여기서, X는 전형적으로 할로젠, 예컨대 브롬 또는 염소임)과 반응시킨다. 피라졸 고리의 1번 위치에 있는 보호기 PG는, 예컨대 트리페닐메틸(트리틸)기일 수 있다. 그 보론산(L)은 EP 1382603에 기술된 방법 또는 이것과 유사한 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0552]

이어서, 결과로 형성되는 니트릴(LI)은 그리냐르 시약 R¹-MgBr과 반응시켜 기 R¹을 도입시키고 케톤(LII)을 형성시킬 수 있다. 이 케톤(LII)은 강염기, 예컨대 알킬리튬, 특히 부틸리튬의 존재 하에 디페닐포스포노일메틸아민(LIII)과 반응시킴으로써 엔아민(LIV)로 전환시킨다.

[0553]

이어서, 그 엔아민(LIV)은 활성탄 촉매 상의 팔라듐 위에서 수소화 반응으로 처리하여 엔아민의 이중 결합을 환원시키고 1-페닐기를 제거한다. 보호기 PG가 트리틸기인 경우, 수소화는 또한 트리틸를 제거함으로써 화학식 LV의 화합물을 생성시킨다.

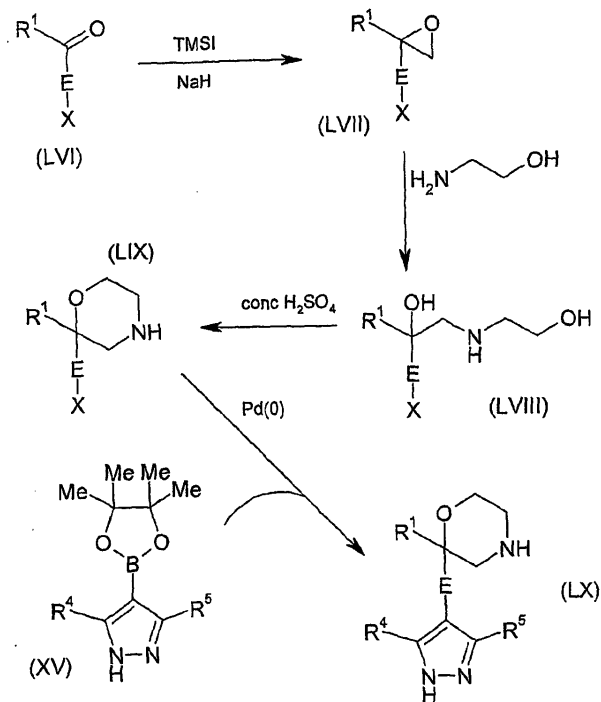
[0554]

대안으로, 엔아민(LIV)은 수소화물 환원제를 사용하여 문헌(*Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 1309-1316)에 기술된 조건 하에 환원 반응시키고 키랄성 분리로 처리할 수 있다. 이어서, 보호기 2-펜에틸기 및 보호기 PG를 제거하여 화학식 LV의 화합물의 광학 활성 형태를 생성시킨다.

[0555]

A 및 R²가 결합하여 산소 원자 함유 고리를 형성하는 화학식 X의 중간체는 하기 반응식 8에 예시된 일반적인 방법으로 제조할 수 있다.

반응식 8



[0556]

[0557]

반응식 8에서, 케톤(LVI)은 트리메틸설포늄 요오다이드와 반응시켜 에폭사이드(LVII)를 형성시킨다. 이 반응은 전형적으로 극성 용매, 예컨대 디메틸설포사이드 중에서 수소화물 염기의 존재 하에 수행한다.

[0558]

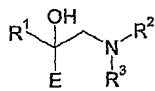
에폭사이드(LVII)는 비-간접 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 극성 용매, 예컨대 알콜(예컨대, 이소프로판올) 중에서, 보통 동시에 온화한 가열(예컨대, 약 50°C까지의 가열)을 하면서 에탄올아민과의 개환 반응으로 처리한다. 이어서, 결과로 형성되는 제2차 알콜은 용매, 예컨대 에탄올성 디클로로메탄 중에서 진한 황산으로 처리하여 고리화함으로써 모르폴린 고리를 형성시킨다.

[0559]

이어서, 그 모르폴린 중간체(LIX)는 스즈키 커플링 반응 조건 하에 보로네이트(XV)와 반응시켜 화학식 LX의 화합물을 생성시킬 수 있는데, 이것은 A-NR²R³이 모르폴린기를 형성하는 화학식 I의 화합물에 상응한다.

[0560]

에폭사이드(LVII)와 에탄올아민과의 반응 대신에, 상기 에폭사이드는 대신 모노알킬아민 또는 디알킬아민과



반응시킴으로써 부위 를 함유하는 화합물에 대한 합성 경로를 제공할 수 있다.

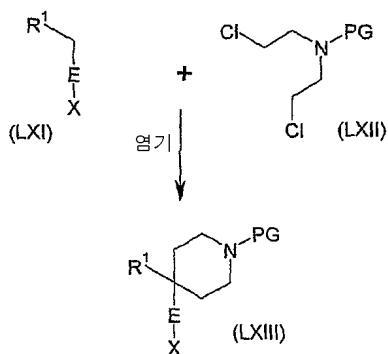
[0561]

R² 및 R³이 모두 수소인 화합물은 에폭사이드(LVII)와 칼륨 프탈이미드를 극성 용매, 예컨대 DMSO 중에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 스즈키 커플링 단계 동안, 프탈이미드기는 부분 가수분해를 수행하여 상응하는 프탈람산을 생성시킬 수 있고, 상기 프탈람산은 히드라진을 사용하여 분해함으로써 아미노기 NH₂를 생성시킬 수 있다. 대안으로, 그 프탈람산은 표준 amid 형성 시약을 사용하여 프탈이미드로 재고리화할 수 있고, 이어서 프탈로일기는 히드라진을 사용하여 제거함으로써 아민을 생성시킬 수 있다.

[0562]

A 및 NR²R³이 조합하여 시클릭 기를 형성하는 화학식 I에 대한 추가 합성 경로는 하기 반응식 9에 예시되어 있다.

반응식 9



[0563]

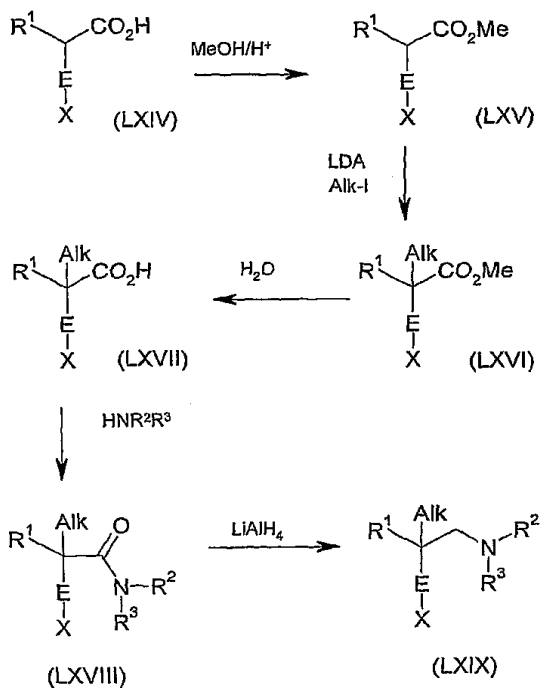
[0564]

반응식 9에서, 출발 물질(LXI)은 전형적으로 아릴/헤테로아릴 기 중 하나 또는 둘다가 E와 R¹ 사이의 메틸렌 기 상에 형성되는 음이온의 형성을 안정화시킬 수 있거나 또는 용이하게 할 수 있는 디-아릴/헤테로아릴 메탄이다. 예컨대, R¹은 피리딘기일 수 있는 것이 유리하다. 그 출발 물질(LXI)은 비-간접 강염기, 예컨대 나트륨 헥사메틸디실라지드의 존재 하에 극성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 감소된 온도(예컨대, 약 0°C)에서 N-보호된 비스-2-클로로에틸아민(LXII)과 반응시켜 N-보호된 시클릭 중간체(LXIII)를 생성시킨다. 보호기는 임의의 표준 아민-보호기, 예컨대 Boc 기일 수 있다. 고리화를 수행한 후, 중간체(LXIII)는 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 XV의 보로네이트에 커플링시킨 후, 탈보호시켜 화학식 I의 화합물을 생성시킨다.

[0565]

부위 $\begin{matrix} R^1 & & R^2 \\ & \diagdown & / \\ & A & N \\ & | & | \\ E & & R^3 \end{matrix}$ 가 $\begin{matrix} & Alk & & R^2 \\ & | & & / \\ R^1 & -C- & CH_2- & N \\ & | & & | \\ E & & & R^3 \end{matrix}$ (여기서, "Alk"는 작은 알킬기, 예컨대 메틸 또는 에틸임)인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 10에 예시된 합성 경로에 의해 형성시킬 수 있다.

반응식 10



[0566]

[0567]

반응식 10에서, 화학식 LXIV의 카르복실산은 산 촉매, 예컨대 염산의 존재 하에 메탄올로 처리함으로써 에스테르화시킨다. 이어서, 그 에스테르(LXV)는 강염기, 예컨대 리튬 디소프로필아미드(LDA) 및 알킬 요오다이드, 예컨대 메틸 요오다이드와 감소된 온도(예컨대, 0°C 내지 -78°C)에서 반응시킨다. 이어서, 분지형 에스테르(LXVI)는 가수분해 처리하여 산(LXVII)을 형성시키고, 아민 HNR²R³과 상기 설명한 유형의 표준 아미드 형성 조건 하에 커플링시킨다. 이어서, 아미드(LXVIII)는 수소화알루미늄리튬을 사용하여 환원시킴으로써 아민(LXIX)을 생성시키고, 이어서 아민(LXIX)은 스즈키 커플링 조건 하에 피라졸 보로네이트 또는 보론산과 반응

시켜 화학식 I의 화합물을 생성시킨다.

- [0568] 일단 형성된 후, 화학식 I의 많은 화합물은 표준 작용기 상호전환을 이용하여 화학식 I의 다른 화합물로 전환시킬 수 있다. 예컨대, NR^2R^3 이 니트릴기의 부분을 형성하는 화학식 I의 화합물은 상응하는 아민으로 환원시킬 수 있다. NR^2R^3 이 NH_2 기인 화합물은 환원성 알킬화에 의해 상응하는 알킬아민으로 전환시킬 수 있거나, 또는 시클릭 기로 전환시킬 수 있다. R^1 이 할로젠 원자, 예컨대 염소 또는 브롬을 함유하는 화합물은 스즈키 커플링 반응에 의해 R^1 기 내로 아릴 또는 헤테로아릴 기 치환체를 도입시키는 데 사용할 수 있다. 화학식 I의 한 화합물에서 화학식 I의 또다른 화합물로의 상호전환의 추가 예들은 하기 실시예에서 찾아 볼 수 있다. 작용기 상호전환 및 그러한 전환을 수행하기 위한 시약 및 조건의 추가 예들은, 예컨대 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2), 및 *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8)]에서 찾아 볼 수 있다.
- [0569] 상기 설명한 많은 반응에서는, 분자 상의 바람직하지 못한 위치에서 반응이 일어나는 것을 방지하기 위해서 하나 이상의 기를 보호하는 것이 반드시 필요할 수 있다. 보호기의 예들, 및 작용기를 보호하는 방법 및 작용기를 탈보호하는 방법의 예들은 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]에서 찾아 볼 수 있다.
- [0570] 히드록시기는, 예컨대 에테르(-OR) 또는 에스테르(-OC(=O)R)로서, 예컨대 t-부틸 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸), 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르(-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호할 수 있다. 알데히드 또는 케톤 기는, 예컨대 아세탈(R-CH(OR)₂) 또는 케탈(R₂C(OR)₂)로서 각각 보호할 수 있으며, 여기서 카르보닐기(>C=O)는 예컨대 1차 알콜과의 반응에 의해 디에테르(>C(OR)₂)로 전환시킨다. 그 알데히드 또는 케톤 기는 산의 존재 하에서 다량의 물을 사용하여 가수분해함으로써 용이하게 재생시킨다. 아민기는, 예컨대 아마이드(-NRCO-R) 또는 우레탄(-NRCO-OR)으로서, 예컨대 메틸 아마이드(-NHCO-CH₃), 벤질옥시 아마이드(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz), t-부톡시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc), 2-바이페닐-2-프로폭시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), 9-플루오레닐메톡시 아마이드(-NH-Fmoc), 6-니트로버라트릴옥시 아마이드(-NH-Nvoc), 2-트리메틸실릴에틸옥시 아마이드 (-NH-Teoc), 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아마이드(-NH-Troc), 알릴옥시 아마이드(-NH-Alloc), 또는 2-(페닐설포닐)에틸옥시 아마이드(-NH-Psec)로서 보호할 수 있다. 아민, 예컨대 시클릭 아민 및 헤테로시클릭 N-H 기의 경우 다른 보호기는 톨루엔설포닐(토실) 및 메탄설포닐(메실) 기, 그리고 벤질 기, 예컨대 *para*-메톡시벤질(PMB) 기를 포함한다. 카르복실산기는 에스테르로서, 예컨대 C₁₋₇ 알킬 에스테르(예컨대, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르), C₁₋₇ 할로알킬 에스테르(예컨대, a C₁₋₇ 트리할로알킬 에스테르), 트리C₁₋₇ 알킬실릴-C₁₋₇알킬 에스테르, 또는 C₅₋₂₀ 아릴-C₁₋₇ 알킬 에스테르(예컨대, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르)로서 보호할 수 있거나; 또는 아마이드로서, 예컨대 메틸 아마이드로서 보호할 수 있다. 티올기는, 예컨대 티오에테르(-SR)로서, 예컨대 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호할 수 있다.
- [0571] 화학식 I의 화합물 또는 이것의 전구체에서 피라졸기의 1(H) 위치는 다양한 기에 의해 보호할 수 있으며, 보호기는 그 기가 노출되는 반응 조건의 성질에 따라 선택한다. 피라졸 N-H의 경우 보호기의 예로는 테트라히드로피라닐, 벤질 및 4-메틸벤질 기를 들 수 있다.
- [0572] 상기 설명한 수 많은 화학 중간체는 신규한데, 이러한 신규 중간체는 본 발명의 추가 양태를 구성한다.
- [0573] **약학 제제**
- [0574] 활성 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하긴 하지만, 본 발명의 하나 이상의 활성 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 부형제, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 활택제 또는 해당 기술 분야의 당업자에 잘 알려진 다른 물질 및 임의로 다른 요법적 또는 예방적 제제와 함께 포함하는 약학 조성물(예컨대, 제제)로서 상기 활성 화합물을 제공하는 것이 바람직하다.
- [0575] 따라서, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 약학 조성물, 및 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 활성 화합물을 본 명세서에 정의한 바와 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 완충제, 보조제, 안정화

제 또는 기타 물질과 함께 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법을 추가 제공한다.

- [0576] 본 명세서에 사용되고 있는 바와 같이 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증을 야기하는 일 없이 합당한 이익/위험 비율로 균형 조절되어 있고, 환자(예컨대, 인간)의 조직과 접촉 사용하기에 적합한 것인, 안전한 의학적 판단의 영역 내에 속하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형(dosage form)을 의미한다. 각각의 담체, 부형제 등은 또한 제제의 다른 성분들과 상용성이 있다는 의미에서 "허용가능한" 것이어야 한다.
- [0577] 따라서, 추가 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 정의되어 있는 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 하위 군을 약학 조성물의 형태로 제공한다.
- [0578] 그 약학 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 눈, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태로 존재할 수 있다. 조성물이 비경구 투여용으로 설계된 경우, 조성물은 정맥내, 근육내, 복강내, 설하 투여용으로 제제화할 수 있거나, 또는 주사, 주입 또는 다른 전달 수단으로 표적 기관 또는 조직 내로 직접 전달용으로 제제화할 수 있다.
- [0579] 비경구 투여에 적용되는 약학 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제가 의도한 투여 대상자의 혈액과 등장성을 갖도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균된 주사 용액, 및 현탁화제 및 점증제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균된 현탁액을 포함한다. 그 제제는 일회-용량 또는 다회-용량 용기, 예컨대 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 제공할 수 있고, 사용하기 직전에 주사액에 멸균된 액체 담체, 예컨대 물을 첨가하는 것만을 필요로 하는 동결-건조된(동결건조된) 조건으로 저장할 수 있다.
- [0580] 즉각적인 주사 용액 및 현탁액은 멸균된 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.
- [0581] 본 발명의 바람직한 한 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내(i.v.) 투여, 예컨대 주사 또는 주입에 의한 정맥내 투여에 적합한 형태로 존재한다.
- [0582] 바람직한 또다른 실시양태에서, 약학 조성물은 피하(s.c.) 투여에 적합한 형태로 존재한다.
- [0583] 경구 투여에 적합한 약학 제형은 정제, 캡슐, 카플릿, 환제, 로젠지, 시럽, 용액, 산제, 과립제, 엘릭시르, 현탁액, 설하 정제, 와퍼 또는 패치 및 볼(buccal)용 패치를 포함한다.
- [0584] 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학 조성물은 공지된 기법, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA]에 기술된 기법에 따라 제제화할 수 있다.
- [0585] 따라서, 정제 조성물은 활성 화합물의 단위 용량을 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알콜, 예컨대 락토즈, 수크로즈, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비-당(non-sugar) 유도된 희석제, 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탄산칼슘, 또는 셀룰로즈 또는 이것의 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로즈, 에틸 셀룰로즈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 및 전분, 예컨대 옥수수 전분과 함께 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕해제(예컨대, 팽윤성 가교결합된 중합체, 예컨대 가교결합된 카르복시메틸셀룰로즈), 활택제(예컨대, 스테아레이트), 보존제(예컨대, 파라벤), 항산화제(예컨대, BHT), 완충제(예컨대, 인산염 또는 시트르산염), 및 발포제, 예컨대 시트르산염/중탄산염 혼합물과 같은 표준 성분들을 함유할 수도 있다. 이러한 부형제는 잘 알려져 있으므로, 본 명세서에서는 상세히 설명한 필요가 없다.
- [0586] 캡슐 제제는 경질 젤라틴 및 연질 젤라틴으로 다양하게 구성할 수 있으며, 고체, 반고체 및 액체 형태로 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물성 젤라틴 또는 합성 젤라틴 또는 식물로부터 유도된 그 등가물로부터 형성시킬 수 있다.
- [0587] 고형 제형(예컨대, 정제, 캡슐 등)은 코팅하거나 비코팅할 수 있지만, 전형적으로 코팅, 예컨대 보호 필름 코팅(예컨대, 왁스 또는 바니시) 또는 방출 제어 코팅을 보유한다. 그 코팅(예컨대, Eudragit(상표명) 유형 중합체)는 위장관내 소정의 위치에서 활성 성분을 방출하도록 설계할 수 있다. 따라서, 코팅은 위장관내 특정한 pH 조건 하에 분해됨으로써 위장에서 또는 회장 또는 십이지장에서 화합물을 선택적으로 방출하도록 선택할 수 있다.
- [0588] 코팅 대신 또는 코팅 이외에도, 약물은 방출 제어제, 예컨대 위장관에서 다양한 산성 또는 알칼리성의 조건 하에 화합물을 선택적으로 방출하도록 적용될 수 있는 방출 지연제를 포함하는 고체 매트릭스 내에 제공할 수 있다. 대안으로, 그 매트릭스 물질 또는 방출 지체 코팅은 제형이 위장관을 통해 지나감에 따라 실질적으로 연속적으로 침식되는 침식성 중합체(예컨대, 말레산 무수물 중합체)의 형태를 취할 수 있다. 추가 대안으로서, 활성 화합물은 화합물 방출의 삼투압성 제어를 제공하는 전달 시스템으로 제제화할 수 있다. 삼

투압성 방출 제제 및 다른 지연성 또는 서방성 방출 제제는 해당 기술 분야에 잘 알려진 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0589] 국소용 조성물은 연고, 크림, 스프레이, 패치, 젤, 액상 적제 및 인서트(예컨대, 안내 인서트)를 포함한다. 그러한 조성물은 공지된 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0590] 비경구 투여용 조성물은 전형적으로 멸균된 수성 또는 유성 용액 또는 미세 현탁액(fine suspensions)으로서 제공되거나, 또는 주사시 멸균된 물을 사용하여 즉각적으로 구성하기 위한 미분 멸균된 분말 형태로 제공할 수 있다.

[0591] 직장 또는 질내 투여하기 위한 제제의 예로는 예를 들어 활성 화합물을 함유하는 성형성 또는 왁스상 물질로부터 형성될 수 있는 페서리 및 좌약을 들 수 있다.

[0592] 흡입 투여하기 위한 조성물은 흡입 가능한 분말 조성물 또는 액체 또는 분말 스프레이의 형태를 취할 수 있으며, 분말 흡입 장치 또는 에어로졸 분배 장치를 사용하는 표준 형태로 투여할 수 있다. 그러한 장치는 잘 알려져 있다. 흡입 투여하는 경우, 분말화된 제제는 전형적으로 활성 성분을 비활성 고체 분말화된 희석제, 예컨대 락토즈와 함께 포함한다.

[0593] 본 발명의 화합물은 일반적으로 단위 제형으로 제공되고, 실제로는 전형적으로 생물학적 활성의 소정 수준을 제공하기에 충분한 화합물로 함유되어 제공된다. 예컨대, 경구 투여용 제제는 활성 성분 1 나노그램 내지 2 밀리그램, 예컨대 0.1 밀리그램 내지 2 그램, 보다 통상적으로는 활성 성분 10 밀리그램 내지 1 그램, 예를 들면 50 밀리그램 내지 5000 밀리그램 또는 0.1 밀리그램 내지 2 밀리그램을 함유할 수 있다.

[0594] 활성 화합물은 소정의 요법적 효과를 달성하기에 충분한 양으로 그러한 요법 치료가 요구되는 환자(예컨대, 인간 또는 동물 환자)에게 투여한다.

[0595] **단백질 키나아제 억제 활성**

[0596] 단백질 키나아제 A 및 단백질 키나아제 B의 억제제로서 본 발명의 화합물의 활성은 하기 실시예에서 설명한 측정검사(assay)를 이용하여 측정할 수 있고, 소정의 화합물에 의해 억제된 활성 수준은 IC50 값의 측면에서 정의할 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 단백질 키나아제 B에 대하여 1 μM 미만, 보다 바람직하게는 0.1 μM 미만의 IC50 값을 보유하는 화합물이다.

[0597] **요법적 용도**

[0598] **증식성 장애의 예방 또는 치료**

[0599] 화학식 I의 화합물은 단백질 키나아제 A 및 단백질 키나아제 B의 억제제이다. 실제로, 그 화합물은 종양형성(neoplasia)의 성장을 예방하고자 또는 종양형성의 아포토시스를 유도하는 수단을 제공하는 데 유용할 것으로 예상된다. 그러므로, 그 화합물은 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는 데 유용할 것으로 기대된다. 특히, (T 세포 림프구) TCL-1 유전자에서 PTEN 발현 또는 재배열의 손실 또는 PTEN의 결손 또는 불활성화 돌연변이를 지닌 종양은 PKB 억제제에 매우 민감할 수 있다. 상향조절된 PKB 경로 신호를 유도하는 다른 이상을 보유하는 종양은 또한 PKB의 억제제에 매우 민감할 수 있다. 그러한 이상의 예로는 하나 이상의 PI3K 서브유닛의 과다발현, 하나 이상의 PKB 아이소형의 과다발현, 또는 PI3K, PDK1 또는 PKB의 돌연변이를 들 수 있지만 이에 국한되는 것이 아니며, 이러한 이상들은 문제 효소의 기본 활성 증가, 또는 성장 인자 수용체, 예컨대 상피 성장 인자 수용체(EGFR), 피브로블라스트 성장 인자 수용체(FGFR), 혈소판 유도 성장 인자 수용체(PDGFR), 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체(IGF-1R) 및 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 부류로부터 선택된 성장 인자 수용체의 상향조절 또는 과다발현 또는 돌연변이성 활성화의 증가를 유도한다.

[0600] 또한, 본 발명의 화합물은 증식 또는 생존에 있어서 장애로부터 결과로 초래되는 다른 증상, 예컨대 바이러스성 감염, 및 신경변성 질환 등의 치료시에 유용할 것으로 고려된다. PKB는 면역 반응 동안 면역 세포의 생존을 유지하는 데 중요한 역할을 하므로, PKB 억제제는 자가면역 증상을 비롯한 면역 이상에 특히 유리할 수 있다.

[0601] 그러므로, PKB 억제제는 증식, 아포토시스 또는 분화의 장애와 관련된 질환의 치료시에 유용할 수 있다.

[0602] PKB 억제제는 또한 인슐린 내성 및 비민감성으로부터, 그리고 글루코즈, 에너지 및 지방 저장의 붕괴로부터 결과적으로 초래되는 질환, 예컨대 대사 질환 및 비만에 유용할 수 있다.

[0603] 억제될 수 있는 암의 예로는, 암종, 예컨대 방광 암종, 유방 암종, 결장 암종(예컨대, 결장직장 암종, 예컨대

결장 선암종 및 결장 선종), 신장 암종, 상피 암종, 간 암종, 폐 암종, 예컨대 선암종, 소세포 폐암 및 비소세포 폐 암종, 식도 암종, 담낭 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 예컨대 외분비 췌장 암종, 위 암종, 자궁 경부 암종, 자궁 내막 암종, 갑상선 암종, 전립선 암종, 또는 피부 암종, 예컨대 편평(squamous) 세포 암종; 림프구양 계통이 조절 증양, 예컨대 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 유모 세포 림프종 또는 버키트 림프종; 골수양 계통의 조절 증양, 예컨대 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 또는 전골수구 백혈병; 갑상선 여포암; 간엽 기관의 증양, 예컨대 섬유육종 또는 해브도미오육종(haddomyosarcoma); 중추 및 말초 신경계의 증양, 예컨대 성상교세포종, 신경아세포종, 신경교종 또는 쉬반종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피증; 각화극세포종; 갑상선 여포암; 또는 카포시 육종을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0604] 따라서, 약학 조성물은 이상 세포 성장을 포함하는 질환 또는 증상을 치료하기 위한 본 발명의 용도 및 방법에 사용할 수 있으며, 한 실시양태에 있어서 상기 비정상 세포 성장을 포함하는 질환 또는 증상은 암이다.

[0605] 암의 구체적인 부분집합은 유방 암, 난소 암, 결장 암, 전립선 암, 식도 암, 편평 세포 암 및 비소세포 폐 암종을 포함한다.

[0606] 암의 추가 부분집합은 유방 암, 난소 암, 전립선 암, 자궁내막 암 및 신경교종을 포함한다.

[0607] 또한, 일부 단백질 키나아제 B 억제제는 다른 항암제와 조합하여 사용할 수 있다. 예컨대, 아포토시스를 유도하는 억제제와 상이한 기작을 통해 작용하여 세포 성장을 억제함으로써 암 발생의 특징적인 특성 중 2가지를 치료하는 또다른 제제와 조합하는 것이 유리할 수 있다. 그러한 조합의 예는 하기 설명되어 있다.

[0608] 면역 이상

[0609] PKA 및 PKB 억제제가 유리할 수 있는 면역 이상으로는 자가면역 증상 또는 만성 염증 질환, 예컨대 전신성의 홍반성 루프스, 자가면역 매개된 사구체신염, 류마티스관절염, 건선, 염증성 장 질환, 및 자가면역 진성 당뇨병, 습진 과민감성 반응(Eczema hypersensitivity reaction), 비염, 및 상부 호흡관 질환을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0610] 다른 요법적 용도

[0611] PKB는 아포토시스, 증식, 분화에 중요한 역할을 하므로, PKB 억제제는 또한 암 및 면역 이상기능과 관련된 암을 제외한 다음 열거된 질환: 바이러스성 감염, 예컨대 헤르페스 바이러스, 포스(pox) 바이러스, 에피스테인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 신드비스(Sindbis) 바이러스, 아데노바이러스, HIV, HPV, HCV 및 HCMV; HIV-감염된 개체에서 AIDS 발생; 심혈관 질환, 예컨대 심장 비대증, 재발협착증, 아테롬성 경화증; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, AIDS-관련된 치매, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 망막색소변성증, 척수성 근위축증 및 소뇌 변성; 사구체신염; 골수이형성 증후군, 허혈성 손상 관련된 심근 경색증, 뇌졸중; 근골격계의 변성 질환, 예컨대 골다공증 및 관절염, 아스피린-만감성 비부비동염, 낭포성 섬유증, 다발성 경화증, 신장 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0612] 치료 방법

[0613] 화학식 I의 화합물은 단백질 키나아제 A 및 단백질 키나아제 B에 의해 매개된 일련의 질환 상태 또는 증상의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 고려된다. 그러한 질환 상태 및 증상의 예로는 상기 설명한 바와 같다.

[0614] 화학식 I의 화합물은 일반적으로 그러한 투여가 필요한 환자, 예컨대 동물 또는 인간 환자, 바람직하게는 인간 환자에게 투여한다.

[0615] 그 화합물은 전형적으로 요법적으로 또는 예방적으로 유용하고 일반적으로 비독성인 양으로 투여한다. 그러나, 특정 상황에서(예컨대, 생명을 위협하는 질환의 경우에서), 화학식 I의 화합물을 투여하는 잇점은 임의의 독성 작용 또는 부작용의 단점을 능가할 수 있으며, 그러한 경우에는 화합물을 독성의 정도와 관련된 양으로 투여하는 것이 바람직한 것으로 고려할 수 있다.

[0616] 화합물은 유리한 요법적 효과를 유지하면서 장기간에 걸쳐 투여할 수 있거나, 또는 단지 단기간만 투여할 수 있다. 대안으로, 화합물은 박동 방식(pulsatile manner)으로 투여할 수 있다.

[0617] 화합물의 전형적인 1일 용량은 체중 1 kg 당 100 피코그램 내지 100 밀리그램의 범위, 바람직하게는 체중 1 kg 당 10 나노그램 내지 10 밀리그램의 범위, 보다 전형적으로 체중 1 kg 당 1 마이크로그램 내지 10 밀리그램의 범위일 수 있고, 한편 필요한 경우에는 보다 낮은 용량 및 보다 높은 용량을 투여할 수 있다. 궁극

적으로, 투여된 화합물의 양은 치료받고 있는 질환의 성질 또는 생리학적 상태에 따라 균형 조절할 수 있고, 전문의의 식견에 따라 조절할 수 있다.

- [0618] 화학식 I의 화합물은 단독 요법제로서 투여할 수 있거나, 또는 구체적인 질환, 예컨대 신생물 질환, 예컨대 암(전술하여 정의한 바와 같음)의 치료를 하기 위한 하나 이상의 다른 화합물과의 조합 요법으로 투여할 수 있다. 화학식 I의 화합물과 함께 (동시적으로 또는 상이한 시간 간격으로) 투여할 수 있는 다른 요법제 또는 치료의 예로는
- [0619] - 토포이소머라제 I 억제제,
- [0620] - 항대사산물,
- [0621] - 튜블린 표적화제,
- [0622] - DNA 결합제 및 토포이소머라제 II 억제제,
- [0623] - 알킬화제,
- [0624] - 모노클로날 항체,
- [0625] - 항-호르몬,
- [0626] - 신호 트랜스덕션 억제제,
- [0627] - 프로테오좀 억제제,
- [0628] - DNA 메틸 트랜스퍼라제,
- [0629] - 시토킨 및 레티노이드,
- [0630] - 방사선요법
- [0631] 을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0632] 다른 요법제들과 함께 단백질 키나아제 A 억제제 또는 단백질 키나아제 B 억제제를 조합하는 경우, 2 이상의 치료제는 각각 다양한 용량 일정으로 그리고 상이한 경로를 통해 제공할 수 있다.
- [0633] 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 요법제와 함께 조합 요법으로 투여하는 경우, 화합물은 동시적 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 순차적으로 투여하는 경우, 화합물은 밀접하게 이격된 간격(예컨대, 5-10 분)으로 투여하거나, 또는 보다 긴 간격(예컨대, 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 시간, 또는 필요한 경우 이들 시간 보다 훨씬 더 기간)으로 투여할 수 있으며, 정밀한 용량 섭생법은 요법제(들)의 특성에 따라 균형 조절한다.
- [0634] 또한, 본 발명의 화합물은 비화학요법적 치료, 예컨대 방사선요법, 광역학 요법, 유전자 요법; 수술 및 제어된 다이어트와 병용하여 투여할 수 있다.
- [0635] 또다른 화학요법제와의 조합 요법으로 사용하기 위해서, 화학식 I의 화합물 및 1, 2, 3, 4 또는 그 보다 많은 수의 요법제는, 예컨대 2, 4 또는 그 보다 많은 수의 요법제를 함유하는 제형으로 함께 제제화할 수 있다. 대안으로, 개별 요법제는 별도로 제제화하여 키트의 형태 내에 제공할 수 있으며, 상기 키트는 경우에 따라 사용 설명서가 구비되어 있다.
- [0636] 해당 기술 분야의 당업자는 통상적이고 일반적인 지식을 통해 이용하고자 하는 투약 섭생법 및 조합 요법을 이해할 수 있을 것이다.
- [0637] **진단 방법**
- [0638] 화학식 I의 화합물을 투여하기 전에, 환자가 앓고 있거나, 앓을 수 있는 질환 또는 증상이 단백질 키나아제 A 및/또는 단백질 키나아제 B에 대하여 활성을 보유하는 화합물로 치료하기에 용이한 것인지의 여부를 결정하기 위해서 환자를 선별할 수 있다.
- [0639] 예컨대, 환자로부터 취한 생물학적 샘플은 환자가 앓고 있거나 앓을 수 있는 증상 또는 질환, 예컨대 암이, PKB, P13K, GF 수용체 및 PDK 1 & 2의 경우에서와 같이, PKA 및/또는 PKB의 상향조절을 유발하거나 또는 정상 PKA 및/또는 PKB 활성화에 대한 경로의 감작화를 유발하거나, 또는 PKA 및/또는 PKB의 상류에서 신호 트랜스덕션 성분의 상향조절을 유발하는 유전적 이상 또는 비정상 단백질 발현에 의해 특성화되는 것인지를 결정하기 위해서 환자를 분석할 수 있다.

- [0640] 대안으로, 환자로부터 취한 생물학적 샘플은 PTEN와 같은 PKB 경로의 음성 조절인자 또는 억제인자의 손실에 대하여 분석할 수 있다. 이 문맥에서, 용어 "손실"은 조절인자 또는 억제인자를 암호화하는 유전자의 결손, 또는 유전자의 절두(truncation)(예컨대, 돌연변이), 유전자의 전사된 생성물의 절두 또는 전사된 생성물의 비활성화(예컨대, 포인트 돌연변이), 또는 또다른 유전자 생성물의 격리화(sequestration)를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0641] 용어 상향조절은 유전자 증폭(다중 유전자 카피) 및 전사 효과에 의한 증가된 발현을 비롯한 상승된 발현 또는 과다발현, 및 돌연변이에 의한 활성화를 비롯한 과민감성 및 활성화를 포함한다는 것을 의미한다. 따라서, 환자는 PKA 및/또는 PKB의 상향조절의 마커 특성을 검출하기 위해서 진단 시험을 받게 할 수 있다. 용어 진단은 선별을 포함한다는 것을 의미한다. 마커란 예를 들어 PKA 및/또는 PKB의 돌연변이를 확인하기 위한 DNA 조성의 측정을 비롯한 유전자 마커를 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 용어 마커는 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태(예컨대, 인산화되어 있는 것 또는 인산화되어 있지 않는 것) 및 전술한 단백질의 mRNA 수준을 비롯한 PKA 및/또는 PKB의 상향조절의 특성인 마커를 포함한다는 것도 의미한다.
- [0642] 상기 진단 시험 및 선별은 전형적으로 종양 생검(biopsy) 샘플, 혈액 샘플(세드(shed) 종양 세포의 단리 및 농축), 스톨 생검(stool biopsy), 담(sputum), 염색체 분석, 늑막액, 복막액 또는 뇨로부터 선택된 생물학적 샘플에 대하여 수행한다.
- [0643] PKA 및/또는 PKB의 돌연변이 또는 TCL-1의 재배열 또는 PTEN 발현의 손실을 지닌 개체를 확인하는 것은 환자가 PKA 및/또는 PKB 억제제에 의한 치료에 특히 적합하다는 것을 의미할 수 있다. 종양은 치료하기 전에 PKA 및/또는 PKB 변형의 존재에 대하여 선별할 수 있는 것이 바람직하다. 이 선별 공정은 전형적으로 올리고뉴클레오티드 마이크로어레이 분석 또는 돌연변이 특이적 항체를 직접 서열화하는 단계를 수반한다.
- [0644] 단백질의 돌연변이 및 상향조절의 확인 및 분석 방법은 해당 기술 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 선별 방법으로는 표준 방법, 예컨대 역전사 효소-폴리머라제 사슬 반응(RT-PCR) 또는 제자리 하이브리드화(in-situ hybridisation)를 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0645] RT-PCR에 의한 선별에서, 종양내 mRNA 수준은 mRNA의 cDNA 카피를 형성시키고, 이어서 PCR에 의해 cDNA를 증폭시킴으로써 평가한다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선별 및 증폭 조건은 해당 기술 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 핵산 증폭 및 PCR은 예컨대 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc.; Innis, M.A. et al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego]에 설명된 바와 같이, 표준 방법에 의해 수행한다. 핵산 기법을 수반하는 반응 및 조작은 또한 문헌[Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기술되어 있다. 대안으로, RT-PCR에 대한 통상적으로 이용가능한 기트(예컨대, Roche Molecular Biochemicals)를 사용할 수 있거나, 또는 미국 특허 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, 및 6,218,529에 기술되어 있는 바와 같은 방법론을 이용할 수 있으며, 상기 특허들은 본 명세서에 참고 인용되어 있다.
- [0646] mRNA 발현을 평가하기 위한 제자리 하이브리드화 기법의 예로는 형광성 제자리 하이브리드화법(FISH: fluorescence in-situ hybridisation)가 있다[문헌(Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649)]을 참조할 수 있다].
- [0647] 일반적으로, 제자리 하이브리드화는 다음과 같은 주요 단계: (1) 분석하고자 하는 조직을 고정하는 단계; (2) 샘플을 예비 하이브리드화 처리하여 기본적으로 표적 핵산을 증가시키고 비특이적 결합을 감소시키는 단계; (3) 생물학적 구조 또는 조직내 핵산의 혼합물을 하이브리드화하는 단계; (4) 하이브리드화 후 세척하여 하이브리드화에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하는 단계; 및 (5) 하이브리드화 핵산 단편을 검출하는 단계를 포함한다. 이러한 용도에 사용된 프로브는 전형적으로 예컨대 방사능 동위원소 또는 형광성 리포터로 표지화한다. 바람직한 프로브는 충분한 길이, 예컨대 약 50, 100 또는 200 뉴클레오티드 내지 약 100 이상의 뉴클레오티드를 가져야 엄격한 조건 하에 표적 핵산(들)과의 특이적 하이브리드화를 수행할 수 있다. FISH를 수행하기에 적합한 표준 방법은 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기술되어 있다.
- [0648] 대안으로, mRNA로부터 발현된 단백질 생성물은 종양 샘플의 면역조직화학법, 마이크로역가 평판에 의한 면역

측정검사법(immunoassay), 웨스턴 블롯, 2-차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동법, ELISA, 유세포 분류기(flow cytometry), 및 특이적 단백질을 검출하기 위한 해당 기술 분야에 공지된 다른 방법으로 측정검사할 수 있다. 검출 방법은 부위 특이적 항체의 사용을 수반한다. 해당 기술 분야의 당업자는 PKB의 상향조절의 검출 또는 PKB 변형의 검출을 위한 그와 같이 잘 알려진 모든 기법이 본 발명의 경우에 적용가능하다는 점을 인지할 수 있을 것이다.

- [0649] 그러므로, 모든 이들 모든 기법은 또한 PKA 및/또는 PKB 억제제에 의한 치료에 특히 적합한 종양을 확인하는데 이용할 수 있다.
- [0650] 예컨대, 상기 설명한 바와 같이, PKB 베타는 난소 암 및 췌장 암의 10-40%로 상향조절되는 것으로 밝혀졌다(Bellacosa et al 1995, Int. J. Cancer 64, 280-285; Cheng et al 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 2324-2330). 그러므로, PKB 억제제, 특히 PKB 베타의 억제제는 난소 암 및 췌장 암을 치료하는 데 이용할 수 있을 것으로 고려된다.
- [0651] PKB 알파는 인간 위 암, 전립선 암 및 유방 암에서 증폭되는 것으로 밝혀졌다(Staal 1987, PNAS 84, 5034-5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431-37). 그러므로, PKB 억제제, 특히 PKB 알파의 억제제는 인간 위 암, 전립선 암 및 유방 암을 치료하는 데 사용할 수 있는 것으로 고려된다.
- [0652] 증가된 PKB 감마 활성은 스테로이드성 무관 유방 및 전립선 세포주에서 관찰되었다(Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528-21532). 그러므로, PKB 억제제, 특히 PKB 감마의 억제제는 스테로이드성 무관 유방 암 및 전립선 암을 치료하는 데 사용할 수 있다.

[0653] **실험**

- [0654] 이제 본 발명을 하기 절차 및 실시예에 개시된 특정 구체예를 참조하여 예시하기로 할 것이나 이에 한정시키는 것은 아니다.
- [0655] 하기 개시된 각 절차에서 출발 물질은 다른 지시가 없는 한 시판되는 것이다.
- [0656] 실시예에서, 제조되는 화합물은 하기 개시된 시스템 및 작동 조건을 사용하는 액체 크로마토그래피, 질량 분광분석 및 ¹H 핵자기 공명 분광분석으로 특성화되었다.
- [0657] 양자 자기 공명(¹H NMR) 스펙트럼은 다른 지시가 없는 한 27°C에서 Me-d₃-OD중에서 400.13 MHz에서 작동하는 Bruker AV400 기구에서 기록하였으며 하기와 같이 기록한다: 화학 시프트 δ/ppm (양자수, 다중도, 여기서 s=단일선, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, m=다중선, br=광역). 잔류 양성자성 용매 MeOH(δ_H = 3.31 ppm)를 내부 기준으로서 사용하였다.

- [0658] 질량 스펙트럼에서, 염소가 존재할 경우, 화합물에 대하여 언급되는 질량은 ³⁵Cl에 대한 것이다.
- [0659] 각 실시예에서, 화합물은 유리 염기로서 형성되거나 분리되며, 아세트산 또는 염산과 같은 염 형태로 전환될 수 있다. 역으로, 화합물이 염으로서 형성되거나 분리되는 경우, 염을 당업자에 공지된 방법으로 해당 유리 염기로 전환시킨 다음 임의로 또다른 염으로 전환시킬 수 있다.

[0660] 다수의 액체 크로마토그래피 시스템을 사용하였으며 이들은 하기 개시되어 있다.

[0661] **플랫폼(Platform) 시스템**

- [0662] HPLC 시스템: Waters 2795
- [0663] 질량 스펙트럼 검출기: Micromass Platform LC
- [0664] PDA 검출기: Waters 2996 PDA
- [0665] **산성 분석 조건 1:**
- [0666] 용리제 A: H₂O(0.1% 포름산)
- [0667] 용리제 B: CH₃CN(0.1% 포름산)
- [0668] 구배: 3.5분에 걸쳐 5-95% 용리제 B

[0669]	유속:	1.5 ml/분
[0670]	칼럼:	Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50x4.6mm
[0671]	<u>산성 분석 조건 2:</u>	
[0672]	용리제 A:	H ₂ O(0.1% 포름산)
[0673]	용리제 B:	CH ₃ CN(0.1% 포름산)
[0674]	구배:	3.5분에 걸쳐 5-95% 용리제 B
[0675]	유속:	0.8 ml/분
[0676]	칼럼:	Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50x2.0mm
[0677]	<u>산성 분석 조건 3:</u>	
[0678]	용리제 A:	H ₂ O(0.1% 포름산)
[0679]	용리제 B:	CH ₃ CN(0.1% 포름산)
[0680]	구배:	15분에 걸쳐 5-95% 용리제 B
[0681]	유속:	0.4 ml/분
[0682]	칼럼:	Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50x2.0mm
[0683]	<u>염기성 분석 조건 1:</u>	
[0684]	용리제 A:	H ₂ O(NH ₄ OH를 사용하여 pH=9.5로 조절한 10 mM NH ₄ HCO ₃ 완충액)
[0685]	용리제 B:	CH ₃ CN
[0686]	구배:	3.5분에 걸쳐 05-95% 용리제 B
[0687]	유속:	1.5 ml/분
[0688]	칼럼:	Waters XTerra MS C ₁₈ 5 μ m 4.6x50mm
[0689]	<u>염기성 분석 조건 2:</u>	
[0690]	용리제 A:	H ₂ O(NH ₄ OH를 사용하여 pH=9.5로 조절한 10 mM NH ₄ HCO ₃ 완충액)
[0691]	용리제 B:	CH ₃ CN
[0692]	구배:	3.5분에 걸쳐 05-95% 용리제 B
[0693]	유속:	0.8 ml/분
[0694]	칼럼:	Thermo Hypersil-Keystone BetaBasic-18 5 μ m, 50x2.1mm
[0695]	<u>염기성 분석 조건 3:</u>	
[0696]	용리제 A:	H ₂ O(NH ₄ OH를 사용하여 pH=9.5로 조절한 10 mM NH ₄ HCO ₃ 완충액)
[0697]	용리제 B:	CH ₃ CN
[0698]	구배:	3.5분에 걸쳐 05-95% 용리제 B
[0699]	유속:	0.8 ml/분
[0700]	칼럼:	Phenomenex Luna C18(2) 5 μ m, 50x2.0mm
[0701]	<u>염기성 분석 조건 4:</u>	
[0702]	용리제 A:	H ₂ O(NH ₄ OH를 사용하여 pH=9.2로 조절한 10 mM NH ₄ HCO ₃ 완충액)

[0703]	용리제 B:	CH ₃ CN
[0704]	구배:	15분에 걸쳐 05-95% 용리제 B
[0705]	유속:	0.8 ml/분
[0706]	칼럼:	Phenomenex Luna C18(2) 5 μm, 150x2.0mm
[0707]	<u>극성 분석 조건:</u>	
[0708]	용리제 A:	H ₂ O(0.1% 포름산)
[0709]	용리제 B:	CH ₃ CN(0.1% 포름산)
[0710]	구배:	3분에 걸쳐 00-50% 용리제 B
[0711]	유속:	1.5 ml/분
[0712]	칼럼:	Phenomenex Synergi 4 μ Hydro 80A, 50x4.6mm
[0713]	<u>MS 조건:</u>	
[0714]	모세관 전압:	3.5 kV 또는 3.6 kV
[0715]	콘 전압:	30 V
[0716]	공급원 온도:	120 °C
[0717]	스캔 범위:	165-700 amu
[0718]	이온화 방식:	전자분무 네거티브, 포지티브 또는 포지티브 및 네거티브
[0719]	<u>FractionLynx 시스템</u>	
[0720]	시스템:	Waters FractionLynx(이중 분석/분취)
[0721]	HPLC 펌프:	Waters 2525
[0722]	인젝터-오토샘플러:	Waters 2767
[0723]	질량 스펙트럼 검출기:	Waters-Micromass ZQ
[0724]	PDA 검출기:	Waters 2996 PDA
[0725]	<u>산성 분석 조건:</u>	
[0726]	용리제 A:	H ₂ O(0.1% 포름산)
[0727]	용리제 B:	CH ₃ CN(0.1% 포름산)
[0728]	구배:	5분에 걸쳐 5-95% 용리제 B
[0729]	유속:	2.0 ml/분
[0730]	칼럼:	Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50x4.6mm
[0731]	<u>극성 분석 조건:</u>	
[0732]	용리제 A:	H ₂ O(0.1% 포름산)
[0733]	용리제 B:	CH ₃ CN(0.1% 포름산)
[0734]	구배:	5분에 걸쳐 00-50% 용리제 B
[0735]	유속:	2.0 ml/분
[0736]	칼럼:	Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A, 50x4.6mm
[0737]	<u>산성 및 극성 분석 조건에서 MS 파라미터:</u>	

- [0738] 모세관 전압: 3.5 kV
- [0739] 콘 전압: 25 V
- [0740] 공급원 온도: 120°C
- [0741] 스캔 범위: 125-800 amu
- [0742] 이온화 방식: 전자분무 포지티브 또는 전자분무 포지티브 및 네거티브

[0743] 키랄 분석 조건:

- [0744] 용리제: MeOH + 0.1% NH₄/TFA
- [0745] 유속: 1.2 ml/분
- [0746] 총 시간: 16.00 분
- [0747] 주입 부피: 10 μL
- [0748] 샘플 농도: 2mg/ml
- [0749] 칼럼: Astec, Chirobiotic V; 250x4.6 mm

[0750] 질량 분광계는 오프라인으로 취하였다.

[0751] Agilent 시스템

- [0752] HPLC 시스템: Agilent 1100 시리즈
- [0753] 질량 스펙트럼 검출기: Agilent LC/MSD VL
- [0754] 다중 파장 검출기: Agilent 1100 시리즈 MWD
- [0755] 소프트웨어: HP 캄스태이션

[0756] 키랄 분석 조건:

- [0757] 용리제: 실온에서 MeOH + 0.2% NH₄/AcOH
- [0758] 유속: 2.0 ml/분
- [0759] 총 시간: 8.5 분
- [0760] 주입 부피: 20 μL
- [0761] 샘플 농도: 2 mg/ml
- [0762] 칼럼: Astec, Chirobiotic V; 250x4.6 mm

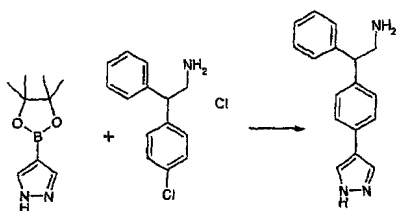
[0763] 키랄 분취 조건 1:

- [0764] 용리제: 실온에서 MeOH + 0.1% NH₄/TFA
- [0765] 유속: 6.0 ml/분
- [0766] 총 시간: 10 분
- [0767] 주입 부피: 100 μL
- [0768] 샘플 농도: 20 mg/ml
- [0769] 칼럼: Astec, Chirobiotic V; 250x10 mm

[0770] 키랄 분취 조건 2:

- [0771] 용리제: 실온에서 MeOH + 0.2% NH₄/AcOH
- [0772] 유속: 20.0 ml/분
- [0773] 총 시간: 19 분

- [0774] 주입 부피: 950 µL
- [0775] 샘플 농도: 25 mg/ml
- [0776] 칼럼: Astec, Chirobiotic V2; 250x21.2 mm
- [0777] MS 조건(정확한 분석 방법):
- [0778] 모세관 전압: 3000 V
- [0779] 프래그멘터: 150
- [0780] 수득: 1.00
- [0781] 건조 기체: 12.0 L/분
- [0782] 건조 기체 T: 350°C
- [0783] 네블라이저 압력: 35(psig)
- [0784] 스캔 범위: 125-800 amu
- [0785] 이온화 방식: 전자분무 포지티브
- [0786] 하기 실시예에서, 사용된 LCMS 조건을 확인하기 위하여 하기의 키를 사용한다:
- [0787] PS-A 플랫폼 시스템 - 산성 분석 조건 1
- [0788] PS-A2 플랫폼 시스템 - 산성 분석 조건 2
- [0789] PS-A3 플랫폼 시스템 - 산성 분석 조건 3
- [0790] PS-B 플랫폼 시스템 - 염기성 분석 조건 1
- [0791] PS-B2 플랫폼 시스템 - 염기성 분석 조건 2
- [0792] PS-B3 플랫폼 시스템 - 염기성 분석 조건 3
- [0793] PS-B4 플랫폼 시스템 - 염기성 분석 조건 4
- [0794] PS-P 플랫폼 시스템 - 극성 분석 조건
- [0795] FL-A FractionLynx 시스템 - 산성 분석 조건
- [0796] FL-P FractionLynx 시스템 - 극성 분석 조건
- [0797] FL-C FractionLynx 시스템 - 키랄 분석 조건
- [0798] AG-CA Agilent 시스템 - 키랄 분석 조건
- [0799] AG-CP1 Agilent 시스템 - 키랄 분취 조건 1
- [0800] AG-CP2 Agilent 시스템 - 키랄 분취 조건 2
- [0801] 실시예 1
- [0802] 2-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민



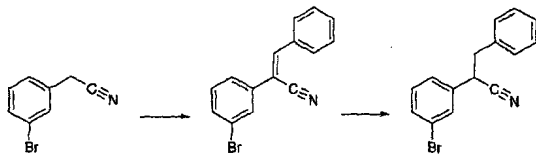
- [0803]
- [0804] 톨루엔(0.8 ml) 중 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드록로라이드(134 mg, 0.5 mmol, 1.0 당량)(Array PPA-Q02-1)의 현탁액에 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(0)(3 mg, 1 mol%)(Strem)을 첨가하고 혼합물을 질소로 퍼징하였다. 에탄올(0.8 ml) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(107 mg, 0.55

mmol, 1.1 당량)(Aldrich 52, 505-7)의 현탁액을 첨가한 다음 수(2.5 ml) 중 탄산칼륨(415 mg, 3.0 mmol, 6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징한 다음 밀봉하였다. 반응 혼합물을 50와트 전력을 사용하여 15분 동안 135°C로 CEM Explorer™ 전자 레인지에서 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 2N NaOH 사이로 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합한 유기층을 브라인으로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 감압하에 농축하였다. 미정제 반응 혼합물을 디클로로메탄(90 ml):메탄올(18 ml):아세트산(3 ml):H₂O(2 ml)의 혼합물로 용리시키면서 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 표제 화합물 14 mg(9%)을 얻었다; LCMS (PS-A) R_t 1.79 분; m/z [M+H]⁺ 264.

[0805] 실시예 2

[0806] 3-페닐-2-[3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피오니트릴

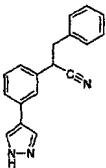
[0807] 2A. 2-(3-브로모-페닐)-3-페닐-프로피오니트릴



[0808]

[0809] 에탄올(13 ml) 중 40% KOH(5.0 ml의 H₂O 중 2.83 g)의 용액을 에탄올(9 ml) 중 벤즈알데히드(2.85 ml, 28.05 mmol) 및 3-브로모페닐아세트니트릴(5 g, 25.50 mmol) 용액에 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 침전물을 흡인 여과하여 수집하고 차가운 에탄올(6.68 g, 92 %)로 세정하였다. 미정제 생성물(3.45 g, 12.14 mmol)을 에탄올(35 ml)에 용해시키고 65°C로 가열하였다. 수소화붕소나트륨(459 mg, 12.14 mmol)을 일부분씩 첨가하고 반응 혼합물을 이 온도에서 2 시간 더 유지하였다. 냉각시, 물(10 ml)을 첨가하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 물(100 ml) 및 에틸 아세테이트(100 ml) 사이에 배분하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하여 소정 생성물(1.80 g, 52 %)을 얻어, 이것을 정제없이 사용하였다.

[0810] 2B. 3-페닐-2-[3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피오니트릴

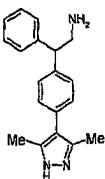


[0811]

[0812] 실시예 1에 개시된 절차에 따라 2-(3-브로모-페닐)-3-페닐-프로피오니트릴을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.(LC/MS: (PS-A) R_t 2.98 [M+H]⁺ 274).

[0813] 실시예 3

[0814] 2-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-2-페닐-에틸아민

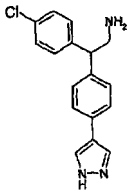


[0815]

[0816] 실시예 1의 절차에 따라, 그러나 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(Boron Molecular D03-BM152)을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. (LC/MS:(PS-A) R_t 1.79 [M+H]⁺ 292.

[0817] 실시예 4

[0818] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민



[0819]

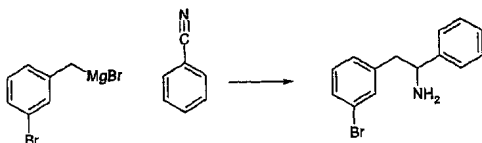
[0820] 실시예 1의 절차에 따라, 그러나 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드로클로라이드* 대신 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. (LC/MS: (PS-A) R_t 1.99 [M+H]⁺ 298).

[0821] *이 출발 물질은 문헌[J. Amer. Chem. Soc., 1983, 105, 3183-3188]에 개시된 방법으로 제조할 수 있다.

[0822] 실시예 5

[0823] 2-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-페닐-에틸아민

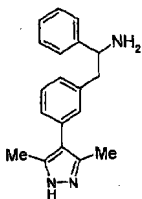
[0824] 5A. 2-(3-브로모-페닐)-1-페닐-에틸아민



[0825]

[0826] 실온에서 질소 분위기하에 벤조니트릴(500 mg, 4.849 mmol)을 3-브로모벤질마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중 0.275 M 용액, 21.1 ml, 5.818 mmol)의 용액에 적가하였다. 이후 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류 온도로 가열한 다음 냉각시켰다. 이후 수소화알루미늄리튬(THF 중 1.0 M, 4.85 ml, 4.849 mmol)을 조심스럽게 첨가하고 반응 혼합물을 16 시간 더 환류 온도로 가열하였다. 냉각시, 물(5 ml)을 조심스럽게 적가하여 반응을 중단시킨 다음 물(20 ml) 및 에틸 아세테이트(100 ml) 사이로 배분하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 이온 교환 크로마토그래피로 정제하여 소정 화합물(420 mg, 31 %)을 얻었다.

[0827] 5B. 2-[3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-페닐-에틸아민

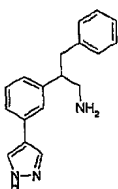


[0828]

[0829] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 5B의 생성물을 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. (LC/MS: (PS-B) R_t 2.54 [M+H]⁺ 292).

[0830] 실시예 6

[0831] 3-페닐-2-[3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민



[0832]

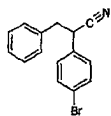
[0833] 에탄올(25 ml) 중 실시예 2의 생성물(70 mg, 0.256 mmol, 1.0 당량)의 용액을 농축 암모니아(0.5 ml) 및 레이니 니켈(약 0.5 ml의 수현탁액)에 첨가하고 반응 혼합물을 수소 분위기에 17 시간 동안 두었다. 혼합물을 셀

라이트[®]를 통해서 여과하고 모액을 감압하에 농축하여 표제 화합물을 얻고, 이것을 분취용 액상 크로마토그 래피로 정제하였다. (LC/MS: (PS-A) R_t 1.89 [M+H]⁺ 278.

[0834] 실시예 7

[0835] 3-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민

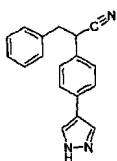
[0836] 7A. 2-(4-브로모-페닐)-3-페닐-프로피오니트릴



[0837]

[0838] 실시예 2A에 개시된 절차에 따라, 그러나 3-브로모페닐아세토니트릴을 4-브로모페닐아세토니트릴로 바꾸어 표제 화합물을 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

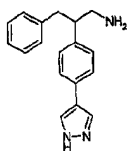
[0839] 7B. 3-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피오니트릴



[0840]

[0841] 실시예 1에 개시된 방법에 따라, 그러나 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민을 2-(4-브로모-페닐)-3-페닐-프로 피오니트릴로 바꾸어 표제 화합물을 얻었다.

[0842] 7C. 3-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민



[0843]

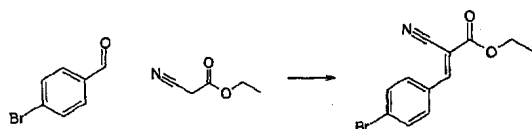
[0844] 실시예 6에 개시된 조건을 사용하여 실시예 7B의 니트릴 생성물을 환원시켜 표제 화합물을 제조하였다. (LC/MS: (PS-B) R_t 3.03 [M+H]⁺ 278.

[0845] 실시예 8

[0846] {3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민

[0847] 8A. 3-(4-브로모-페닐)-2-시아노-아크릴산 에틸 에스테르

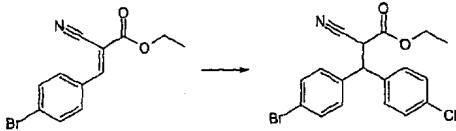
[0848] (*J. Med. Chem.*, 1983, 26, 935-947)



[0849]

[0850] 톨루엔 중 4-브로모벤즈알데히드(3 g, 16.21 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트(1.9 ml, 17.84 mmol)를 피페리 딘(27 μ l)에 첨가하고 반응 혼합물을 딘-스탁 분리기로 1 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 따뜻한 에틸 아세테이트로 배수하고, 여과하여 소정 생성물을 황색 고체(4.03 g, 수율 89%)로서 얻 었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.44.

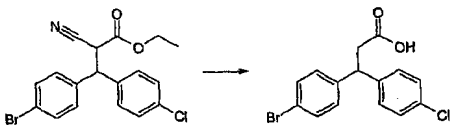
[0851] 8B. 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-2-시아노-프로피온산 에틸 에스테르



[0852]

[0853] 무수 톨루엔(12 ml) 중 3-(4-브로모-페닐)-2-시아노-아크릴산 에틸 에스테르(1.5 g, 5.36 mmol)의 용액을 0℃에서 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드(테트라히드로푸란 중 0.5 M 용액, 6.96 ml, 6.96 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 85℃로 가열하고, 얼음 위에 붓고, 1N HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하고, 미정제 생성물을 석유 에테르 내지 에틸 아세테이트/석유 에테르(5:95)로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 상에서 정제하여 소정 생성물(1.91 g, 수율 91%)을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.78 [M+H]⁻ 391.93.

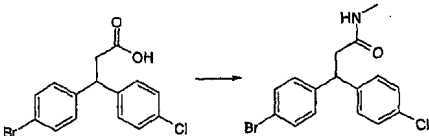
[0854] 8C. 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산



[0855]

[0856] 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-2-시아노-프로피온산 에틸 에스테르(1.91, 4.87 mmol), 아세트산(10 ml), 농축 황산(5 ml) 및 물(5 ml)의 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 추출하고, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)로 용리시키는 플래쉬 실리카 크로마토그래피 상에서 정제하여 소정 생성물(0.82 g, 수율 50%)을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.39 [M+H]⁻ 338.86.

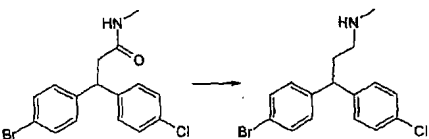
[0857] 8D. 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드



[0858]

[0859] 디클로로메탄(3 ml) 중 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산(0.25 g, 0.74 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸(0.12 g, 0.88 mmol)의 혼합물을 15분간 교반한 다음 메틸아민(수중 40% 용액, 0.11 μl, 1.47 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(0.17 g, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1N HCl 사이에 배분하였다. 유기층을 분리하고, 포화 탄산수소나트륨, 브라인으로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하여 표제 화합물을 얻고, 이것을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.20 [M+H]⁺ 353.95.

[0860] 8E. [3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로필]-메틸-아민

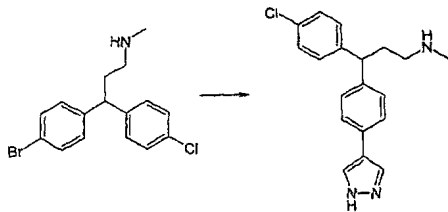


[0861]

[0862] 질소 분위기하에, 미정제 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드를 0℃로 냉각시키고, 수소화알루미늄리튬(0.075 g, 1.97 mmol) 및 디에틸 에테르(3 ml)를 첨가하였다. 냉각하면서, 염화알루미늄(0.23 g, 1.69 mmol)을 디에틸 에테르(2 ml)에 용해시키고 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고 퀴칭하고, 염기성화하고(2N NaOH), 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고

키고(MgSO₄), 여과 및 농축하고, 미정제 생성물을 메탄올 및 이어서 2N 암모니아로 용리시키며 Phenomenex_Strata_SCX 칼럼 크로마토그래피 상에서 정제하여 소정 생성물(0.254 g, 조합 단계 1D 및 1E에서 수율 62%)을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.20 [M+H]⁺ 339.85.

[0863] 8F. {3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민



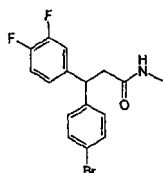
[0864]

[0865] 실시예 1에 개시된 절차에 따라 [3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로필]-메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.63 [M+H]⁺ 326.00. ¹H NMR(Me-d₃-OD) δ 2.37-2.47(2H, m), 2.66(3H, s), 2.91(2H, t), 4.05(1H, t), 7.25-7.34(6H, m), 7.54(2H, d), 7.92(2H, s), 8.51(1H, br s - 포름산으로 인함).

[0866] 실시예 9

[0867] {3-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민

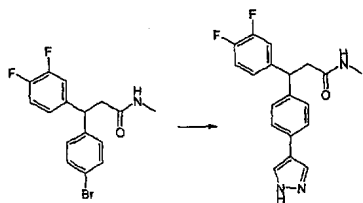
[0868] 9A. 3-(4-브로모-페닐)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드



[0869]

[0870] 실시예 8A 내지 실시예 8C에 개시된 절차에 따라, 그러나 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 3,4-디플루오로페닐마그네슘 브로마이드 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.12 [M+H]⁺ 355.84.

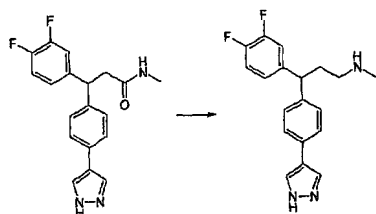
[0871] 9B. 3-(3,4-디플루오로-페닐)-N-메틸-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드



[0872]

[0873] 실시예 1에 개시된 절차에 따라 3-(4-브로모-페닐)-3-(3,4-디플루오로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.55 [M+H]⁺ 341.93.

[0874] 9C. {3-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민

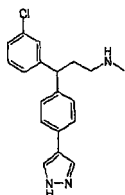


[0875]

[0876] 디에틸 에테르 중 3-(3,4-디플루오로-페닐)-N-메틸-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드의 현탁액에 수소화알루미늄리튬을 첨가한 다음 질소 분위기하에 0°C에서 디에틸 에테르 중 염화알루미늄의 용액을 첨가하였다. 톨루엔을 첨가하고 반응 혼합물을 70°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 냉각시 물을 첨가하여 반응을 중단시키고, 염기성화하고(2N NaOH), 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하여 소정 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.15 [M+H]⁺ 328.06. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.19-2.29(2H, m), 2.35(3H, s), 2.51(2H, t), 4.00(1H, t), 7.06-7.24(3H, m), 7.27(2H, d), 7.52(2H, d), 7.92(2H, s).

[0877] 실시예 10

[0878] 3-(3-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민

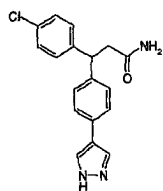


[0879]

[0880] 실시예 8에 개시된 절차에 따라, 그러나 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.67 [M+H]⁺ 326.00. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.43-2.50(2H, m), 2.68(3H, s), 2.94(2H, m), 4.13(1H, t), 7.24(1H, m), 7.27-7.36(3H, m), 7.41(2H, d), 7.66(2H, d), 8.50(2H, s).

[0881] 실시예 11

[0882] 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드



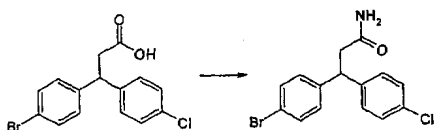
[0883]

[0884] 실시예 9A 내지 9B에 개시된 절차에 따라, 그러나 3,4-디플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.54 [M+H]⁺ 326. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.95(2H, d), 4.53(1H, t), 7.27(6H, m), 7.50(2H, d), 7.91(2H, s).

[0885] 실시예 12

[0886] 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민

[0887] 12A. 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드

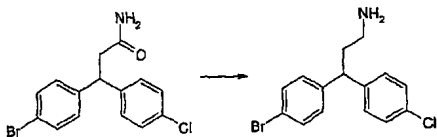


[0888]

[0889] 디클로로메탄 중 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산*(0.25 g, 0.74 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(0.24 g, 1.47 mmol)의 용액을 45분 동안 교반한 다음 암모니아(메탄올 중 2M 용액, 3.68 ml, 7.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 용리하면서 잔류물을 플래쉬 실리카 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물(0.091 g, 수율 36%)을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.08 [M+H]⁺ 339.93.

[0890] *이 출발 물질은 실시예 8A 내지 8C에 개시된 방법으로 제조할 수 있다.

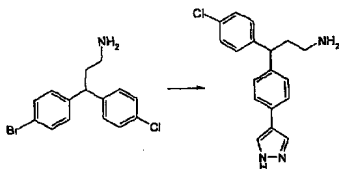
[0891] 12B. 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로필아민



[0892]

[0893] 실시예 8E에 개시된 절차에 따라, 그러나 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온아미드를 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 3.88 [M+H]⁺ 359.87.

[0894] 12C. 3-(4-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민

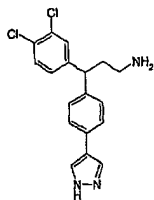


[0895]

[0896] 실시예 1에 개시된 절차에 따라 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로필아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.54 [M+H]⁺ 312.04. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.39(2H, m), 2.84(2H, t), 4.06(1H, t), 7.27-7.33(6H, m), 7.54(2H, d), 7.91(2H, s).

[0897] 실시예 13

[0898] 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민



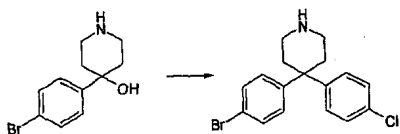
[0899]

[0900] 실시예 12에 개시된 절차에 따라, 그러나 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 3,4-디클로로페닐마그네슘 브로마이드 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.17 [M+H]⁺ 345.95. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.39(2H, m), 2.84(2H, t), 4.07(1H, t), 7.24-7.31(4H, m), 7.45-7.49(2H, m), 7.56(2H, d), 7.93(2H, s).

[0901] 실시예 14

[0902] 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘

[0903] 14A. 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘

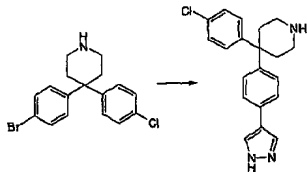


[0904]

[0905] 클로로벤젠(30 ml) 중 4-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-올(4.02 g, 15.7 mmol)의 용액을 0℃에서 클로로벤젠(10 ml) 중 염화알루미늄(7.32 g, 54.9 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하고, 열을 첨가하여 반응을 중단시킨 다음 메틸 t-부틸 에테르를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 다음, 침전물을 여과로 수집하여 물, 메틸 t-부틸 에테르 및 물로 세정하여 표제 화합물(5.59 g, 수율 92%)을 얻었다.

LC/MS: (PS-B3) R_t 3.57 [M+H]⁺ 350, 352.

[0906] 14B. 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘

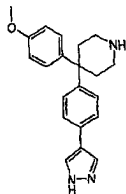


[0907]

[0908] 실시예 1에 개시된 절차에 따라 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A3) R_t 7.22 [M+H]⁺ 338.08. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.64-2.74(4H, m), 3.22-3.25(4H, m), 7.33-7.45(6H, m), 7.65(2H, d), 8.37(2H, s).

[0909] 실시예 15

[0910] 4-(4-메톡시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘



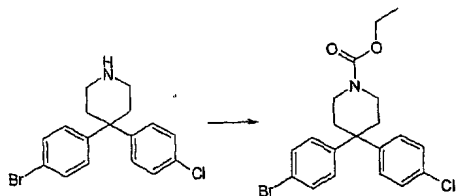
[0911]

[0912] 실시예 14에 개시된 절차에 따라, 그러나 아니솔 대신 클로로벤젠을 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.42 [M+H]⁺ 334.00. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.69(4H, m), 3.23(4H, m), 3.76(3H, s), 6.90(2H, d), 7.28(2H, d), 7.40(2H, d), 7.65(2H, d), 8.53(2H, s).

[0913] 실시예 16

[0914] 4-(4-클로로-페닐)-1-메틸-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘

[0915] 16A. 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르

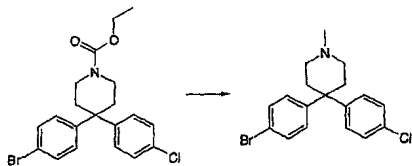


[0916]

[0917] 디클로로메탄(10 ml) 중 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘*(0.28g, 0.80 mmol)의 교반 현탁액에 트리에틸아민(0.45 ml, 3.2 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(0.085 ml, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1N HCl로 세정하고, 탄산수소나트륨 및 브라인으로 포화시켰다. 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하여 표제 화합물(0.29 g, 94% 수율)을 얻었다. LCMS: (PS-A2), R_t 4.02 [M+H]⁺ 422, 424.

[0918] *이 출발 물질은 실시예 14A에 개시된 방법으로 제조할 수 있다.

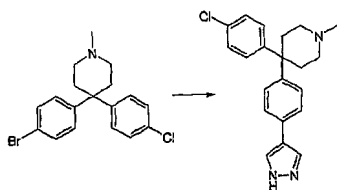
[0919] 16B. 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-1-메틸-피페리딘



[0920]

[0921] 질소 분위기하에 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르(0.28 g, 0.66 mmol) 및 수소화알루미늄리튬(0.051 g)을 테트라히드로푸란(5 ml)에 현탁시키고 2 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고, 감압하에 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 2N NaOH 사이에 분배하였다. 유기층을 브라인으로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하여 소정 생성물(0.241 g, 99% 수율)을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.78 [M+H]⁺ 363.95, 365.73.

[0922] 16C. 4-(4-클로로-페닐)-1-메틸-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘

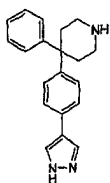


[0923]

[0924] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-1-메틸-피페리딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.90 [M+H]⁺ 352. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.41-2.53(2H, m), 2.82(3H, d), 2.97-3.12(4H, m), 3.56-3.59(2H, m), 7.28(2H, s), 7.34(1H, m), 7.42(1H, d), 7.49(1H, d), 7.54(1H, d), 7.61(1H, d), 7.75(1H, d), 8.52(2H, d).

[0925] 실시예 17

[0926] 4-페닐-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘

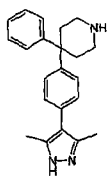


[0927]

[0928] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 그러나 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드록로라이드를 4-(4-클로로-페닐)-4-페닐-피페리딘 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 1.88 [M+H]⁺ 304. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.65-2.71(4H, m), 3.21(4H, t), 7.18-7.22(1H, m), 7.32-7.38(6H, m), 7.55(2H, d), 7.93(2H, s).

[0929] 실시예 18

[0930] 4-[4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-페닐-피페리딘



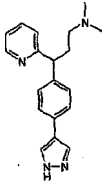
[0931]

[0932] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 그러나 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드록로라이드 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 4-(4-클로로-페닐)-4-페닐-피페리딘 및 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다.

LC/MS: (PS-A2) R_t 2.95 $[M+H]^+$ 315. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.22(6H, s), 2.66-2.76(4H, m), 3.16-3.28(4H, m), 7.19-7.44(9H, m).

[0933] 실시예 19

[0934] 디메틸-{3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-3-피리딘-2-일-프로필}-아민



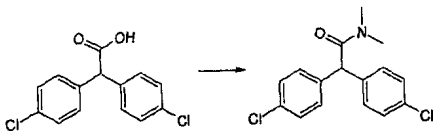
[0935]

[0936] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 그러나 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드로클로라이드를 브롬페니르아민 말레에이트 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 2.29 $[M+H]^+$ 307. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.44-2.54(1H, m), 2.59-2.70(1H, m), 2.77(6H, s), 2.93-3.01(2H, m), 4.20(1H, t), 7.25-7.28(1H, m), 7.32-7.36(3H, m), 7.54(2H, d), 7.75(1H, dt), 7.94(2H, br s).

[0937] 실시예 20

[0938] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민

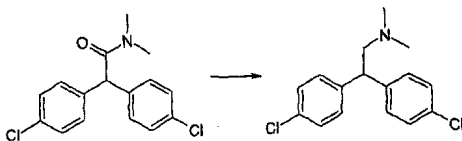
[0939] 20A. 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-N,N-디메틸-아세트아미드



[0940]

[0941] 실시예 8D에 개시된 절차에 따라, 비스-(4-클로로-페닐)-아세트산을 디메틸아민과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.40 $[M+H]^+$ 309.95.

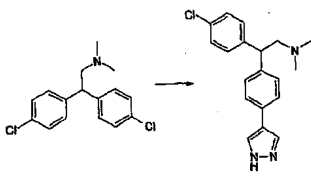
[0942] 20B. [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에틸]-디메틸-아민



[0943]

[0944] 실시예 8E에 개시된 절차에 따라, 그러나 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드를 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-N,N-디메틸-아세트아미드 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 3.75 $[M+H]^+$ 295.99.

[0945] 20C. {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민

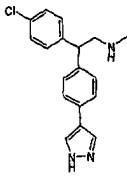


[0946]

[0947] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에틸]-디메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 3.07 $[M+H]^+$ 325.99. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.5(6H, s), 2.98(2H, dd), 4.34(1H, t), 7.31-7.36(6H, m), 7.50(2H, d), 7.92(2H, s).

[0948] 실시예 21

[0949] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

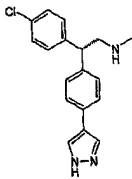


[0950]

[0951] 실시예 20에 개시된 절차에 따라, 그러나 디메틸아민을 메틸아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 2.83 [M+H]⁺ 312.07. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.42(3H, s), 3.20-3.23(2H, dd), 4.18(1H, t), 7.27-7.33(6H, m), 7.54(2H, d), 7.92(2H, br s).

[0952] 실시예 22

[0953] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민(R)

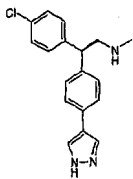


[0954]

[0955] 실시예 21과 동일한 절차를 사용하여 제조하였으나 AG-CP2법을 사용하여 키랄 분취용 HPLC에 의하여 거울상 이성체를 분리하였다. LCMS:(AG-CA) R_t 5.58 분, 97.4% ee. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.75(3H, s), 3.78(2H, d), 4.43(1H, t), 7.39(4H, s), 7.44(2H, d), 7.69(2H, d), 8.43(2H, s).

[0956] 실시예 23

[0957] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민(S)

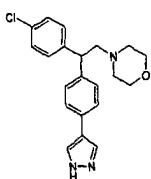


[0958]

[0959] 실시예 21과 동일한 절차를 사용하여 제조하였으나 AG-CP2법을 사용하여 키랄 분취용 HPLC에 의하여 거울상 이성체를 분리하였다. LCMS: (AG-CA) R_t 4.51 분, 98.0% ee. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.75(3H, s), 3.79(2H, d), 4.51(1H, t), 7.37-7.43(4H, m), 7.49(2H, d), 7.73(2H, d), 8.66(2H, s).

[0960] 실시예 24

[0961] 4-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-모폴린

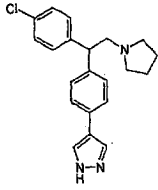


[0962]

[0963] 실시예 20에 개시된 절차에 따라, 그러나 디메틸아민을 모폴린 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.07 [M+H]⁺ 368.05. ¹H NMR(Me-d₃-OD) δ 2.50(4H, m), 2.97(2H, m), 3.60(4H, t), 4.26(1H, t), 7.27(6H, m), 7.49(2H, d), 7.89(2H, s).

[0964] 실시예 25

[0965] 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-2-피롤리딘-1-일-에틸]-페닐}-1H-피라졸



[0966]

[0967] 실시예 20에 개시된 절차에 따라, 그러나 디메틸아민을 피롤리딘 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.06 [M+H]⁺ 354.01. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 1.85(4H, m), 2.87(4H, m), 3.47(2H, d), 4.31(1H, t), 7.30-7.37(6H, m), 7.54(2H, d), 7.92(2H, s).

[0968] 실시예 26

[0969] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-이소프로필-아민

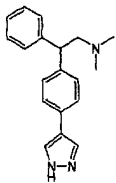


[0970]

[0971] 실시예 20에 개시된 절차에 따라, 그러나 디메틸아민을 이소프로필아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.10 [M+H]⁺ 340. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 1.31(6H, d), 3.38-3.45(1H, m), 3.65-3.74(2H, m), 4.39(1H, br t), 7.37(6H, m), 7.59(2H, d), 7.94(2H, s).

[0972] 실시예 27

[0973] 디메틸-{2-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민

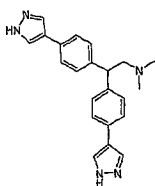


[0974]

[0975] 실시예 20에 개시된 절차에 따라, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 2.82 [M+H]⁺ 292.11. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.25(6H, s), 2.95-3.04(2H, m), 4.20(1H, t), 7.16(1H, t), 7.26-7.33(6H, m), 7.49(2H, d), 7.89(2H, s).

[0976] 실시예 28

[0977] {2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-디메틸-아민

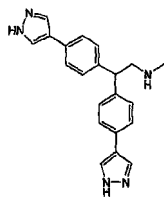


[0978]

[0979] 실시예 20에 개시된 절차에 따라, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 2.45 [M+H]⁺ 358.11. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.69(6H, s), 3.59(2H, d), 4.43(1H, t), 7.39(4H, d), 7.57(4H, d), 7.93(4H, s).

[0980] 실시예 29

[0981] {2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

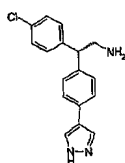


[0982]

[0983] 실시예 21에 개시된 절차에 따라, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 2.18 $[M+H]^+$ 344.11. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.65(3H, s), 3.60(2H, d), 4.34(1H, t), 7.36(4H, d), 7.59(4H, d), 7.94(4H, s).

[0984] 실시예 30

[0985] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민(R)

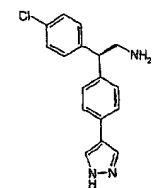


[0986]

[0987] 실시예 4와 동일한 절차를 사용하여 제조하였으나 AG-CP1법을 사용하여 키랄 분취용 HPLC에 의하여 거울상 이성체를 분리하였다. LCMS: (FL-C) R_t 10.97분, 95.7% ee. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 3.65(2H, m), 4.30(1H, t), 7.35-7.40(6H, m), 7.64(2H, d), 8.16(2H, s).

[0988] 실시예 31

[0989] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민(S)

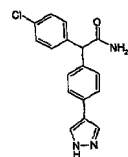


[0990]

[0991] 실시예 4와 동일한 절차를 사용하여 제조하였으나 AG-CP1법을 사용하여 키랄 분취용 HPLC에 의하여 거울상 이성체를 분리하였다. LCMS: (FL-C) R_t 9.63분, 100% ee. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 3.66(2H, m), 4.30(1H, t), 7.35-7.40(6H, m), 7.64(2H, d), 8.15(2H, s).

[0992] 실시예 32

[0993] 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드



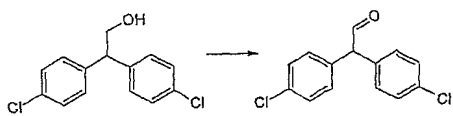
[0994]

[0995] 실시예 12A 및 이어서 12C에 개시된 절차에 따라, 그러나 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산을 비스-(4-클로로-페닐)-아세트산 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.53 $[M+H]^+$ 312. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 4.99(1H, s), 7.30-7.33(6H, m), 7.55(2H, d), 7.86-8.02(2H, br s).

[0996] 실시예 33

[0997] 1-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-피페라진

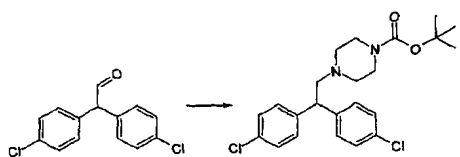
[0998] 37A. 비스-(4-클로로-페닐)-아세트알데히드



[0999]

[1000] 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(3.17 g, 7.49 mmol)을 디클로로메탄(40 ml) 중 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에탄올의 용액에 첨가하였다. 질소 하에 반응 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반하고, 2N NaOH를 첨가하고(15 ml), 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하여 표제 화합물을 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.62 [M+H]⁺ 262.91.

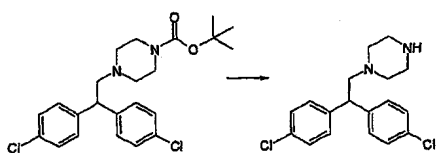
[1001] 33B. 4-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[1002]

[1003] 질소 분위기하에 메탄올 중 비스-(4-클로로-페닐)-아세트알데히드(3.74 mmol)의 용액, N-BOC-피페라진(1.05 g, 5.61 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 수소화시아노붕소나트륨(0.28 g, 4.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반하고, 물(3 ml)을 첨가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 에틸 아세테이트/석유 에테르(3:7)로 용리시키며 플래쉬 실리카 크로마토그래피 상에서 정제하여 표제 화합물(0.18 g, 조합된 30A 및 30B에 대한 수율 11%)을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.66 [M-BOC+H]⁺ 335.02.

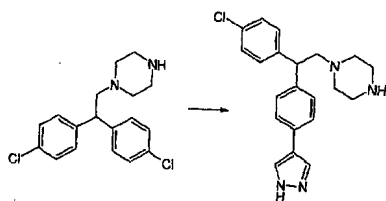
[1004] 33C. 1-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에틸]-피페라진



[1005]

[1006] 1 시간 동안 4-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 에틸 아세테이트(포화, 5 ml) 중 HCl로 처리하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 얻었다.

[1007] 33D. 1-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-피페라진

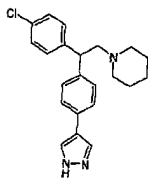


[1008]

[1009] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 1-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에틸]-피페라진을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.63 [M+H]⁺ 326.00. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 3.55-3.68(8H, m), 3.74(1H, t), 4.10-4.17(2H, m), 7.39(2H, d), 7.48(2H, d), 7.54(2H, d), 7.70(2H, d), 8.57(2H, br s).

[1010] 실시예 34

[1011] 1-(2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸)-피페리딘



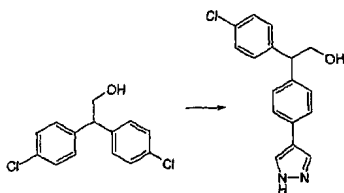
[1012]

[1013] 실시예 33A, 33B 및 33D에 개시된 절차에 따라, 그러나 피페리딘을 N-BOC-피페라진 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.21 [M+H]⁺ 366.09. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 1.44(2H, m), 1.53(4H, m), 2.39-2.57(4H, m), 2.94-3.09(2H, m), 4.26(1H, t), 7.22-7.35(6H, m), 7.50(2H, d), 7.91(2H, s).

[1014] 실시예 35

[1015] 4-{4-[2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-페닐}-1H-피라졸

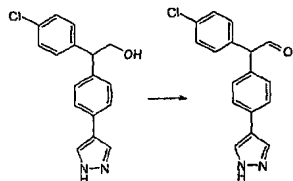
[1016] 35A. 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올



[1017]

[1018] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에탄올을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.72 [M+H]⁺ 299.00.

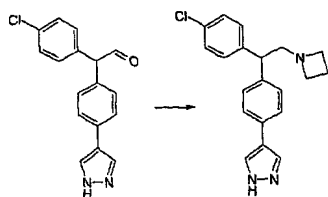
[1019] 35B. (4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트알데히드



[1020]

[1021] 실시예 33A에 개시된 절차에 따라, 그러나 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-에탄올을 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.97 [M+H]⁺ 294.98.

[1022] 35C. 4-{4-[2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-페닐}-1H-피라졸

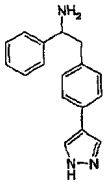


[1023]

[1024] 실시예 33B에 개시된 절차에 따라, 그러나 비스-(4-클로로-페닐)-아세트알데히드 및 N-BOC-피페라진을 (4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트알데히드 및 아제티딘으로 대체하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.99 [M+H]⁺ 338.09. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 3.57-3.60(1H, m), 3.63-3.70(2H, m), 3.71-3.77(1H, m), 4.01(2H, m), 4.14(2H, m), 4.40(1H, t), 7.40(4H, br s), 7.49(2H, d), 7.73(2H, d), 8.69(2H, br s).

[1025] 실시예 36

[1026] 1-페닐-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민



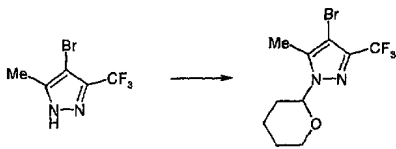
[1027]

[1028] 실시예 5에 개시된 절차에 따라, 그러나 3-브로모벤질마그네슘 브로마이드 및 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 4-브로모벤질마그네슘 브로마이드 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로 대체하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B2) R_t 2.44 [M+H]⁺ 264.04. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.99(2H, d), 4.13(1H, t), 7.10(2H, d), 7.20-7.38(5H, m), 7.45(2H, d), 7.91(2H, s).

[1029] 실시예 37

[1030] [4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트니트릴

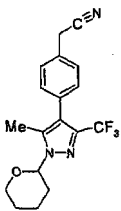
[1031] 37A. 4-브로모-5-메틸-1-(테트라히드로-피란-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸



[1032]

[1033] 클로로포름(31 ml) 중 4-브로모-5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸(1.4 g, 6.2 mmol, 1.0 당량)의 용액에 p-톨루엔 설펡산 일수화물(118 mg, 0.62 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고 3,4-디히드로-2H-피란(0.85 ml, 9.3 mmol, 1.5 당량)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온으로 가온시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 선형적 구배로 0-->25% EtOAc-석유로 용리하여 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 표제 화합물 1.4 g(59%)을 얻었다. LCMS (PS-A) R_t 3.72분 [M+H]⁺ 314.

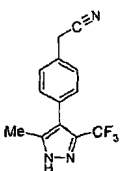
[1034] 37B. {4-[5-메틸-1-(테트라히드로-피란-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일]-페닐}-아세트니트릴



[1035]

[1036] 실시예 37A의 절차에 따라, 실시예 1에 개시된 조건하에 4-브로모-5-메틸-1-(테트라히드로-피란-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸을 4-(시아노메틸페닐)붕소산(미국 샌디에고 소재 Combi-Blocks사 제조, USA Cat. No. 2444-001)과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

[1037] 37C. [4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트니트릴



[1038]

[1039] 에틸 아세테이트(1 ml) 중 {4-[5-메틸-1-(테트라히드로-피란-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일]-페닐}-아세트니트릴(실시예

8B)(35 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량)에 에틸 아세테이트(1 ml) 중 HCl을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 표제 화합물을 선형적 구배(0-->30% 에틸 아세테이트-석유)로 용리하여 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 16 mg(60%)을 얻었다; LCMS (PS-A) R_t 2.85분 [M+H]⁺ 266.

[1040] 37D. [4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세토니트릴로부터 화학식 I의 화합물의 제조

[1041] (i) 실시예 2에 개시된 조건하에서 실시예 37B의 생성물을 벤즈알데히드와 반응시켜 2-[4-(5-메틸-1-(테트라히드로-피란-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-3-페닐-프로피오니트릴을 얻고, 이것을 실시예 37C에 개시된 조건하에서 1-테트라히드로피라닐기의 제거로 탈보호하여 2-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-3-페닐-프로피오니트릴을 얻을 수 있다.

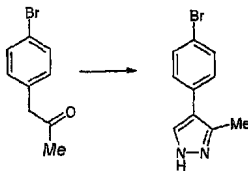
[1042] 2-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-3-페닐-프로피오니트릴 또는 이의 1-테트라히드로피라닐 유도체를 실시예 6의 방법에 따라 환원시켜 (이후 필요에 따라 실시예 41C의 방법에 따라 탈보호함) 2-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-3-페닐-프로필아민을 얻을 수 있다.

[1043] 또한 실시예 5에 개시된 그리냐드 반응 조건하에 실시예 37B의 생성물을 벤질 마그네슘 브로마이드 또는 페닐 마그네슘 브로마이드와 반응시켜 (실시예 37C의 방법에 의한 탈보호 후) 1-벤질-2-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민 및 2-[4-(5-메틸-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-1-페닐-에틸아민을 각각 얻을 수 있다.

[1044] 실시예 38

[1045] 피라졸 고리계의 제조

[1046] 38A. 4-(4-브로모-페닐)-3-메틸-1H-피라졸의 합성



[1047]

[1048] 4-브로모페닐아세트(5.0 g, 23.5 mmol, 1.0 당량)(Acros Organics 34216)에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(11.3 ml, 84.6 mmol, 3.6 당량)을 첨가하고 혼합물을 90°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고 남은 고부질을 더 가열하여 에탄올(235 ml)에 용해시켰다. 히드라진 수화물(1.37 ml, 28.2 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고 혼합물을 15 시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 고체를 디클로로메탄으로 배수하여 표제 화합물 2.24 g(40%)을 얻었다; LCMS (PS-A) R_t 2.87분 [M+H]⁺ 238. 추가 물질을 모액으로부터 분리할 수 있다.

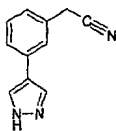
[1049] 38B. 4-(4-브로모-페닐)-3-메틸-1H-피라졸의 화학식 I 화합물로의 전환

[1050] (i) 실시예 38A에 개시된 절차에 따라 테트라히드로피라닐(THP) 유도체를 형성하여 피라졸 고리의 1 위치에서 4-(4-브로모-페닐)-3-메틸-1H-피라졸을 보호할 수 있다. 이후 표준 방식으로 에테르 용매 중에서 마그네슘으로 보호 유도체를 처리하여 브로모-페닐 성분으로부터 그리냐드 시약을 제조할 수 있다 (*J. March, Advanced Organic Chemistry*, 4판, 1992, John Wiley, New York, 622-625 페이지 참조). 그리냐드 시약을 니트로스티렌과 반응시키고(*Organic Syntheses, Collective Volume 1*, 413 페이지에 개시된 방법과 같은 표준 방법으로 제조된 니트로스티렌), 생성되는 니트로에틸 화합물을 환원시켜 2-{4-[3-메틸-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일]-페닐}-2-페닐-에틸아민을 얻었다. 실시예 8C의 방법을 사용하여 테트라히드로피라닐기를 제거하여 2-{4-[3-메틸-1H-피라졸-4-일]-페닐}-2-페닐-에틸아민을 얻는다.

[1051] (ii) 실시예 38A의 브로모-화합물을 화학식 I(A기는 E기에 결합된 질소 원자를 함유함)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 질소 함유 실체의 도입은 문헌(*Organic Letters*, 2002, 4권, No. 17, 2885-2888 페이지)에 개시된 팔라듐 촉매 아미노화 조건하에서 실시예 38A의 화합물을 [3-(4-클로로-페닐아미노)-프로필]-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르와 반응시킨 다음 표준 방법으로 t-부틸옥시카르보닐 보호기를 제거하여 수행할 수 있다.

[1052] 실시예 39

[1053] 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세토니트릴



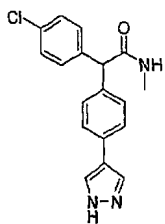
[1054]

[1055] 실시예 1에 개시된 절차에 따라, 그러나 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 대신 3-브로모페닐-아세토니트릴을 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A) 2.35분 [M+H]⁺ 184.

[1056] 예컨대 실시예 2에 개시된 바와 같은 알데히드 축합 반응 또는 실시예 5에 개시된 바와 같은 그리냐드 시약을 사용하여 3-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세토니트릴을 화학식 I의 화합물의 제조에 중간물로 사용할 수 있다.

[1057] 실시예 40

[1058] 2-(4-클로로-페닐)-N-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드

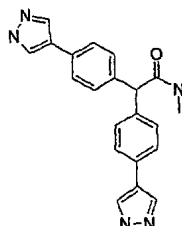


[1059]

[1060] 실시예 12A 및 이어서 12C에 개시된 절차에 따라, 그러나 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산을 비스-(4-클로로-페닐)-아세트산 대신에 그리고 암모니아를 메틸 아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS (PS-A2): R_t 2.64 [M+H]⁺ 326. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.79(3H, s), 4.94,(1H, br s), 7.26-7.35(6H, m), 7.55-7.57(2H, m), 7.96(2H, br s)

[1061] 실시예 41

[1062] N-메틸-2,2-비스-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드



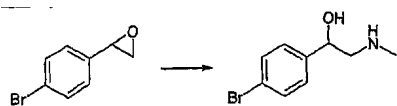
[1063]

[1064] 실시예 40에 개시된 절차에 따라, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS (PS-A2): R_t 2.19 [M+H]⁺ 358. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.80(3H, s), 4.95,(1H, br s), 7.32(4H, d), 7.56(4H, d), 7.98(4H, br s)

[1065] 실시예 42

[1066] 1-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

[1067] 42A. 1-(4-브로모-페닐)-2-메틸아미노-에탄올

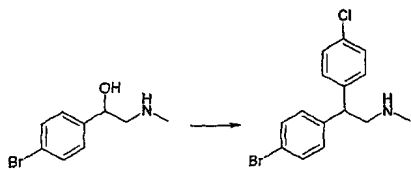


[1068]

[1069] 메틸아민(6.6 ml, 에탄올 중 33 부피%, 25.12 mmol) 중 2-(4-브로모페닐)-옥시란(0.5 g, 2.51 mmol)의 용액을 질소 분위기하에 실온에서 교반하였다. 18 시간 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:아세트산:물(120:15:3:2)로 용리하며 플래쉬 실리카 크로마토그래피 상에서 정제하여 소정 화합물을 아세

트산염으로서 얻었다. 메탄올 및 이어서 메탄올 중 2N 암모니아로 용리하며 Phenomenex_Strata_SCX 칼럼 상에서 추가로 정제하여 소정 생성물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.52 [M+H]⁺ 230.

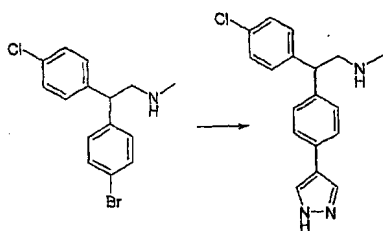
[1070] 42B. [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-메틸-아민



[1071]

[1072] 염화암모늄(278 mg, 2.087 mmol)을 클로로벤젠(3 ml) 중 1-(4-브로모-페닐)-2-메틸아미노-에탄올(160 mg, 0.696 mmol)의 교반 용액에 일부분씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 물(2 ml)을 적가한 다음 반응 혼합물을 디클로로메탄(100 ml) 및 포화 NaHCO₃(30 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 감압하에 여과 및 농축하였다. 이후 미정제 생성물을 메탄올 및 이어서 메탄올 중 2N 암모니아로 용리하며 Phenomenex_Strata_SCX 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 소정 생성물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.58 [M+H]⁺ 324.

[1073] 42C. {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

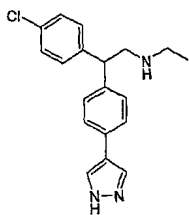


[1074]

[1075] 에탄올(7.5 ml) 중 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-메틸-아민(6.1 g, 13.716 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(5.3 g, 27.431 mmol) 및 K₃PO₄(10.19 g, 48.00 mmol)의 용액, 메탄올(11.5 ml), 톨루엔(7.5 ml) 및 물(11.5 ml)을 2분 동안 질소로 퍼징하였다. 이후 비스(트리-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0)(175 mg, 2.5 mol%)을 첨가하고 반응 혼합물을 2분간 더 질소로 퍼징하였다. 이후 혼합물을 17 시간 동안 질소 하에 80°C로 가열하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 2N NaOH 사이로 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 조합한 유기층을 브라인으로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 감압하에 농축하였다. 미정제 반응 혼합물을 디클로로메탄:메탄올:아세트산:물(90:18:3:2)로 용리시키며 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 표제 화합물(3.6 g)을 얻었다; LCMS (PS-A2) R_t 2.08분 [M+H]⁺ 312.

[1076] 실시예 43

[1077] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-에틸-아민

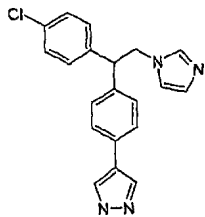


[1078]

[1079] 실시예 42A 내지 42C에 개시된 절차에 따라, 그러나 메틸아민을 에틸아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.11 [M+H]⁺ 326. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 1.15(3H, t), 2.83(2H, q), 3.35-3.43(2H, m), 4.25(1H, t), 7.30-7.48(6H, m), 7.57(2H, d), 7.95(2H, s).

[1080] 실시예 44

[1081] 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-2-이미다졸-1-일-에틸]-페닐}-1H-피라졸



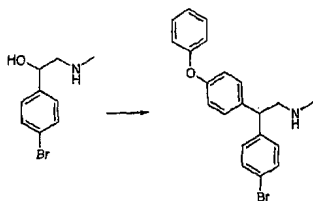
[1082]

[1083] 실시예 42A 내지 42C에 개시된 절차에 따라, 그러나 메틸아민을 이미다졸 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.73 $[M+H]^+$ 349. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 4.60(1H, t), 4.95(2H, d), 7.32(2H, d), 7.42(4H, s), 7.53-7.60(3H, m), 7.70(1H, s), 8.05(2H, s), 9.0(1H, s).

[1084] 실시예 45

[1085] 메틸-{2-(4-페녹시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민

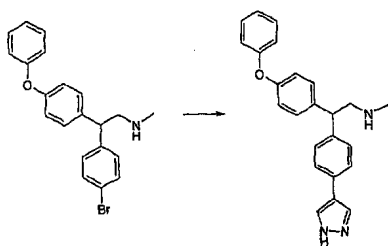
[1086] 45A. [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-페녹시-페닐)-에틸]-메틸-아민



[1087]

[1088] 실시예 42B에 개시된 절차에 따라, 그러나 클로로벤젠을 디페닐 에테르 대신 사용하고 니트로벤젠을 용매로서 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.54 $[M+H]^+$ 382.

[1089] 45B. 메틸-{2-(4-페녹시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민



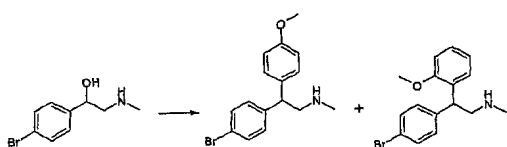
[1090]

[1091] 실시예 42C에 개시된 절차에 따라, 그러나 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-메틸-아민을 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-페녹시-페닐)-에틸]-메틸-아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.04 $[M+H]^+$ 370. 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) δ 2.75(3H, s), 3.75(2H, d), 4.38(1H, t), 6.98(4H, dd), 7.12(1H, t), 7.33-7.40(6H, m), 7.61(2H, d), 7.95(2H, s).

[1092] 실시예 46

[1093] {2-(4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

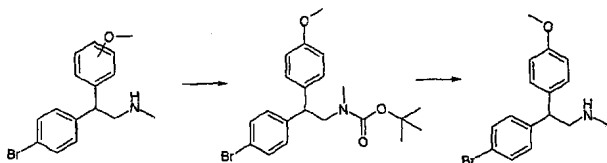
[1094] 46A. [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민



[1095]

[1096] 실시예 42B에 개시된 절차에 따라, 그러나 아니솔을 클로로벤젠으로 대체하여 표제 화합물을 해당 오르토-메톡시 유사체와의 위치 이성체(약 4:1)의 혼합물로서 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.24 [M+H]⁺ 320.

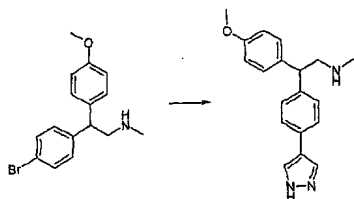
[1097] 46B. [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민



[1098]

[1099] BOC₂O(941 mg, 4.309 mmol)를 디클로로메탄(10 ml) 중 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민 (및 이의 위치 이성체)(1.38 g, 4.309 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:9)로 용리시키며 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 중간물인 BOC 보호된 화합물을 소정의 단일 이성체(540 mg)로서 얻었다. 이후 생성물을 3 일 동안 디에틸 에테르(30 ml) 중 HCl의 포화 용액 중에서 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.21 [M+H]⁺ 320.

[1100] 46C. {2-(4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민



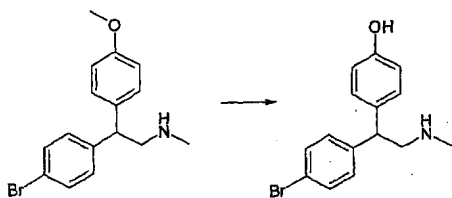
[1101]

[1102] 실시예 42C에 개시된 절차에 따라, 그러나 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-메틸-아민을 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.52 [M+H]⁺ 308. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.75(3H, s), 3.75(2H, dd), 3.80(3H, s), 4.38(1H, t), 6.95(2H, d), 7.32(2H, d), 7.45(2H, d), 7.70(2H, d), 8.52(2H, s).

[1103] 실시예 47

[1104] 메틸-{2-[4-(피라진-2-일옥시)-페닐]-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민

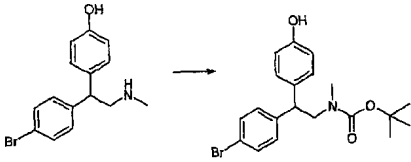
[1105] 47A. 4-[1-(4-브로모-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-페놀



[1106]

[1107] 삼브롬화붕소(7.8 ml, 디클로로메탄내 1.0M)를 질소 분위기하에 0°C에서 디클로로메탄(8 ml) 중 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민(500 mg, 1.56 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음 1 시간 더 교반하였다. 혼합물을 얼음 위에 부은 다음 디클로로메탄 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석시켰다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하여 소정 생성물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.76 [M+H]⁺ 306.

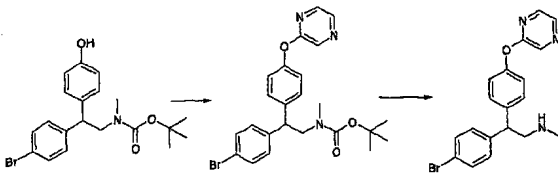
[1108] 47B. [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르



[1109]

[1110] BOC₂O(269 mg, 1.23 mmol)를 디클로로메탄(20 ml) 중 4-[1-(4-브로모-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-페놀(360 mg, 1.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하고 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LC/MS:(FL-A) R_t 3.85 [M+H]⁺ 406.

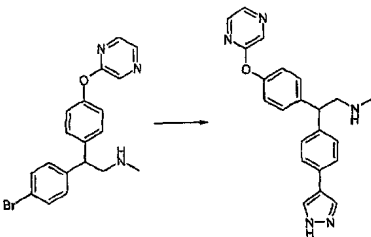
[1111] 47C {2-(4-브로모-페닐)-2-[4-(피라진-2-일옥시)-페닐]-에틸}-메틸-아민



[1112]

[1113] 디메틸포름아미드(8 ml) 중 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-히드록시-페닐)-에틸]-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르(125 mg, 0.31 mmol), 2-클로로피라진(35.2 mg, 0.31 mmol) 및 K₂CO₃(213 mg, 1.54 mmol)의 용액을 17 시간 동안 100°C로 가열하였다. 냉각시, 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃ 용액 사이로 분배하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 이후 미정제 생성물을 디에틸 에테르(15 ml) 중 포화 HCl로 처리하고 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 이후 용매를 감압하에 제거하고 미정제 생성물을 메탄올 및 이어서 메탄올 중 2N 암모니아로 용리하면서 Phenomenex_Strata_SCX 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 소정 생성물(82 mg)을 얻었다. LC/MS:(PS-B3) R_t 3.17 [M+H]⁺ 384.

[1114] 47D. 메틸-{2-[4-(피라진-2-일옥시)-페닐]-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민



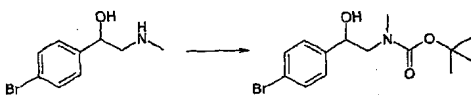
[1115]

[1116] 실시예 42C에 개시된 절차에 따라, 그러나 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-메틸-아민을 {2-(4-브로모-페닐)-2-[4-(피라진-2-일옥시)-페닐]-에틸}-메틸-아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS:(PS-B3) R_t 2.48 [M+H]⁺ 372. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.80(3H, s), 3.75-3.90(2H, m), 4.50(1H, t), 7.23(2H, d), 7.50(4H, t), 7.75(2H, d), 8.12(1H, d), 8.33(1H, d), 8.42(2H, s), 8.48(1H, s).

[1117] 실시예 48

[1118] 메틸-{2-페녹시-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-아민

[1119] 48A. [2-(4-브로모-페닐)-2-히드록시-에틸]-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르

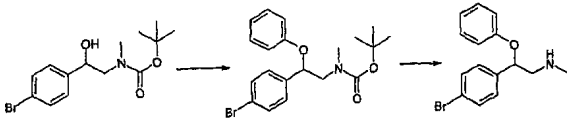


[1120]

[1121] BOC₂O(1.90 g, 8.69 mmol)를 디클로로메탄(20 ml) 중 1-(4-브로모-페닐)-2-메틸아미노-에탄올(2.00 g, 8.69

mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 용리시키면서 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 소정 생성물(2.1 g)을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.16 [M+H]⁺ 330.

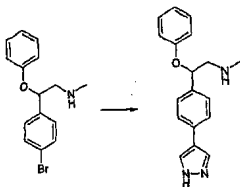
[1122] 48B. [2-(4-브로모-페닐)-2-페녹시-에틸]-메틸-아민



[1123]

[1124] 디에틸 아조디카르복실레이트(358 μl, 2.27 mmol)를 테트라히드로푸란(10 ml) 중 [2-(4-브로모-페닐)-2-히드록시-에틸]-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르(500 mg, 1.51 mmol), 트리페닐포스핀(596 mg, 2.27 mmol) 및 페놀(285 mg, 3.03 mmol)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기하에 17 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 NaHCO₃ 용액 사이로 분배하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 이후 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:9)로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 중간물인 BOC 보호된 화합물을 얻고, 이것을 이후 디에틸 에테르(20 ml) 중 HCl의 포화 용액 중에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 얻었다. 메탄올 및 이어서 메탄올 중 2N 암모니아로 용리시키면서 Phenomenex_Strata_SCX 칼럼 크로마토그래피로 더 정제하여 소정 생성물을 유리 염기(94 mg)로 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 4.04 [M+H]⁺ 406.

[1125] 48C. 메틸-([2-페녹시-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸]-아민



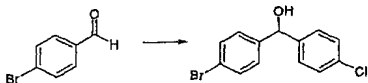
[1126]

[1127] 실시예 42C에 개시된 절차에 따라, 그러나 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-메틸-아민을 [2-(4-브로모-페닐)-2-페녹시-에틸]-메틸-아민 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.73 [M-PhO+H]⁺ 200. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.50(3H, s), 2.90(1H, dd), 3.15(1H, dd), 5.40(1H, dd), 6.85(1H, t), 6.90(2H, d), 7.18(2H, t), 7.40(2H, d), 7.55(2H, d), 7.93(2H, s).

[1128] 실시예 49

[1129] 2-((4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메톡시)-에틸아민

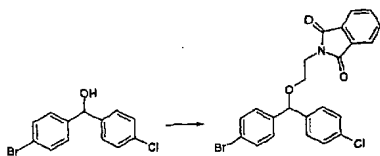
[1130] 49A. (4-브로모-페닐)-(4-클로로-페닐)-메탄올



[1131]

[1132] 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드(12.97 ml, 디에틸 에테르 중 1M 용액)를 질소 분위기하에 0°C에서 테트라히드로푸란(25 ml) 중 4-브로모벤즈알데히드(2.0 g, 10.81 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 17 시간 동안 교반하였다. 이후 물(3 ml)을 첨가하고 용매를 감압하에 제거하였다. 이후 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1N HCl 용액 사이로 분배하였다. 유기층을 브라인으로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 미정제 생성물을 이후 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:9)로 용리시키면서 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 표제 화합물(2.30g)을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.49 [M-H]⁺ 297.

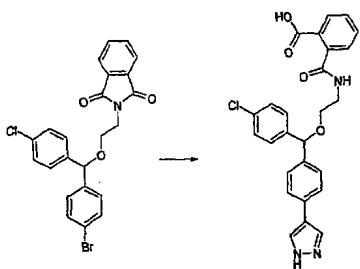
[1133] 49B. 2-{2-[(4-브로모-페닐)-(4-클로로-페닐)-메톡시]-에틸}-이소인돌-1,3-디온



[1134]

[1135] 톨루엔(50 ml) 중 (4-브로모-페닐)-(4-클로로-페닐)-메탄올(2.3 g, 7.73 mmol), N-(2-히드록시에틸)프탈리미드(1.4 g, 7.36 mmol) 및 파라-톨루엔설폰산 일수화물(560 mg, 2.94 mmol)의 혼합물을 17 시간 동안 딥-스탁 조건하에서 환류 온도로 가열하였다. 냉각시, 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이로 배분하였다. 이후 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과 및 농축하였다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:4)로 용리시키면서 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 표제 화합물(1.95 g)을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 4.07 매스 이온은 전혀 관찰되지 않음.

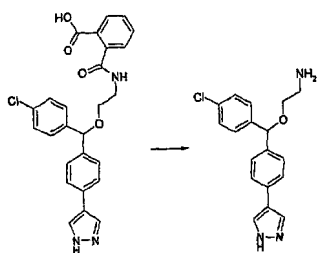
[1136] 49C. N-(2-{(4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메톡시}-에틸)-프탈람산



[1137]

[1138] 실시예 42C에 개시된 절차에 따라, 그러나 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-클로로-페닐)-에틸]-메틸-아민을 2-{2-[(4-브로모-페닐)-(4-클로로-페닐)-메톡시]-에틸}-이소인돌-1,3-디온 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS:(FS-A) R_t 2.85 [M-H]⁺ 474.

[1139] 49D. 2-{(4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메톡시}-에틸아민

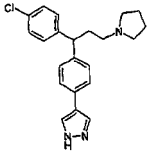


[1140]

[1141] 히드라진 일수화물(159 μl, 3.28 mmol)을 메탄올(6 ml) 중 N-(2-{(4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메톡시}-에틸)-프탈람산(260 mg, 0.55 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 80°C에서 교반하였다. 냉각시, 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 생성물을 디클로로메탄:메탄올:아세트산:물(90:18:3:2)로 용리시키면서 칼럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하였다. 메탄올 및 이어서 메탄올 중 2N 암모니아로 용리시키면서 Phenomenex_Strata_SCX 칼럼 크로마토그래피로 더 정제하여 소정 생성물을 유리 염기(120 mg)로서 얻었다. LC/MS:(FL-A) R_t 2.07 [M-NH₂CH₂CH₂O+H]⁺ 267. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.85(2H, t), 3.55(2H, t), 5.45(1H, s), 7.35-7.40(6H, m), 7.58(2H, d), 7.95(2H, s).

[1142] 실시예 50

[1143] 4-{4-[1-(4-클로로-페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로필]-페닐}-1H-피라졸

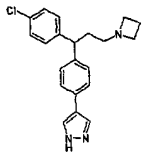


[1144]

[1145] 실시예 8에 개시된 절차에 따라, 그러나 메틸아민을 피롤리딘 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.25 $[M+H]^+$ 366. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 1.83-1.95(2H, m), 1.95-2.09(2H, m), 2.4-2.5(2H, m), 2.88-2.97(2H, m), 3.02(2H, dd), 3.52-3.61(2H, m), 4.02(1H, t), 7.25(4H, q), 7.32(2H, d), 7.55(2H, d), 8.41(2H, s).

[1146] 실시예 51

[1147] 4-{4-[3-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페닐)-프로필]-페닐}-1H-피라졸

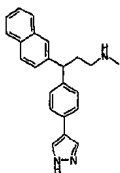


[1148]

[1149] 실시예 8에 개시된 절차에 따라, 그러나 메틸아민을 피롤리딘 대신 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.18 $[M+H]^+$ 352. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.12-2.25(2H, m), 3.00(2H, t), 3.85-3.98(5H, m), 4.05-4.17(2H, m), 7.18(2H, d), 7.19(4H, s), 7.45(2H, d), 7.83(2H, s).

[1150] 실시예 52

[1151] 메틸-{3-나프탈렌-2-일-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-아민

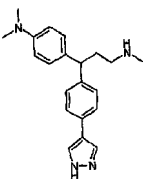


[1152]

[1153] 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 2-나프틸마그네슘 브로마이드로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.26 $[M+H]^+$ 342. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.57-2.70(2H, m), 2.70(3H, s), 2.90-3.10(2H, m), 4.32(1H, t), 7.40-7.52(5H, m), 7.70(2H, m), 7.80-7.90(4H, m), 8.70(2H, s).

[1154] 실시예 53

[1155] 디메틸-(4-{3-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-페닐)-아민

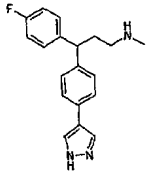


[1156]

[1157] 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 4-(N,N-디메틸)아닐린마그네슘 브로마이드로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 1.55 $[M+H]^+$ 335. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.46-2.60(2H, m), 2.69(3H, s), 2.95(2H, t), 3.27(6H, s), 4.25(1H, t), 7.45(2H, d), 7.60-7.72(6H, m), 8.50(2H, s).

[1158] **실시예 54**

[1159] **{3-(4-플루오로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민**

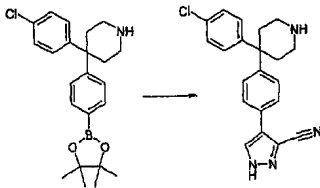


[1160]

[1161] 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 $[M+H]^+$ 310. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.40-2.55 (2H, d), 2.70 (3H, s), 2.90-3.0 (2H, m), 4.12 (1H, t), 7.05 (2H, t), 7.32-7.40 (4H, m), 7.63 (2H, d), 8.33 (2H, s).

[1162] **실시예 55**

[1163] **4-{4-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-4-일]-페닐}-1H-피라졸-3-카르보니트릴**

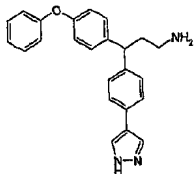


[1164]

[1165] 실시예 1에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-피페리딘을 사용하고, 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드로클로라이드 대신 4-브로모-1H-피라졸-3-카르보니트릴을 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.22 $[M+H]^+$ 363. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.52-2.70 (4H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 7.25 (4H, s), 7.37 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.02 (1H, s).

[1166] **실시예 56**

[1167] **3-(4-페녹시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민**

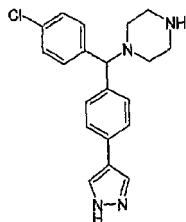


[1168]

[1169] 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드는 4-페녹시페닐마그네슘 브로마이드로, 메틸아민은 암모니아로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.28 $[M+H]^+$ 370.34. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.38-2.46 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, t), 4.03-4.10 (1H, t), 6.94-7.0 (4H, d), 7.08-7.14 (1H, t), 7.30-7.39 (6H, m), 7.55-7.58 (2H, d), 7.90-7.97 (2H, br s), 8.54-8.60 (1H, br s).

[1170] **실시예 57**

[1171] 1-((4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진



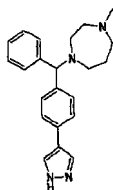
[1172]

[1173] 실시예 1에 기재되어 있는 방법을 따르되, 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드로클로라이드를 1-(4,4'-디클로로-벤즈히드릴)-피페라진으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.82 [M-H]⁺ 351.27.

¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 3.0-3.25 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 5.05-5.25 (1H, br s), 7.40-7.50 (2H, d), 7.65-7.83 (6H, m), 8.45 (2H, s).

[1174] 실시예 58

[1175] 1-메틸-4-((페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-[1,4]디아제판



[1176]

[1177] 실시예 1에 기재되어 있는 방법을 따르되, 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드로클로라이드를 1-[p-클로로 디페닐메틸]-4-메틸-1,4-디아자시클로헵탄 디히드로클로라이드로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS:

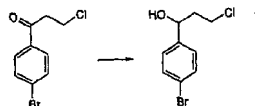
(PS-B3) R_t 2.85 [M+H]⁺ 347.18. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.25-2.60 (2H, br m), 3.00 (3H, s), 3.40-4.18 (8H, br m), 5.78 (1H, s), 7.40-7.48 (1H, m), 7.49-7.55 (2H, t), 7.75-7.80 (2H, d), 7.82-7.98 (4H, m), 8.32 (2H, s).

[1178] 실시예 59

[1179] {3-(3-클로로-페녹시)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민

[1180] 59A. 1-(4-브로모-페닐)-3-클로로-프로판-1-올

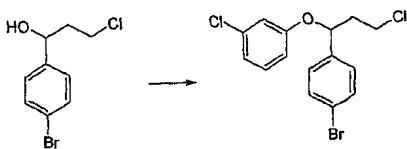
[1181] (J. Med. Chem, 2004, 47, 3924-3926)



[1182]

[1183] 테트라히드로푸란(9 ml) 및 물(0.58 ml) 중 1-(4-브로모-페닐)-3-클로로-프로판-1-올(1 g, 4.04 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(0.16 g, 4.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 물을 조심스럽게 첨가하여 쿨링한 뒤, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과한 뒤, 농축시켜, 표제 화합물을 얻었으며, 이는 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.07 [M+H]⁺ 이온화 없음.

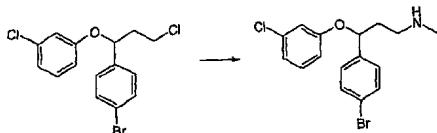
[1184] **59B. [3-(4-브로모-페닐)-3-(3-클로로-페녹시)-프로필]-클로라이드**



[1185]

[1186] 실시예 48B에 개시되어 있는 방법에 따라 3-클로로페놀을 1-(4-브로모-페닐)-3-클로로-프로판-1-올과 반응시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이는 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

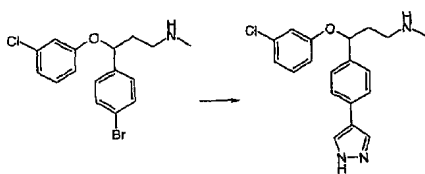
[1187] **59C. [3-(4-브로모-페닐)-3-(3-클로로-페녹시)-프로필]-메틸-아민**



[1188]

[1189] 에탄올(4 ml) 중 33% 메틸아민 중 3-(4-브로모-페닐)-3-(3-클로로-페녹시)-프로필]-클로라이드 용액을 50 W 전력을 사용하여 30분간 100℃에서 CEM 마이크로파로 가열시켰다. 용매는 제거하고, 미정제 생성물은 메탄올에 이어 메탄올 중 2 N 암모니아 순으로 용출시키는 Phenomenex Strata SCX 이온 교환 컬럼을 통해 정제시켰다. 생성물은 디클로로메탄에 이어 SP4 biotage를 사용하는 디클로로메탄:메탄올:아세트산:물(90:18:3:2)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 3.42 [M+H]⁺ 356.19.

[1190] **59D. {3-(3-클로로-페녹시)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민**



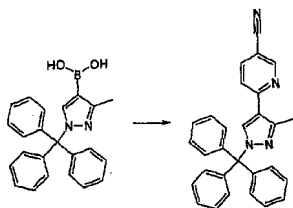
[1191]

[1192] 실시예 1에 개시되어 있는 방법에 따라 [3-(4-브로모-페닐)-3-(3-클로로-페녹시)-프로필]-메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.80 [M+H]⁺ 342.26. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.19-2.30 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.10-3.28 (2H, m), 5.40-5.47 (1H, m), 6.80-6.88 (1H, d), 6.88-6.94 (1H, d), 6.96 (1H, s), 7.15-7.20 (1H, t), 7.38-7.45 (2H, d), 7.57-7.65 (2H, d), 7.98 (2H, s).

[1193] **실시예 60**

[1194] **메틸-{2-페닐-2-[6-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-에틸}-아민**

[1195] **60A. 6-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-니코티노니트릴**



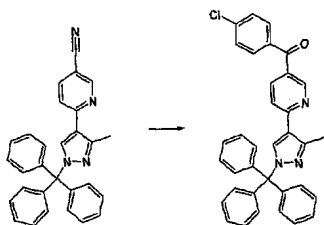
[1196]

[1197] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3 ml) 중 6-클로로-니코티노니트릴(0.2 g, 1.49 mmol) 및 3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-보론산^{*}(0.5 g, 1.36 mmol)의 용액에 수(1.5 ml) 중 탄산나트륨(0.36 g, 3.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 질소로 탈기시킨 뒤, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하고, 30분간 135℃에서 CEM 마이크로파로 가열시켰다(50 W 전력). 반응물은 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 2 N NaOH로

염기화시킨 수성 유기 추출물을 합하고, 건조시킨 뒤 (MgSO₄), 용매를 제거하였다. 미정제 생성물은 소량의 메탄올에 현탁시키고, 백색 침전물은 여과하여, 표제 화합물을 얻었다(0.32 g, 53% 수율). LC/MS: (PS-A2) R_t 4.52 [M+H]⁺ 427.26.

[1198] *이 출발 물질은 EP1382603A1에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

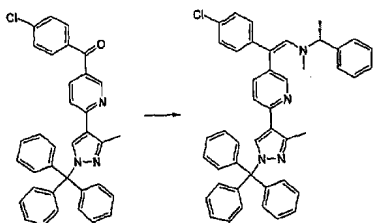
[1199] **60B. (4-클로로-페닐)-[6-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-메타논**



[1200]

[1201] 무수 테트라히드로푸란(4 ml) 중 6-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-니코티노니트릴(0.5 g, 1.17 mmol)의 용액에 4-클로로벤젠마그네슘 브로마이드(1.52 ml, 1.52 mmol, 디에틸 에테르 중 1 M)를 첨가하고; 반응 혼합물은 16시간 동안 질소 하에서 교반시켰다. 반응물은 2 N HCl을 첨가하여 pH 2 이하로 퀀칭시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 그 뒤 포화 이탄산나트륨을 사용하여 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 합하고, 건조시킨 뒤 (MgSO₄), 용매를 제거하고, 잔류물은 석유에 이어 에틸 아세테이트:석유 에테르(15:85)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(0.49 mg, 77% 수율). LC/MS: (PS-A2) R_t 4.45 [M+H]⁺ 540.30, 542.28.

[1202] **60C. {2-(4-클로로-페닐)-2-[6-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-비닐}-메틸-(1-페닐-에틸)-아민**

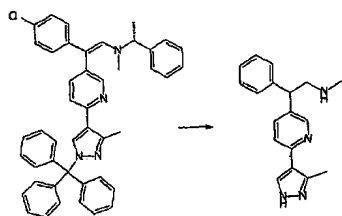


[1203]

[1204] -15°C에서 n-부틸리튬(0.47 ml, 0.76 mmol, 헥산 중 1.6 M)을 무수 테트라히드로푸란(9 ml) 중 (R) (디페닐-포스포노일메틸)-메틸-(1-페닐-에틸)-아민* (0.18 g, 0.51 mmol)의 용액에 적가하였다. 15분 후, 테트라히드로푸란(0.9 ml) 중 (4-클로로-페닐)-[6-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-메타논(0.14 g, 0.25 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물은 -15°C에서 30분 더 교반한 뒤, 1시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물은 물로 퀀칭하고, 디에틸 에테르로 추출한 뒤, 유기 추출물은 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜, 표제 화합물을 얻었으며, 이는 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[1205] *이 출발 물질은 문헌 [Tetrahedron Asymmetry, 2003, 14, 1309-1316]에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

[1206] **60D. 메틸-{2-페닐-2-[6-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-에틸}-아민**



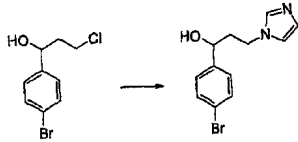
[1207]

[1208] 에탄올 중 {2-(4-클로로-페닐)-2-[6-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-비닐}-메틸-(1-페닐-에틸)-아민의 용액에 활성 탄소 상 10 중량% 팔라듐을 첨가하고, 17시간 동안 반응 혼합물에 수소 기체를 가하였다. 혼합물은 Celite®를 통해 여과시키고, 모액(mother liquor)은 농축시킨 뒤, 잔류물을 디클로로메탄:메탄올:아세트산:물(240:20:3:2)에 이어 디클로로메탄:메탄올:아세트산:물(90:18:3:2)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 1.59 [M+H]⁺ 293.18. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.25 (2H, s), 4.15-4.20 (1H, t), 7.10-7.18 (1H, m), 7.25 (4H, m), 7.45 (1H, d), 7.67 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 8.38 (1H, s).

[1209] **실시예 61**

[1210] **4-(4-[1-(4-클로로-페닐)-3-이미다졸-1-일-프로필]-페닐)-1H-피라졸**

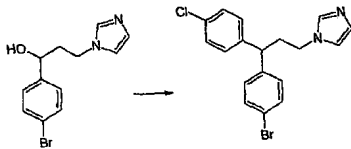
[1211] **61A. 1-(4-브로모-페닐)-3-이미다졸-1-일-프로판-1-올**



[1212] 디메틸포름아미드(18 ml) 중 1-(4-브로모-페닐)-3-클로로-프로판-1-올* (1.5 g, 6.01 mmol) 및 이미다졸 (1.23 g, 18.03 mmol)의 용액을 100°C에서 18시간 동안 가열시킨 뒤, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기 추출물은 합하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시킨 뒤, 메탄올:디클로로메탄(2:98)에 이어 메탄올:디클로로메탄(6:94)으로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(0.75 g, 44% 수율). LC/MS: (PS-B3) R_t 2.48 [M+H]⁺ 281.14, 283.11.

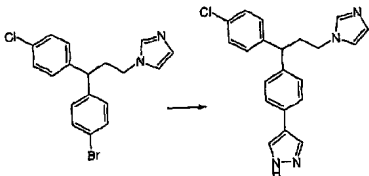
[1214] *이 출발 물질은 실시예 43A에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

[1215] **61B. 1-[3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로필]-1H-이미다졸**



[1216] 실시예 42B에 개시되어 있는 방법에 따라 클로로벤젠(5 ml)을 1-(4-브로모-페닐)-3-이미다졸-1-일-프로판-1-올(0.41 mg, 1.46 mmol)과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다(0.37 g, 67% 수율). LC/MS: (PS-A2) R_t 2.40 [M+H]⁺ 375.16, 377.17.

[1218] **61C. 4-(4-[1-(4-클로로-페닐)-3-이미다졸-1-일-프로필]-페닐)-1H-피라졸**

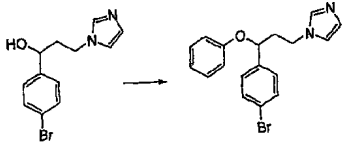


[1219] 실시예 1에 개시되어 있는 방법에 따라 1-[3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로필]-1H-이미다졸을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.21 [M+H]⁺ 363.28. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.55-2.70 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.10-7.60 (9H, m), 7.65 (1H, s), 7.90-8.00 (2H, d).

[1221] **실시예 62**

[1222] 4-[4-(3-이미다졸-1-일-1-페녹시-프로필)-페닐]-1H-피라졸

[1223] 62A. 1-[3-(4-브로모-페닐)-3-페녹시-프로필]-1H-이미다졸

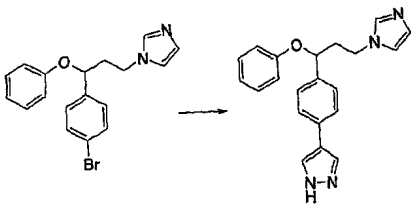


[1224]

[1225] 실시예 48B에 개시되어 있는 방법에 따라 페놀을 1-(4-브로모-페닐)-3-이미다졸-1-일-프로판-1-올*과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.30 [M+H]⁺ 357.26, 359.27.

[1226] *이 출발 물질은 실시예 47A에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

[1227] 62B. 4-[4-(3-이미다졸-1-일-1-페녹시-프로필)-페닐]-1H-피라졸

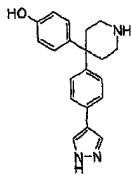


[1228]

[1229] 실시예 1에 개시된 방법에 따라 1-[3-(4-브로모-페닐)-3-페녹시-프로필]-1H-이미다졸을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 [M+H]⁺ 345.30. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.30-2.55 (2H, m), 4.25-4.45 (2H, m), 5.10-5.15 (1H, m), 6.80-6.90 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, t), 7.25 (1H, s), 7.35-7.40 (2H, d), 7.55-7.60 (2H, d), 7.85 (1H, s), 7.95 (2H, s).

[1230] 실시예 63

[1231] 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페놀

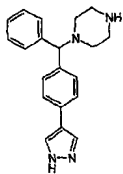


[1232]

[1233] 실시예 14에 기재되어 있는 방법을 따르되, 용매로서 니트로벤젠을 사용하고, 클로로벤젠을 페놀로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A3) R_t 5.07 [M+H]⁺ 320. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.97 (2H, s), 7.49 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.68 (2H, d), 2.840 (4H, bs), 2.376 (4H, bs).

[1234] 실시예 64

[1235] 1-((4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진



[1236]

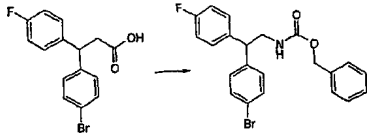
[1237] 실시예 57에 기재되어 있는 방법에 따라, 표제 화합물을 얻었다. LCMS: (PS-A3) R_t 6.38 [M+H]⁺ 319. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 8.53 (2H, s), 7.90 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.40-7.30 (3H, m), 5.70 (1H, s),

3.68 (4H, bs), 3.51-3.48 (4H, m).

[1238] **실시예 65**

[1239] **{2-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민**

[1240] **65A. [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-카르복산 벤질 에스테르**

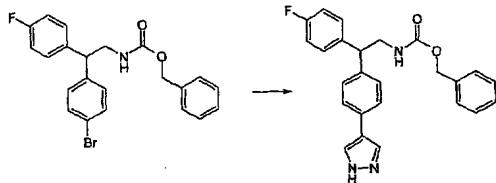


[1241]

[1242] 0℃에서 아세톤(4 ml) 중 3-(4-플루오로페닐)-3-(4-브로모페닐)프로피온산* (1.0 g, 3.09 mmol)의 용액에 아세톤(1.6 ml) 중 트리에틸아민(561 ul, 4.02 mmol) 및 아세톤(1.6 ml) 중 에틸 클로로포르메이트(443 ul, 4.64 mmol)를 순차 첨가하였다. 반응물은 실온으로 가온하고, 30분간 교반한 뒤, 0℃로 다시 냉각시키고, 수(1.6 ml) 중 아지드화나트륨(402 mg, 6.18 mmol)을 첨가하였다. 생성된 갈색 용액은 45분간 교반한 뒤, 물(10 ml) 및 디에틸 에테르(10 ml)를 첨가하였다. 수성층은 분리하고, 에틸 아세테이트(10 ml)로 더 추출하였다. 합한 유기액은 포화 염수로 세척하고, 건조시킨 뒤(MgSO₄), 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물은 무수 톨루엔(12 ml)에 용해시킨 뒤, 벤질 알코올(567 ul, 9.27 mmol)을 첨가하고, 40분간 80℃로 가열시켰다. 반응물은 실온으로 냉각시킨 뒤, 에틸 아세테이트(50 ml) 및 포화 이탄산나트륨(50 ml)을 첨가하였다. 유기액은 분리하고, 이탄산 용액(50 ml), 염산(2 N, 100 ml) 및 포화 염수(50 ml)로 더 세척한 뒤, 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트/석유의 구배 (5:95) 내지 (15:85)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(594 mg, 45%). LC/MS: (PS-A2) R_t 3.18 이온화 없음.

[1243] *이 출발 물질은 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드로 치환하여, 실시예 8A 내지 실시예 8C에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

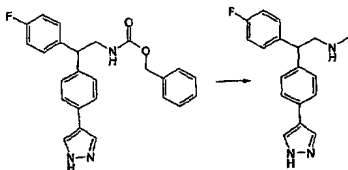
[1244] **65B. {2-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-카르복산 벤질 에스테르**



[1245]

[1246] 실시예 1에 개시되어 있는 방법에 따라 [2-(4-브로모-페닐)-2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-카르복산 벤질 에스테르를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.20 [M+H]⁺ 416.

[1247] **65C. {2-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민**



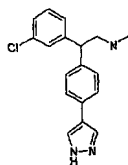
[1248]

[1249] 수소화알루미늄리튬(5.3 ml, 5.30 mmol, 테트라히드로푸란 중 1 M)은 질소 하 0℃에서 테트라히드로푸란(5 ml) 중 {2-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-카르복산 벤질 에스테르(439 mg, 1.06 mmol)에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온으로 가온시키고, 51시간 동안 교반한 뒤, 물(5 ml), 수산화나트륨 수용액(2 N, 5 ml) 및 에틸 아세테이트(10 ml)로 퀀칭하였다. 수성층은 분리하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기액은 포화 수성 염수로 세척한 뒤 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물은 디클로로메탄:메탄올:아세트산:물의 구배 (120:15:3:2) 내지 (90:18:3:2)로 용출시킨 컬럼 크

로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었고, 그 뒤 이는 히드로클로라이드 염(100 mg, 32%)으로 전환시켰다. LC/MS: (PS-A2) R_t 1.87 [M+H]⁺ 296. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 8.20 (2H, s), 7.57 (2H, d), 7.34-7.29 (4H, m), 7.02 (2H, t), 4.32 (1H, t), 3.67 (2H, d), 2.65 (3H, s).

[1250] **실시예 66**

[1251] **{2-(3-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민**



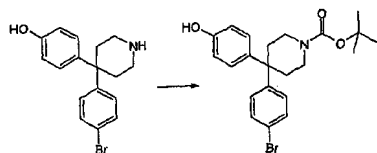
[1252]

[1253] 실시예 65에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A3) R_t 4.92 [M+H]⁺ 312. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 8.50 (2H, s), 7.63 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.34 (1H, s), 7.30-7.20 (3H, m), 4.40 (1H, t), 3.70 (2H, d), 2.65 (3H, s).

[1254] **실시예 67**

[1255] **4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**

[1256] **67A. 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-히드록시-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르**

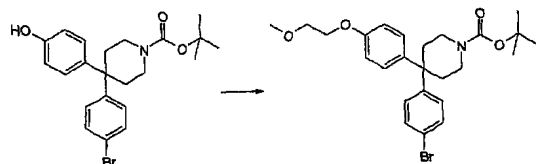


[1257]

[1258] 실시예 47B에 기재되어 있는 방법을 사용하되, 4-[1-(4-브로모-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-페놀을 4-[4-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일]-페놀*로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.45 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.11 (2H, d), 6.68 (2H, d), 3.35-3.18 (4H, m), 2.31-2.20 (4H, m), 1.38 (9H, s).

[1259] *이 출발 물질은 실시예 63에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

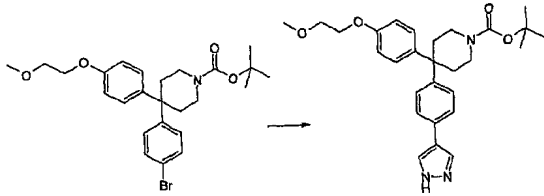
[1260] **67B. 4-(4-브로모-페닐)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르**



[1261]

[1262] 디메틸포름아미드(2 ml) 중 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-히드록시-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 (100 mg, 0.23 mmol), 2-브로모에틸 메틸에테르(200 ul) 및 탄산칼륨(64 mg, 0.46 mmol)의 용액은 50 W 전력을 사용하여 CEM ExplorerTM 마이크로파로 30분간 50°C로 가열하였다. 반응물은 수산화나트륨(2 N, 4 ml)에 붓고, 5분간 교반한 뒤, 에틸 아세테이트(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기액은 건조시키고(MgSO₄), 농축시키며, 잔류물은 에틸 아세테이트/석유의 구배 (25:75) 내지 (50:50)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(82 mg). LCMS: (PS-A2) R_t 4.00 [M+H]⁺ 490.

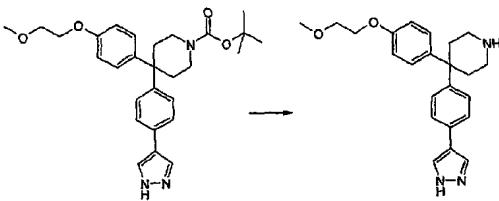
[1263] **67C. 4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**



[1264]

[1265] 촉매로서 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0)으로 치환하고, 실시예 1에 개시되어 있는 방법에 따라, 4-(4-브로모-페닐)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 3.27 [M+H]⁺ 478.

[1266] **67D. 4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**



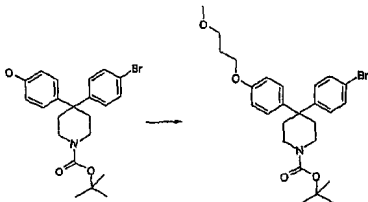
[1267]

[1268] 디클로로메탄(1 ml) 중 4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘(87 mg)의 용액에 트리플루오로아세트산(1 ml)을 첨가하였다. 실온에서 30분 후, 반응물은 농축시킨다. 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시킨 뒤, 염산(2 N, 2 x 20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 분획은 에틸 아세테이트로 세척하고, 염기성화시킨 뒤(2 N NaOH), 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 다시 추출하였다. 합한 유기액은 포화 염수 용액으로 세척한 뒤, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다(66 mg). LCMS: (PS-A3) R_t 6.08 [M+H]⁺ 378. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 7.92 (2H, s), 7.51 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.25 (2H, d), 6.89 (2H, d), 4.13 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.42 (3H, s), 2.94 (4H, bs), 2.44 (4H, bs).

[1269] **실시예 68**

[1270] **4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**

[1271] **68A. 4-(4-브로모-페닐)-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르**

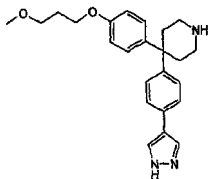


[1272]

[1273] 피리딘(1 ml) 중 3-메톡시프로판올(191 ul, 2.0 mmol)의 용액에 토실 클로라이드(572 mg, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 이는 실온에서 5.5시간 동안 교반한 뒤, 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석시키고, 염산(2 N, 3 x 10 ml) 및 포화 염수(10 ml)로 세척하였다. 액체는 건조시키고(MgSO₄), 농축시켜 무색 오일을 얻었다(600 mg). 상기 오일은 디메틸포름아미드(2 ml)에 희석시키고, 이 용액에 탄산칼륨(64 mg, 0.46 mmol) 및 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-히드록시-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르^{*}(100 mg, 0.231 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물은 4시간 동안 100°C에서 교반하였다. 일단 냉각시킨 뒤, 물(20 ml)을 첨가하고, 혼합물은 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기액은 염수(10 ml)로 세척한 뒤, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물은 10% 내지 20% 구배의 에틸 아세테이트/석유로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(131 mg). LCMS: R_t 4.20 [M+H]⁺ 504.

[1274] *이 출발 물질은 실시예 67A에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

[1275] **68B. 4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-페닐]-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**

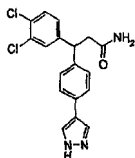


[1276]

[1277] 실시예 67C 및 실시예 67D에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-(4-브로모-페닐)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르를 4-(4-브로모-페닐)-4-[4-(3-메톡시-프로폭시)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t 6.65 [M+H]⁺ 392. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 7.94 (2H, s), 7.57 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.27 (2H, d), 6.91 (2H, d), 4.04 (2H, t), 3.56 (2H, t), 3.34-3.33 (5H, m), 3.24-3.22 (4H, m), 2.67-2.66 (4H, m)

[1278] **실시예 69**

[1279] **3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로피온아미드**

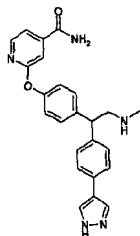


[1280]

[1281] 실시예 9A 및 실시예 9B에 기재되어 있는 방법을 따르되, 3,4-디플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 3,4-디클로로페닐마그네슘 브로마이드로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A3) R_t 9.82 [M+H]⁺ 360.14, 362.12. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.90-3.00 (2H, d), 4.50-4.60 (1H, t), 7.10-7.30 (3H, m), 7.40-7.45 (2H, d), 7.50-7.55 (2H, d), 7.85-8.05 (2H, br s).

[1282] **실시예 70**

[1283] **2-(4-{2-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-페녹시)-이소니코틴아미드**

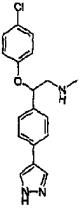


[1284]

[1285] 실시예 47에 기재되어 있는 방법을 따르되, 2-클로로피라진을 2-클로로-4-시아노피리딘으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.27 [M+H]⁺ 414. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.45 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 4.25 (1H, t), 7.10 (2H, d), 7.30-7.38 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.56 (2H, d), 7.95 (2H, s), 8.22 (1H, d).

[1286] **실시예 71**

[1287] {2-(4-클로로-페놀)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

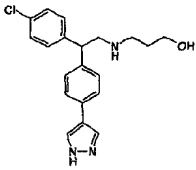


[1288]

[1289] 실시예 48에 기재되어 있는 방법을 따르되, 페놀을 4-클로로페놀로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A3) R_t 2.29 [M-C1PhO+H]⁺ 200. ¹H NMR (Me-*d*₃-OD) δ 2.50 (3H, s), 2.86 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 5.35 (1H, dd), 6.89 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.93 (2H, s).

[1290] 실시예 72

[1291] 3-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-프로판-1-올

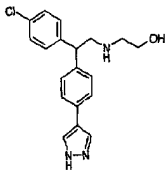


[1292]

[1293] 실시예 20에 기재되어 있는 방법을 따르되, 디메틸아민을 3-아미노프로판-1-올로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 [M+H]⁺ 356. ¹H NMR (Me-*d*₃-OD) δ 1.87 (2H, quintet), 1.98 (AcOH, s), 3.23 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.75 (2H, dd), 4.4 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.4 (4H, s), 7.62 (2H, d), 7.97 (2H, s).

[1294] 실시예 73

[1295] 2-{2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아미노}-에탄올

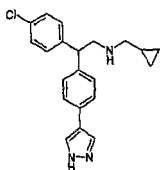


[1296]

[1297] 실시예 20에 기재되어 있는 방법을 따르되, 디메틸아민을 2-아미노에탄-1-올로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 [M+H]⁺ 342. ¹H NMR (Me-*d*₃-OD) δ 1.98 (AcOH, s), 3.10 (2H, s), 3.69 (2H, dd), 3.78 (2H, t), 4.39 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.38 (4H, s), 7.61 (2H, d), 7.97 (2H, s).

[1298] 실시예 74

[1299] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-시클로프로필메틸-아민



[1300]

[1301] 실시예 20에 기재되어 있는 방법을 따르되, 디메틸아민을 시클로프로필메틸아민으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.21 [M+H]⁺ 352. ¹H NMR (Me-*d*₃-OD) δ -0.4-0.3 (2H, m), 0.35-0.40 (2H, m), 0.78-0.87 (1H, m), 2.42 (2H, d), 3.15-3.25 (2H, m), 4.11 (1H, t), 7.16-7.27 (6H, m), 7.45 (2H, d),

7.82 (2H, s).

[1302] **실시예 75**

[1303] **메틸-[2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-2-(4-피리딘-3-일-페닐)-에틸]-아민**

[1304]

[1305] 실시예 1에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘으로 치환하고, {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민* 과 커플링시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.42 [M+H]⁺ 355. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 1.94 (AcOH, s), 2.72 (3H, s), 3.73 (2H, d), 4.46 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.51-7.56 (3H, m), 7.63 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.96 (2H, s), 8.10 (1H, dt), 8.53 (1H, dd), 8.80 (1H, d).

[1306] *이 출발 물질은 실시예 21에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

[1307] **실시예 76**

[1308] **4-{3-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-페놀**

[1309]

[1310] 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 4-아닐린마그네슘 브로마이드로 치환하여, 표제 화합물을 얻을 수 있다. LC/MS: (PS-A2) R_t 1.82 [M+H]⁺ 308. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 1.92 (AcOH, s), 2.34-2.43 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.86-2.92 (2H, m), 3.96 (1H, t), 6.75 (2H, d), 7.13 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.93 (2H, d).

[1311] **실시예 77**

[1312] **3-(4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민**

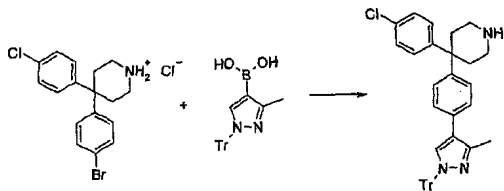
[1313]

[1314] 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드는 4-아닐린마그네슘 브로마이드로, 메틸아민은 암모니아(메탄올 중 2 M)로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 1.82 [M+H]⁺ 308. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.23-2.32 (2H, m), 2.74 (2H, dd), 3.65 (3H, s), 3.89 (1H, t), 6.77 (2H, d), 7.11 (2H, s), 7.17 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.71 (2H, s), 8.41 (HCO₂H, br s).

[1315] **실시예 78**

[1316] **4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**

[1317] **78A. 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**

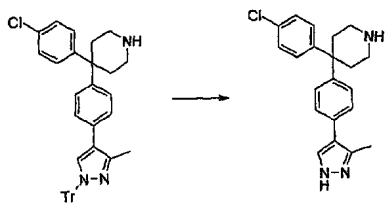


[1318]

[1319] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따르되, 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여, 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘 히드로클로라이드를 3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-보론산*과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-B3) R_t 2.78분 [M+H]⁺ 594.

[1320] *이 출발 물질은 EP1382603에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

[1321] **78B. 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**



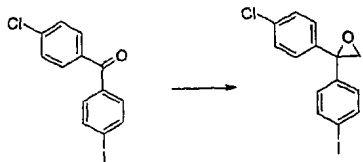
[1322]

[1323] 메탄올(5 ml), THF(5 ml) 및 5 N 염산(5 ml) 중 4-(4-클로로-페닐)-4-[4-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘(178 mg, 0.30 mmol)의 현탁액을 140분간 교반시켰다. 유기 용매는 진공 중에서 제거한 뒤, 생성된 용액을 2 N HCl로 희석시키고, 에테르로 세척하였다. 유기상은 수산화나트륨 펠릿을 첨가하여 염기성화시킨 뒤, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이 유기 추출물은 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시켜, 잔류물을 얻었으며, 이 잔류물은 디클로로메탄 및 메탄올 중 2 M 암모니아의 구배(5% 내지 7.5%)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하였다. 생성물은 분취 HPLC로 더 정제하여, 표제 화합물을 얻었으며, 이는 이의 디히드로클로라이드 염으로 전환시켰다(84 mg, 80%); LCMS (PS-A3) R_t 6.86분 [M+H]⁺ 352. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.55 (3H, s), 2.70-2.75 (4H, m), 3.22-3.27 (4H, m), 7.35-7.41 (4H, m), 7.47-7.54 (4H, m), 8.32 (2H, s).

[1324] **실시예 79**

[1325] **2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-모르폴린**

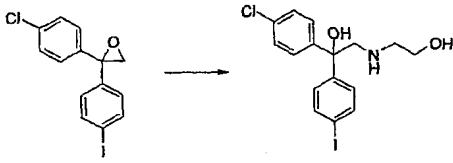
[1326] **79A. 2-(4-클로로-페닐)-2-(4-요오도-페닐)-옥시란**



[1327]

[1328] 수산화나트륨(오일 중 60% 현탁액, 128 mg, 3.2 mmol)을 N₂ 하에 둔 뒤, DMSO(5 ml)를 첨가하였다. 트리메틸설포늄 요오드화물(0.66 g, 3.2 mmol)을 고체로서 첨가하고, 15분 및 30분 후 (4-클로로-페닐)-(4-요오도-페닐)-메탄올을 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반한 뒤, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1:2 물/염수, 물 및 염수(×2)로 세척하였다. 유기상은 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻었으며(1.01 g, 97%), 이는 더 정제하지 않고 사용하였다. LCMS (PS-A2) R_t 4.07분 [M-H]⁻ 355.

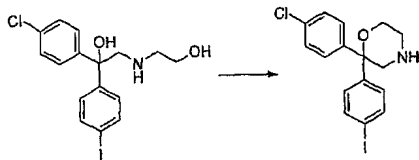
[1329] **79B. 1-(4-클로로-페닐)-2-(2-히드록시-에틸아미노)-1-(4-요오도-페닐)-에탄올**



[1330]

[1331] 이소프로판올(5 ml) 중 2-(4-클로로-페닐)-2-(4-요오도-페닐)-옥시란(0.60 g, 1.68 mmol), 에탄올아민(0.5 ml, 8.3 mmol) 및 트리에틸아민(0.5 ml, 3.6 mmol)의 용액을 72시간 동안 50℃로 둔 뒤, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트로 흡수시키고, 포화 탄산칼륨 용액/물(1:9)로 세척하였다. 유기상은 에틸 아세테이트로 2회 추출한 뒤, 합한 추출물은 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다(701 mg, 정량적); LCMS (PS-A2) R_t 2.29분 [M+H]⁺ 418, [M-H₂O+H]⁺ 400.

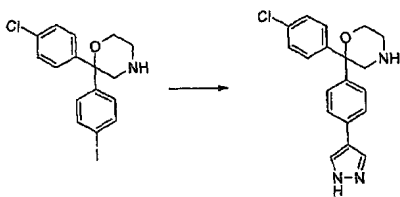
[1332] **79C. 2-(4-클로로-페닐)-2-(4-요오도-페닐)-모르폴린**



[1333]

[1334] DCM(10 ml) 중 1-(4-클로로-페닐)-2-(2-히드록시-에틸아미노)-1-(4-요오도-페닐)-에탄올(701 mg, 1.68 mmol)의 용액을 진한 H₂SO₄(0.1 ml, 1.9 mmol)로 처리하였다. 20시간 후, 다른 한 부의 H₂SO₄(1.0 ml, 19 mmol)를 첨가하고, 혼합물은 2시간 더 교반시켰다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 탄산칼륨 및 염수로 세척한 뒤, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트 중 0.5% 트리에틸아민으로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(290 mg, 43%); LCMS (PS-A2) R_t 2.40분 [M+H]⁺ 400.

[1335] **79D. 2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-모르폴린**



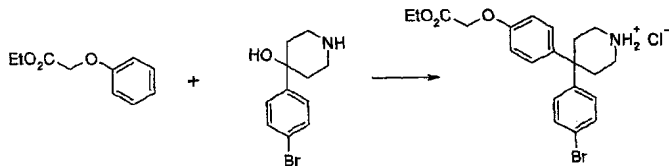
[1336]

[1337] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따르되, 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여, 2-(4-클로로-페닐)-2-(4-요오도-페닐)-모르폴린을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜서, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A3) R_t 6.88분 [M+H]⁺ 340. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.84-2.88 (2H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 7.31 (2H, d), 7.40 (4H, apparent d), 7.56 (2H, d), 7.92 (2H, br. s).

[1338] **실시예 80**

[1339] **(4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페녹시)-아세트산 및 (4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페녹시)-아세트산, 메틸 에스테르**

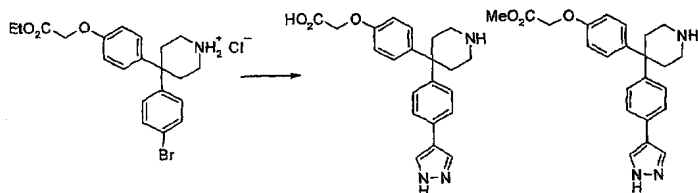
[1340] **80A. {4-[4-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르**



[1341]

[1342] 실시예 42B에 기재되어 있는 방법을 따르되, 클로로벤젠을 에틸 페녹시아세테이트로 치환하고 용매로서 니트로벤젠을 사용하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A2) R_t 2.37분 $[M+H]^+$ 418.

[1343] **80B. (4-(4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일)-페녹시)-아세트산 및 (4-(4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일)-페녹시)-아세트산, 메틸 에스테르**



[1344]

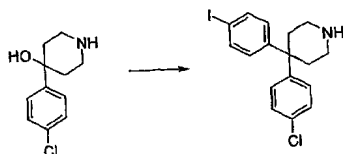
[1345] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따르되, 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하고 30분간 80°C에서 가열시켜, {4-[4-(4-브로모-페닐)-피페리딘-4-일]-페녹시}-아세트산 에틸 에스테르를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물의 혼합물을 얻었다. 후처리 시, 염기성의 수성 추출물을 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(×2)로 추출한 뒤, 이들 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시켜, 미정제 생성물을 얻었으며, 이는 물로부터 재결정화시켜, (4-(4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일)-페녹시)-아세트산을 얻었다(12 mg, 5%); LCMS (PS-A3) R_t 5.33분 $[M+H]^+$ 378. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.22-2.26 (4H, m), 2.67-2.71 (4H, m), 4.65 (2H, s) 6.67 (2H, d), 7.11 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.96 (2H, br.s).

[1346] 염기로 추출하지 않은 물질은 단일 화합물, {4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-페녹시)-아세트산, 메틸 에스테르로 메탄올 중에서 전환시켰다. 이는 분취 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(18 mg, 7%); LCMS (PS-A3) R_t 6.13분 $[M+H]^+$ 392. ¹H NMR (Me-*d*₃-OD) δ 2.34-2.45 (4H, m), 2.87 (4H, apparent t), 3.75 (3H, s), 6.83 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.89 (2H, s).

[1347] **실시예 81**

[1348] **4-[4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일]-벤조니트릴**

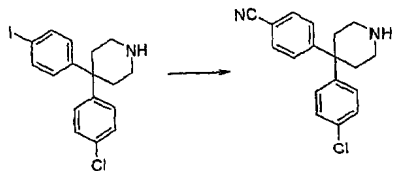
[1349] **81A. 4-(4-클로로-페닐)-4-(4-요오도-페닐)-피페리딘**



[1350]

[1351] 실시예 42B에 기재되어 있는 방법을 따르되, 클로로벤젠을 요오도벤젠으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A2) 2.68분 $[M+H]^+$ 398.

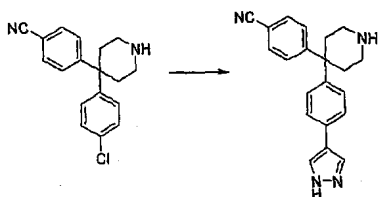
[1352] **81B. 4-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-4-일]-벤조니트릴**



[1353]

[1354] DMF 중 4-(4-클로로-페닐)-4-(4-요오도-페닐)-피페리딘 및 시안화구리(I)의 혼합물을 질소 하에 6시간 동안 140°C에서 가열시킨 뒤, 냉각시켰다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석시키고, 농축 암모니아 및 염수(×5)의 혼합물로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시켜, 잔류물을 얻었으며, 이는 디클로로메탄 및 메탄올 중 2 M 암모니아의 구배(5% 내지 10%)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 부분 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(46 mg, < 16%). 이는 더 정제하지 않고 다음 반응에서 사용하였다. LCMS (PS-A2) R_t 2.39분 [M+H]⁺ 297.

[1355] **81C. 4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-벤조니트릴**



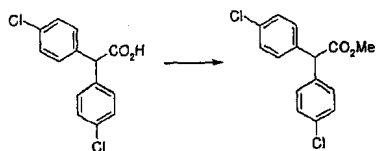
[1356]

[1357] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따르되, 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여 15분간 100°C에서 가열시켜, 4-[4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-4-일]-벤조니트릴을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A3) R_t 6.68분 [M+H]⁺ 329. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.65-2.73 (4H, m), 2.77-2.85 (4H, m), 3.75 (3H, s), 7.46 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.42 (2H, br.s).

[1358] **실시예 82**

[1359] **1-(2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필)-메틸-아민**

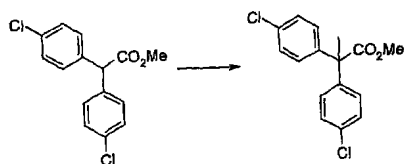
[1360] **82A. 비스-(4-클로로-페닐)-아세트산 메틸 에스테르**



[1361]

[1362] 비스-(4-클로로-페닐)-아세트산(4.33 g, 15.4 mmol)은 무수 메탄올(20 ml)에 현탁시키고, 진한 염산(5 방울)을 첨가하였다. 1일 후, 반응물은 포화 이탄산나트륨 용액을 첨가하여 퀀칭한 뒤, 진공 중에서 유기 용매를 제거하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 50% 포화 탄산칼륨 용액 사이에 분배하였다. 유기상은 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과한 뒤, 농축시켜, 잔류물을 얻었으며, 이는 10% 에틸 아세테이트/석유로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(3.57 g, 78%); LCMS (PS-B3) R_t 3.79분, 이온화 없음. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.74 (3H, s), 4.96 (1H, s), 7.20-7.23 (4H, m), 7.28-7.32 (4H, m).

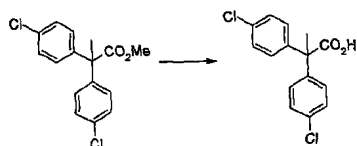
[1363] **82B. 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르**



[1364]

[1365] THF(20 ml) 중 비스-(4-클로로-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(1.19 g, 4.0 mmol)의 용액을 질소 하에서 -78℃로 냉각시켰다. LDA(3.0 ml, 6.0 mmol, 헵탄/THF/에틸벤젠 중 2 M) 용액을 5분간 첨가한 뒤, 20분 후 요오도메탄(0.63 ml, 10.1 mmol)을 첨가하였다. 4시간 뒤, 반응물은 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 퀀칭하고, 실온으로 가온시킨 뒤, 진공 중에서 농축시켜, 유기 용매를 제거하였다. 혼합물은 에틸 아세테이트/석유 1:4로 희석시키고, 포화 염화암모늄 용액 및 염수의 순으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과한 뒤, 농축시켜, 잔류물을 얻었으며, 이는 에틸 아세테이트/석유 구배(1% 내지 2%)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다(210 mg, 17%); LCMS (PS-B3) R_t 4.01분, 이온화 없음. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.88 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.11-7.14 (4H, m), 7.26-7.30 (4H, m).

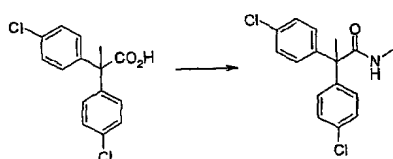
[1366] **82C. 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-프로피온산**



[1367]

[1368] THF/물/메탄올(1:1:1, 18 ml) 중 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르(210 mg, 0.67 mmol)의 용액을 실온에서 5일간 교반시킨 뒤, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 2 N 염산 사이에 분배시킨 뒤, 유기상은 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과한 뒤, 농축시켜, 황색 고체로서 표제 화합물(186 mg, 93%)을 얻었으며, 이는 더 정제하지 않고 사용하였다. LCMS (PS-B3) R_t 2.40분 [M-CO₂H]⁻ 249.

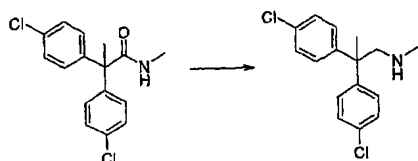
[1369] **82D. 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드**



[1370]

[1371] 실시예 8D에 기재되어 있는 방법을 따르되, 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-프로피온산을 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-프로피온산으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B3) R_t 3.40분 [M+H]⁺ 308.

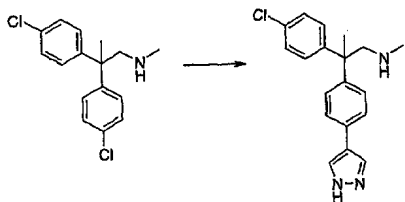
[1372] **82E. [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-프로필]-메틸-아민**



[1373]

[1374] 실시예 8E에 기재되어 있는 방법을 따르되, 3-(4-브로모-페닐)-3-(4-클로로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드를 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-N-메틸-프로피온아미드로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (FL-A) R_t 2.35분 [M+H]⁺ 294

[1375] 82F. {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필}-메틸-아민

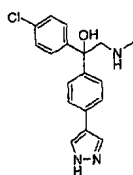


[1376]

[1377] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따라서, [2,2-비스-(4-클로로-페닐)-프로필]-메틸-아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A3) R_t 6.94분 $[M+H]^+$ 326. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 1.86 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.89 (2H, s), 7.26-7.33 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.68 (2H, d), 8.35 (2H, s).

[1378] 실시예 83

[1379] 1-(4-클로로-페닐)-2-메틸아미노-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올



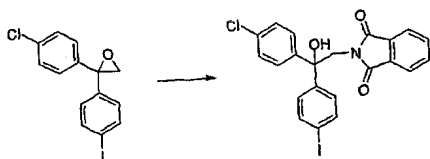
[1380]

[1381] 실시예 79A, 실시예 79B 및 실시예 79D에 기재되어 있는 방법을 따르되, 에탄올아민을 메틸아민으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A3) R_t 5.28분 $[M+H]^+$ 328, $[M-H_2O+H]^+$ 310. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.38 (3H, s), 3.34 (2H, s), 7.28-7.31 (2H, m), 7.41-7.46 (4H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.92 (2H, s).

[1382] 실시예 84

[1383] 2-아미노-1-(4-클로로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올

[1384] 84A. 2-[2-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-2-(4-요오도-페닐)-에틸]-이소인돌-1,3-디온

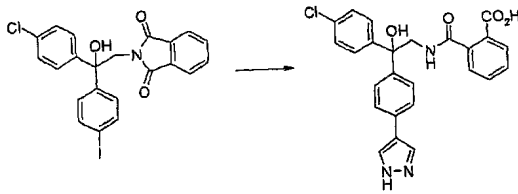


[1385]

[1386] THF(5 ml) 및 DMSO(2 ml) 중 2-(4-클로로-페닐)-2-(4-요오도-페닐)-옥시란^{*}(571 mg, 1.60 mmol) 및 칼륨 프탈이미드(340 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 20시간 동안 100°C에서 가열시켰다. 혼합물은 진공 중에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨 뒤, 물 및 염수($\times 2$)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시킨 뒤 농축하여, 미정제 생성물을 얻었으며, 이는 에틸 아세테이트/석유의 구배(2.5% 내지 100%)에 이어 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(273 mg, 34%); LCMS (PS-A2) R_t 3.22분 $[M+H]^+$ 504.

[1387] ^{*}이 출발 물질은 실시예 79A에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

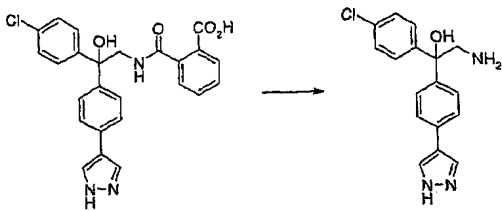
[1388] **84B. N-(2-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸)-프탈람산**



[1389]

[1390] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따르되, 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여, 2-[2-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-2-(4-요오도-페닐)-에틸]-이소인돌-1,3-디온을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A2) R_t 2.62분 $[M-H]^-$ 460.

[1391] **84C. 2-아미노-1-(4-클로로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올**

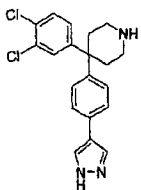


[1392]

[1393] 실시예 49D에 기재되어 있는 방법을 따르되, N-(2-(4-클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메톡시)-에틸)-프탈람산을 N-(2-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸)-프탈람산으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A3) R_t 6.29분 $[M-H_2O+H]^+$ 296. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 3.29-3.38 (2H, m), 7.32 (2H, d), 7.41-7.46 (4H, m), 7.55 (2H, d), 7.94 (2H, s).

[1394] **실시예 85**

[1395] **4-(3,4-디클로로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**

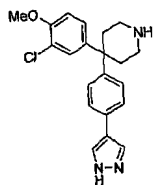


[1396]

[1397] 실시예 14에 기재되어 있는 방법을 따르되, 클로로벤젠을 1,2-디클로로벤젠으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B4) R_t 7.20분 $[M+H]^+$ 372. 1H NMR (Me- d_5 -OD) δ 2.62-2.69 (2H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 7.34 (1H, dd), 7.46-7.52 (3H, m), 7.53 (1H, d), 7.72 (2H, d), 8.56 (2H, s).

[1398] **실시예 86**

[1399] **4-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**



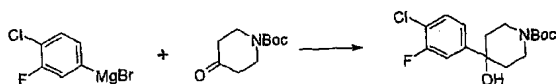
[1400]

[1401] 실시예 14에 기재되어 있는 방법을 따르되, 클로로벤젠을 2-클로로아니솔로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B4) R_t 6.24분 $[M+H]^+$ 368. 1H NMR (Me- d_3 -OD) δ 2.62-2.75 (4H, m), 3.23 (4H, apparent t), 3.86 (3H, s), 7.06 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.69 (2H, d), 8.57 (2H, s).

[1402] **실시예 87**

[1403] **4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**

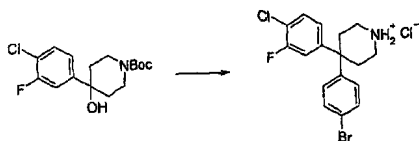
[1404] **87A. 4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르**



[1405]

[1406] 질소 하에, 4-클로로-3-플루오로페닐마그네슘 브로마이드(15 ml, 7.5 mmol, THF 중 0.5 M)의 용액을 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르(1.02 g, 5.1 mmol)에 첨가하였다. 24시간 후, 포화 염화암모늄 용액을 첨가한 뒤, 진공 중에서 유기 용매를 제거하였다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출한 뒤, 이 추출물은 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시켜, 잔류물을 얻었으며, 이는 에틸 아세테이트/헥산의 구배(0% 내지 20%)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(511 mg, 30%). ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 1.48 (9H, s), 1.67 (2H, br.d), 1.92 (2H, td), 3.16-3.29 (2H, m), 3.99 (2H, br.d), 7.27 (1H, dd), 7.38 (1H, dd), 7.42 (1H, t).

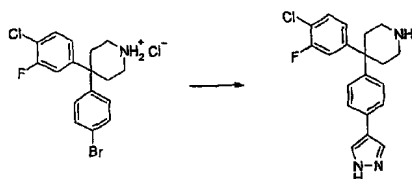
[1407] **87B. 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피페리딘**



[1408]

[1409] 실시예 42B에 기재되어 있는 방법을 따르되, 클로로벤젠을 브로모벤젠으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A2) R_t 2.43분 [M+H]⁺ 368.

[1410] **87C. 4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘**



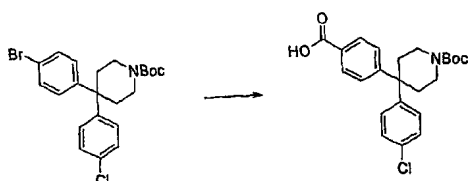
[1411]

[1412] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따르되, 촉매로서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여, 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피페리딘을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A3) R_t 7.11분 [M+H]⁺ 356. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.62-2.80 (4H, m), 3.18-3.30 (용매와 부분 오버랩됨, 4H, m), 7.23 (1H, t), 7.34-7.39 (1H, m), 7.22 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.43-7.49 (3H, m), 7.71 (2H, d), 8.55 (2H, s).

[1413] **실시예 88**

[1414] **4-{4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일}-벤조산**

[1415] **88A. 4-(4-카르복시-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르**



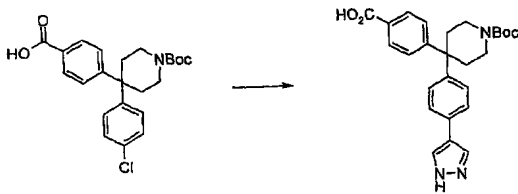
[1416]

[1417] 질소 하에서, THF(5 ml) 중 4-(4-브로모-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르

* (888 mg, 1.97 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. n-부틸리튬(1.5 ml, 헥산 중 1.6 M)의 용액은 적가하고, 혼합물을 이 온도에서 25분간 유지시켰다. 이산화탄소 기체(드라이 아이스로부터 생성되고, 염화칼슘 펠렛의 컬럼을 통해 건조됨)는 80분간 음이온 용액을 통해 버블링시킨 뒤, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 용매는 진공 중에서 제거한 뒤, 잔류물은 1 N 염산 및 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기상은 분리하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시켰다. 합한 유기상은 에틸 아세테이트로 더 추출하고, 이 추출물 역시 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고, 에테르 추출물과 합한 뒤, 농축시켜, 4-(4-카르복시-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르를 얻었다(889 mg); LCMS (PS-A2) R_t 3.52분 [M⁺-Bu+H]⁺ 360.

[1418] * 이 출발 물질은 실시예 14A에 이어 실시예 48A에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

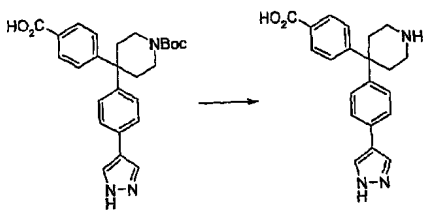
[1419] **88B. 4-(4-카르복시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르**



[1420]

[1421] 실시예 1에 개시되어 있는 방법에 따라, 4-(4-카르복시-페닐)-4-(4-클로로-페닐)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A2) R_t 2.92분 [M+H]⁺ 448.

[1422] **88C. 4-(4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-4-일)-벤조산**



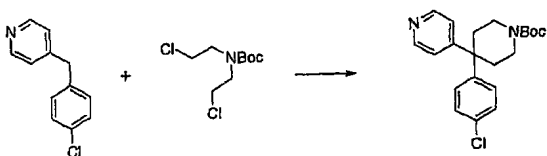
[1423]

[1424] 4-(4-카르복시-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르(26 mg, 0.06 mmol)는 디옥산(2 ml) 및 1 N 염산(2 ml)에 용해시켰다. 24시간 후, 혼합물은 진공 중에서 농축시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하여, 디히드로클로라이드 염으로서 표제 화합물을 얻었다(22 mg, 90%); LCMS (PS-A3) R_t 5.22분 [M+H]⁺ 348. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.70-2.82 (4H, m), 3.26 (4H, apparent t), 7.46 (2H, d), 7.51 (2H, m), 7.68 (2H, d), 8.00 (2H, d), 8.47 (2H, s).

[1425] **실시예 89**

[1426] **4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,2,3,4,5,6-헥사히드로-[4,4']비피리디닐**

[1427] **89A. 4-(4-클로로-페닐)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[4,4']비피리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르**



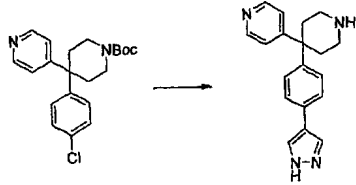
[1428]

[1429] 질소 하에서, 톨루엔(10 ml) 중 비스-(2-클로로-에틸)-카르바산 t-부틸 에스테르* (1.54 g, 6.36 mmol)의 용액을 얼음에서 냉각시켰다. 4-(4-클로로-벤질)-피리딘(1.30 g, 6.36 mmol)을 첨가한 뒤, 2분간 헥사메틸디실아지드화 나트륨 용액(10 ml, 20 mmol, THF 중 2 M)을 첨가하였다. 혼합물은 0°C에서 3.5분간 교반시킨 뒤, 실온으로 가온시키고, 20분 더 교반시켰다. 메탄올을 첨가한 뒤, 혼합물은 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트로 흡수시키고, 1 N 염산(×3) 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤, 농축시

켜, 잔류물을 얻었으며, 이는 디클로로메탄 중 2 M 메탄올성 암모니아의 구배(1% 내지 5%)로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하였다. 50% 에틸 아세테이트/석유로 용출시킨 컬럼크로마토그래피(SiO₂)에 의한 2차 정제를 수행하여 표제 화합물을 얻었다(16 mg, 0.7%). LCMS (PS-A2) R_t 2.65분 [M+H]⁺ 373.

[1430] *이 출발 물질은 문헌 [J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, p. 3444-3450]에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

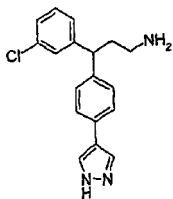
[1431] **89B. 4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-1,2,3,4,5,6-헥사히드로-[4,4']비피리디닐**



[1432] 실시예 1에 개시되어 있는 방법에 따라 4-(4-클로로-페닐)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[4,4']비피리디닐-1-카르복실산 t-부틸 에스테르를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시킨 뒤, 디옥산 중 4 M HCl로 처리하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B4) R_t 4.28분 [M+H]⁺ 305. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.76 (2H, br.t), 3.01 (2H, br.d), 3.24 (2H, br.t), 3.39 (2H, br.d), 7.58 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.17 (2H, d), 8.37 (2H, s), 8.82 (2H, d).

[1434] **실시예 90**

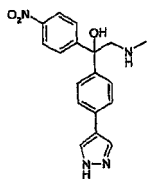
[1435] **3-(3-클로로-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민**



[1436] 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-클로로페닐마그네슘 브로마이드는 3-클로로페닐마그네슘 브로마이드로, 메틸아민은 암모니아로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B3) R_t 2.60분 [M+H]⁺ 312. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.44 (2H, apparent qd), 2.87 (2H, dd), 4.14 (1H, t), 7.24 (1H, dt), 7.27-7.33 (2H, m), 7.34 (1H, t), 7.42 (2H, d), 7.68 (2H, d), 8.58 (2H, s).

[1438] **실시예 91**

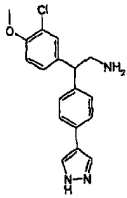
[1439] **2-메틸아미노-1-(4-니트로-페닐)-1-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에탄올**



[1440] 실시예 83에 기재되어 있는 방법을 따르되, (4-클로로-페닐)-(4-요오도-페닐)-메탄올 (4-브로모-페닐)-(4-니트로-페닐)-메탄올로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-A) R_t 1.79 [M+H]⁺ 339. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 8.27 (2H, d), 7.98 (2H, s), 7.80 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.52 (2H, d), 4.00 (2H, dd), 2.73 (3H, s) - CH(OH) 워터 피크 하에 존재하는 것으로 추정되는 시그널.

[1442] **실시예 92**

[1443] 2-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민



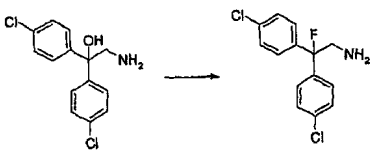
[1444]

[1445] 실시예 87B 및 실시예 42C에 기재되어 있는 방법을 따르되, 1-(4-브로모-페닐)-2-메틸아미노-에탄올은 2-아미노-1-(4-브로모-페닐)-에탄올로, 클로로벤젠은 2-클로로아니솔로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B3) R_t 2.55 [M+H]⁺ 328.20. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 3.65-3.70 (2H, d), 3.90 (3H, s), 4.30-4.35 (1H, t), 7.05-7.10 (1H, d), 7.30-7.35 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.45-7.50 (2H, d), 7.70-7.75 (2H, d), 8.60 (2H, s).

[1446] 실시예 93

[1447] 2-(4-클로로-페닐)-2-플루오로-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민

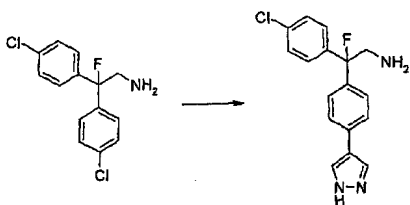
[1448] 93A. 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-플루오로-에틸아민



[1449]

[1450] 2-아미노-1,1-비스-(4-클로로-페닐)-에탄올(293 mg, 1.04 mmol)을 냉각시키면서 피리딘-HF(2 ml)에 용해시켰다. 24시간 후, 혼합물은 1 N 염화나트륨 용액으로 희석시키고, DCM(×3)으로 추출하였다. 각 추출물은 건조시키고(MgSO₄), 여과시킨 뒤 합하고, 농축시켜, 잔류물을 얻었으며, 이는 에틸 아세테이트 중 0.5% 트리에틸아민으로 용출시킨 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다(192 mg, 65%); LCMS (PS-B3) R_t 3.34분 [M-F]⁻ 266. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.41 (2H, d), 7.39-7.46 (8H, m).

[1451] 93B. 2-(4-클로로-페닐)-2-플루오로-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민

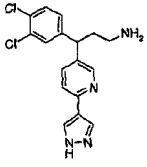


[1452]

[1453] 실시예 1에 개시되어 있는 방법을 따르되, CEM 마이크로파로 300 W 전력을 사용하여 5분간 100°C에서 가열을 수행하여, 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-플루오로-에틸아민을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸과 반응시켜, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B4) R_t 6.69분 [M-F]⁻ 296. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 4.04 (2H, d), 7.47-7.55 (6H, m), 7.77 (2H, d), 8.41 (2H, d).

[1454] 실시예 94

[1455] 3-(3,4-디클로로-페닐)-3-[6-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-프로필아민

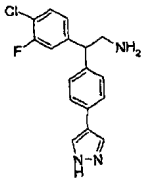


[1456]

[1457] 실시예 60에 기재되어 있는 방법을 따르되, 6-클로로-니코티노니트릴은 6-클로로-피리딘-3-카르보알데히드로, 3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-보론산은 1-트리틸-1H-피라졸-4-보론산으로 치환한 뒤, 실시예 8에 기재되어 있는 방법을 따라, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1458] 실시예 95

[1459] 2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민

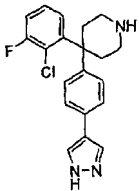


[1460]

[1461] 실시예 87에 기재되어 있는 방법을 따르되, 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르를 (2-옥소-에틸)-카르복산 t-부틸 에스테르로 치환하여, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1462] 실시예 96

[1463] 4-(2-클로로-3-플루오로-페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-피페리딘



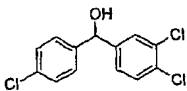
[1464]

[1465] 실시예 14에 기재되어 있는 방법을 따르되, 클로로벤젠을 1-클로로-2-플루오로벤젠으로 치환하여, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1466] 실시예 97

[1467] 1-((3,4-디클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진

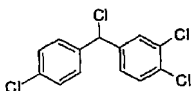
[1468] 97A. (4-클로로-페닐)-(3,4-디클로로-페닐)-메탄올



[1469]

[1470] 시판되는 클로로페닐 마그네슘 브로마이드 및 3,4-디클로로벤즈알데히드를 함께 문헌 [*J. Medicinal Chem.*, (2000), 43(21), 3878-3894]에 기재되어 있는 방법에 따라 반응시켜, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

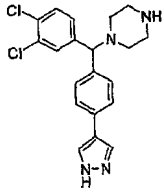
[1471] 97B. 1,2-디클로로-4-[클로로-(4-클로로-페닐)-메틸]-벤젠



[1472]

[1473] 실시예 97A의 생성물은 문헌 [*Organic Letters*, (2003), 5(8), 1167-1169]에 기재되어 있는 방법에 따라 SO₂Cl₂와 반응시켜, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1474] 97C. 1-((3,4-디클로로-페닐)-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸)-피페라진

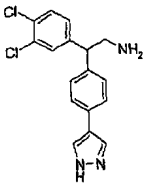


[1475]

[1476] 표제 화합물은 문헌 [*Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi* (2002), 12(3), 125-129]에 기재되어 있는 방법 및 조건을 사용하여 실시예 97C의 화합물로부터 제조할 수 있다.

[1477] 실시예 98

[1478] 2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸아민

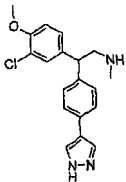


[1479]

[1480] 실시예 42에 기재되어 있는 방법을 따르되, 실시예 42B에서 클로로벤젠을 1,2-디클로로-벤젠으로 치환하여, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1481] 실시예 99

[1482] {2-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-2-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

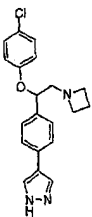


[1483]

[1484] 실시예 42에 기재되어 있는 방법을 따르되, 단계 42B의 2-클로로아니솔을 클로로벤젠으로 치환하여, 표제 화합물을 얻었다. LC/MS: (PS-A2) R_t 2.03 [M+H]⁺ 342. ¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 2.45 (3H, s), 3.22 (2H, d), 3.85 (3H, s), 4.15 (1H, t), 7.04 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.27-7.34 (3H, m), 7.55 (2H, d), 7.92 (2H, s).

[1485] 실시예 100

[1486] 4-{4-[2-아제티딘-1-일-1-(4-클로로-페녹시)-에틸]-페닐}-1H-피라졸

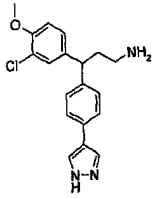


[1487]

[1488] 실시예 42A에 기재되어 있는 방법을 따르되, 메틸아민을 아제티딘으로 치환하고, 실시예 45의 방법을 따라, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1489] 실시예 101

[1490] 3-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필아민

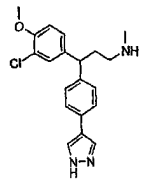


[1491]

[1492] 실시예 61에 기재되어 있는 방법을 따르되, 단계 61A의 이미다졸을 칼륨 프탈이미드로 치환하고, 단계 61B의 클로로벤젠을 1-클로로-2-메톡시-벤젠으로 치환한 뒤, 실시예 84B 및 실시예 84C에 개시되어 있는 조건 하에서 프탈로일 보호기를 제거하여, 표제 화합물을 제조할 수 있다.

[1493] 실시예 102

[1494] 1-(3-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-3-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-프로필)-메틸-아민



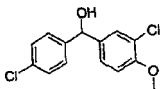
[1495]

[1496] 실시예 61에 기재되어 있는 방법을 따르되, 실시예 61A의 이미다졸을 메틸아민으로 치환하고, 실시예 61B의 클로로벤젠을 1-클로로-2-메톡시-벤젠으로 치환하여, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1497] 실시예 103

[1498] 1-[(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(4-클로로-페닐)-메틸]-피페라진

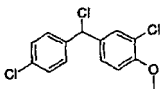
[1499] 103A. (3-클로로-4-메톡시-페닐)-(4-클로로-페닐)-메탄올



[1500]

[1501] 실시예 97A의 방법을 사용하되, 3,4-디클로로벤즈알데히드를 3-클로로-4-메톡시벤즈알데히드로 치환하여, 표제 화합물을 제조할 수 있다.

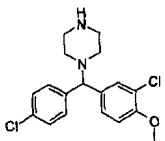
[1502] 103B. 2-클로로-4-[클로로-(4-클로로-페닐)-메틸]-1-메톡시-벤젠



[1503]

[1504] 실시예 103A의 히드록시 화합물은 실시예 97B의 방법에 따라 표제의 클로로 화합물로 전환시킬 수 있다.

[1505] 103C. 1-[(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(4-클로로-페닐)-메틸]-피페라진

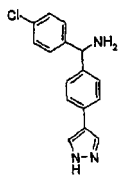


[1506]

[1507] 표제 화합물은 실시예 97C의 방법에 따라 실시예 103B의 생성물로부터 제조할 수 있다.

[1508] 실시예 104

[1509] C-(4-클로로-페닐)-C-[4-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-메틸아민



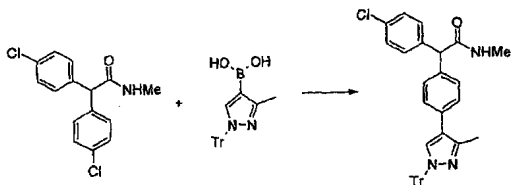
[1510]

[1511] 실시예 1에 기재되어 있는 방법을 따르되, 2-(4-클로로페닐)-2-페닐에틸아민 히드로클로라이드를 C,C-비스-(4-클로로-페닐)-메틸아민으로 치환하여, 표제 화합물을 얻을 수 있다.

[1512] 실시예 105

[1513] {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민

[1514] 105A. 2-(4-클로로-페닐)-N-메틸-2-[4-(3-메틸-1-트리틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드

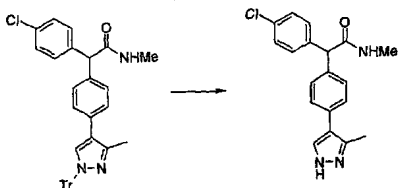


[1515]

[1516] 2,2-비스-(4-클로로-페닐)-N-메틸-아세트아미드는 실시예 21a의 방법을 사용하여 시판되는 상응하는 카르복실산과 메틸아민을 반응시켜 제조할 수 있다. 그 뒤, N-메틸-아세트아미드 화합물은 실시예 1에 기재되어 있는 방법에 따라 표제 화합물로 전환시켰다.

[1517] LCMS (PS-B3) R_t 4.21분; m/z $[M+H]^+$ 582.

[1518] 105B. 2-(4-클로로-페닐)-N-메틸-2-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-아세트아미드

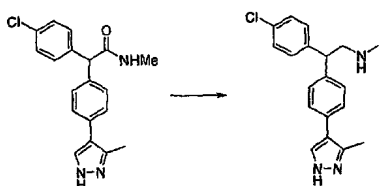


[1519]

[1520] 실시예 104A의 트리틸-보호된 화합물은 실시예 60D에 기재되어 있는 방법에 의해 탈보호화시켜, 표제 화합물을 얻었다.

[1521] LCMS (PS-B3) R_t 2.41분; m/z $[M+H]^+$ 340. 1H NMR (메탄올- d_4) δ 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.95 (1H, s), 7.29-7.34 (6H, m), 7.41 (2H, d), 7.69 (1H, s).

[1522] 105C. {2-(4-클로로-페닐)-2-[4-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-에틸}-메틸-아민



[1523]

[1524] 실시예 20B에 기재되어 있는 방법에 따라, 표제 화합물을 얻었다. LCMS (PS-B3) R_t 2.80분; m/z $[M+H]^+$ 326. 1H NMR (메탄올- d_4) δ 2.52 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.80 (2H, d), 4.46 (1H, t), 7.41 (4H, s), 7.49 (2H,

d), 7.54 (2H, d), 8.24 (1H, s).

[1525] **생물학적 활성**

[1526] **실시예 106**

[1527] **PKA 키나아제 억제 활성의 측정 (IC₅₀)**

[1528] Upstate Biotechnology(#14-440)로부터의 PKA 촉매 도메인, 및 역시 Upstate Biotechnology(#12-257)로부터의 기질로서의 9개의 잔기 PKA 특이적인 펩티드(GRTGRRNSI)를 사용하여 PK 억제 활성에 대해 본 발명의 화합물을 테스트할 수 있다. 20 mM MOPS pH 7.2, 40 μM ATP/γ³³P-ATP 및 5 μM 기질을 포함하는 완충액 중에서 1 nM 효소의 최종 농도를 사용한다. 디메틸설폭시드(DMSO)의 최종 농도가 2.5%가 될 때까지 DMSO 용액에 화합물을 첨가한다. 20분간 반응을 진행한 뒤, 활성을 제지하기 위해 과량의 오르소인산을 첨가한다. 그 뒤, 미혼입된 γ³³P-ATP를 Millipore MAPH 필터 플레이트 상에서 인산화된 단백질로부터 분리한다. 플레이트는 세척하고, 신틸런트(scintillant)를 첨가한 뒤, Packard Topcount로 플레이트를 계수한다.

[1529] PKA 활성의 억제율(%)을 계산하고 플로팅하여, PKB 활성을 50% 억제하는 데 필요한 테스트 화합물의 농도 (IC₅₀)를 측정한다.

[1530] 실시예 1, 4, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 54, 59, 63, 66, 67, 73, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86 및 90의 화합물은 1 μM 미만의 IC₅₀ 값을 가지는 데 반해, 실시예 5, 7 및 80의 화합물은 15 μM 미만의 IC₅₀ 값을 가진다.

[1531] **실시예 107**

[1532] **PKB 키나아제 억제 활성의 측정 (IC₅₀)**

[1533] 화합물에 의한 단백질 키나아제 B (PKB) 활성의 억제는 원래 문헌 [Andjelkovic *et al.* (Mol. Cell. Biol. 19, 5061-5072 (1999))]에 기재된 바와 같이 측정할 수 있지만, PKB-PIF로서 설명되고, 또한 문헌 [Yang *et al.* (Nature Structural Biology 9, 940-944 (2002))]에 의해 충분히 설명되는 융합 단백질을 사용하여 측정할 수 있다. 단백질은 상기 Yang 등에 의해 설명된 바와 같이 PDK1을 사용하여 활성화시키고 정제한다. Calbiochem(#123900)으로부터 수득한 펩티드 AKTide-2T(H-A-R-K-R-E-R-T-Y-S-F-G-H-H-A-OH)가 기질로서 사용된다. 20 mM MOPS pH 7.2, 30 μM ATP/γ³³P-ATP 및 25 μM 기질을 포함하는 완충액 중에서 0.6 nM 효소의 최종 농도를 사용한다. DMSO의 최종 농도가 2.5%가 될 때까지 DMSO 용액에 화합물을 첨가한다. 반응을 20분간 진행한 뒤, 활성을 제지하기 위해 과량의 오르소인산을 첨가한다. 반응 혼합물은, 펩티드가 결합되어 있고 미사용된 ATP는 세척되어 제거된 포스포셀룰로스 필터 플레이트로 옮긴다. 세척 후, 신틸런트를 첨가하고, 신틸레이션 계수에 의해 혼입된 활성을 측정한다.

[1534] PKB 활성의 억제율(%)을 계산하고 플로팅하여, PKB 활성의 50%를 억제하는 데 필요한 테스트 화합물의 농도 (IC₅₀)를 측정한다.

[1535] 상기 기재된 프로토콜에 따르면, 실시예 1, 4, 8-10, 12-17, 20-23, 25-31, 33-35, 43, 44, 46, 47, 49-52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 66, 69, 71-73, 76-79, 81-87, 90, 91, 94 및 104의 화합물의 IC₅₀ 값은 1 μM 미만인 것으로 밝혀졌으나, 실시예 2, 3, 5, 6, 7, 11, 18, 19, 24, 32, 36, 45, 48, 53, 55, 58, 60, 64, 67, 68, 75, 80 및 89의 화합물의 IC₅₀ 값은 5 μM 미만이며, 실시예 40, 41, 62 및 70의 화합물 각각의 IC₅₀ 값은 50 μM 미만이다.

[1536] **약학 제형**

[1537] **실시예 108**

[1538] (i) 정제 제형

[1539] 화학식 I의 화합물을 함유하는 정제 조성물은 희석제로서 락토스(BP) 197 mg, 및 윤활제로서 스테아르산 마그네슘 3 mg과 상기 화합물 50 mg을 혼합한 뒤, 압착시켜 제조하여, 공지된 방식으로 정제를 만든다.

[1540] (ii) 캡슐 제형

- [1541] 화학식 I의 화합물 100 mg과 락토스 100 mg을 혼합하고, 생성된 혼합물을 불투명한 표준의 경질 젤라틴 캡슐에 채워 넣어 캡슐 제형을 제조한다.
- [1542] (iii) 주사 가능한 제형 I
- [1543] 주사로 투여하기 위한 비경구 조성물은 10% 프로필렌 글리콜을 함유하는 물에 (예컨대 염의 형태로) 화학식 I의 화합물을 용해시켜 제조하여, 1.5 중량%의 활성 화합물의 농도를 얻을 수 있다. 그 뒤 용액은 여과에 의해 살균시키고, 앰플에 채운 뒤 밀봉한다.
- [1544] (iv) 주사 가능한 제형 II
- [1545] 주사용 비경구 조성물은 (예컨대 염의 형태로) 화학식 I의 화합물(2 mg/ml) 및 만니톨(50 mg/ml)을 물에 용해시키고, 이 용액을 살균 여과시킨 뒤, 밀봉가능한 1 ml 바이알 또는 앰플에 넣어서 제조한다.
- [1546] (iv) 피하 주사 제형
- [1547] 피하 투여용 조성물은 약학 등급의 옥수수유와 화학식 I의 화합물을 혼합시켜 5 mg/ml의 농도로 제조한다. 이 조성물은 살균시키고, 적절한 용기에 넣는다.
- [1548] 동등 범위
- [1549] 상기 실시예는 본 발명을 예시하고자 제공된 것으로서, 본 발명의 범위를 이에 제한하고자 함은 아니다. 상술하였으며 실시예에 예시되어 있는 본 발명의 구체예에 대해, 본 발명의 기초가 되는 원칙에서 벗어나지 않는 다양한 변형 및 변경이 이루어질 수 있음은 명백할 것이다. 이러한 모든 변형 및 변경은 모두 본 출원에 포함되는 것들이다.