



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월12일

(11) 등록번호 10-1593237

(24) 등록일자 2016년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 417/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7026691

(22) 출원일자(국제) 2008년07월21일

심사청구일자 2013년07월19일

(85) 번역문제출일자 2009년12월21일

(65) 공개번호 10-2010-0032861

(43) 공개일자 2010년03월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/070613

(87) 국제공개번호 WO 2009/012482

국제공개일자 2009년01월22일

(30) 우선권주장

60/950,625 2007년07월19일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02005075435 A1

W02006045350 A1

(73) 특허권자

하. 룬트백 아크티에 셀스카브

덴마크 발비 2500 오티리아베이 9

(72) 발명자

리 흥빈

미국 06443 코네티컷주 메디슨 화이트맨 로드 52

위안 준

미국 06437 코네티컷주 길포드 스프루스 힐 드라이브 40

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

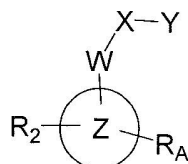
전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물

(57) 요약

하기 화학식의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물이 제공된다:



(II)

[식 중, 변수는 본원에 기술된 바와 같음]. 이러한 화합물은 생체 내 또는 시험관 내에서 특정 수용체 활성을 조정하는데 사용될 수 있는 리간드이며, 특히 인간, 길들여진 반려동물 및 가축 동물에서의 병리학적 수용체 활성화와 관련된 상태의 치료에 유용하다. 상기 장애를 치료하기 위해 상기 화합물을 이용하는 약학 조성물 및 방법이, 수용체 위치확인 연구를 위한 상기 리간드의 사용 방법과 마찬가지로 제공된다.

(72) 발명자

마크타바트칼람 라자고팔

미국 06443 코네티컷주 메디슨 히커리 레인 67

호젯 케빈 제이

미국 06419 코네티컷주 킬링워스 레저부아 로드
224

캐피토스티 스콧 엠

미국 06457 코네티컷주 미들타운 로렐 그로브 로드
684

마오 쯤민

미국 06405 코네티컷주 브랜포드 플로렌스 로드 85
아파트먼트 1씨

우스트로 데이비드 제이

미국 06443 코네티컷주 메디슨 제네시 레인 32

구오 친

미국 06385 코네티컷주 워터포드 메이플 테라스 18

특허청구의 범위

청구항 1

화합물 N-[2-(4-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

생리학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 조합된, 제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염 또는 수화물을 포함하는, 통증, 염증, 신경학적 또는 신경변성 장애, 중추-매개 신경정신병적 장애, 심혈관 장애, 골관절염, 류마티스 관절염, 관절경화증, 녹내장, 과민성대장 증후군, 염증성 장질환, 알츠하이머병, 외상성 뇌손상, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 경화증, 루프스, 경피증 또는 간질성 섬유증 치료용 약학 조성물.

청구항 8

P2X₇ 수용체 조절에 반응하는 상태의 치료에 사용하기 위한 제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염 또는 수화물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상태가 통증 또는 염증인 화합물 또는 이의 염 또는 수화물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 통증이 관절염-관련 통증, 신경병증성 통증 증후군, 내장 통증, 치과적 통증, 두통, 절단 통증, 마비성 대퇴신경통, 구강 작열감 증후군, 신경 및 뿌리 손상과 관련된 통증, 작열통, 신경염, 신경세포염, 신경통, 수술-관련 통증, 근골격계 통증, 중추 신경계 통증, 척수 통증, 샤르코(Charcot) 통증, 귀 통증, 근육 통증, 안구 통증, 구강안면 통증, 손목굴 증후군, 급성 및 만성 등 통증, 통풍, 흉터 통증, 치루 통증, 소화불량성 통증, 협심증, 신경 뿌리 통증, 복합 부위 통증 증후군, 암-관련 통증, 독액 노출과 관련된 통증, 외상-관련 통증, 자가면역성 질병 또는 면역결핍성 장애와 관련된 통증, 또는 열감, 화상, 일광화상, 또는 열기, 냉기 또는 외부 화학 자극에의 노출로부터 야기된 통증인 화합물 또는 이의 염 또는 수화물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

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

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

명세서

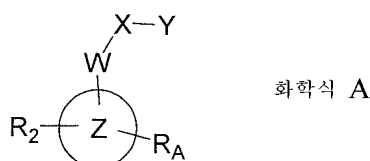
기술분야

[0001]

본 발명은 일반적으로는 유용한 약리학적 특성을 갖는 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 $P2X_7$ 수용체 활성화와 관련된 상태의 치료 및 $P2X_7$ 수용체와 결합하는 기타 작용제의 규명, 및 $P2X_7$ 수용체의 검출 및 위치확인을 위한 탐침으로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 통증 인지, 또는 통각은 "통각수용체"로서 지칭되는, 특정화된 감각 뉴런군의 말초 말단에 의해 매개된다. 다양한 물리학적 및 화학적 자극은 포유동물에서 상기 뉴런의 활성화를 유도하여, 잠재적으로 유해한 자극의 인지를 유발한다. 그러나, 부적절한 또는 과도한 통각수용체의 활성화는 급성 또는 만성 통증을 쇠약하게 할 수 있다.
- [0003] 신경병증성 통증은 통상적으로는 신경계에 대한 손상으로부터 유발되는 것으로, 자극의 부재 하에서의 통증 신호 전달, 일반적으로 무해한 자극으로부터의 통증 (이질통) 및 일반적으로 통증이 있는 자극으로부터의 증가된 통증 (감각과민)이 포함된다. 대부분의 경우, 신경병증성 통증은 말초계에 대한 초기 손상 (예를 들어, 직접적인 상해 또는 전신 질환을 통한)에 이어서 말초 및 중추 신경계에서의 민감화로 인해 발생하는 것으로 여겨진다. 신경병증성 통증은 통상적으로는 타는 듯 (burning) 하고, 쏘시는 듯 (shooting) 하고, 이의 강도가 꾸준하며, 때때로 이것을 유도한 초기 상해 또는 질병 진행보다 더 쇠약해지게 할 수 있다.
- [0004] 신경병증성 통증을 위한 현존의 치료는 일반적으로 차선적인 것이다. 아편제, 예컨대 모르핀은 강력한 진통제이나, 이의 유용성은 부작용, 예컨대 신체적 중독 및 금단 특성 뿐 아니라, 호흡 저하, 기분 변화, 및 변비를 수반하는 감소된 장관 운동, 구역, 구토, 및 내분비샘 및 자율 신경계에서의 변성 때문에 제한적이다. 또한, 신경병증성 통증은 통상적인 오피오이드 진통제 요법 또는 기타 약물, 예컨대 가바펜틴 (gabapentin)으로의 치료에 대해 자주 비(非)-반응성이거나 부분적으로만 반응성이다. N-메틸-D-아스파르테이트 안타고니스트 케타딘 또는 알파(2)-아드레날린성 아고니스트 클로니딘을 이용한 치료는 급성 또는 만성 통증을 감소시키고, 오피오이드 소비를 감소시킬 수 있지만, 이러한 작용제들은 부작용으로 인해 종종 부족하게 용인된다.
- [0005] 불충분하거나 문제가 있는 현존의 치료법에 대한 또 다른 혼란 상태는 염증이다. 일시적인 염증은 병원체의 침입으로부터 포유동물을 보호하는 유익한 메카니즘이다. 그러나, 비제어된 염증은 조직 손상 및 통증을 야기하고, 천식 뿐 아니라 기타 알러지성, 전염성, 자가면역성, 퇴행성, 및 특발성 질환을 포함하는 많은 질병의 근본적인 원인이다. 현존의 치료는 종종 낮은, 지연된 또는 단지 일시적인 효능, 비바람직한 부작용 및/또는 선택성의 부족을 나타낸다. 면역억제, 또는 알러지성 장애, 자가면역성 장애, 피브로젠성 장애, 및 신경 변성 질환, 예컨대 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머 질환 및 헌팅턴 질환을 포함하는 염증성 장애의 치료 또는 예방에서 현재 사용되는 약물의 하나 이상의 결점을 극복하는 신규한 약물에 대한 지속적인 요구가 있다.
- [0006] P2X₇ 수용체는 ATP에 의해 활성화되는 리간드-게이트 이온 채널이고, 중추 신경계에서의 미세아교세포 및 염증 및 면역계 기능에 관련된 세포 (예컨대 면역 세포)를 포함하는 다양한 세포 유형 상에 존재한다. 특히, P2X₇은 이러한 세포로부터 전구 염증성 사이토카인 (예를 들어, TNF알파 및 IL-1베타)의 증가된 방출을 야기하는 림프구 및 단핵구/대식세포의 활성화에 관련된다. 최근 연구는 염증의 상태 (예를 들어, 류머티스 관절염 및 기타 자가면역성 질환, 골관절염, 포도막염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 염증성 장 질환) 또는 사이질 섬유증에서의 P2X₇ 수용체 활성화의 역제가 치료적 효과를 야기한다고 나타낸다. 이들 및 기타 연구는 P2X₇ 수용체 안타고니스트가 급성, 만성 및 신경병증성 통증 뿐 아니라 다양한 기타 상태 {골관절염, 류머티스 관절염, 관절경화증, 염증성 장 질환, 알츠하이머 질환, 외상성 뇌 상해, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 내장 기관의 섬유증 (예를 들어, 사이질 섬유증)을 포함}를 포함하는 통증의 치료 및 예방에 사용될 수 있음을 나타낸다.
- [0007] 소분자 P2X₇ 수용체 안타고니스트는 상기 치료요법에 바람직하다. 본 발명은 이러한 요구를 충족시키고, 나아가 관련된 이점들을 제공한다.
- [0008] 발명의 개요
- [0009] 본 발명은 하기 화학식 A의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물뿐 아니라 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예, 수화물), 아미드 및 에스테르를 제공한다:



[0010]

[0011] 화학식 A 에서:



[0012] Z 는 5-원 헤테로아릴 고리를 나타내고;

[0013] W 는 $-C(=O)NR_4-$, $-NR_4C(=O)-$ 또는 $-NR_4-NR_4-C(=O)-$ 이고;

[0014] X 는 부재하거나 또는 C_1-C_6 알킬렌이고, 이는 임의 치환되고, 바람직하게는 하기 (i) ~ (iv) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되고: (i) 하이드록시 및 $-COOH$; (ii) C_1-C_8 알킬, $(C_3-C_8$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_8 알킬 에테르, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노 C_0-C_4 알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬) C_0-C_4 알킬 및 페닐 C_0-C_2 알킬; (iii) 임의의 개재 탄소 원자와 함께 취하여져 3- 내지 7-원 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 치환기; 및 (iv) R_4 및 임의의 개재 원자와 함께 취하여져 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 치환기; 상기 (ii), (iii) 및 (iv) 의 각각은 임의 치환되고, 상기 (ii), (iii) 및 (iv) 의 각각은 바람직하게는 하이드록시, 할로젠, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐 및 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기로 치환됨;

[0015] Y 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_{16} 시클로알킬, 4- 내지 16-원 헤테로시클로알킬, 6- 내지 16-원 아릴 또는 (5- 내지 16-원 헤테로아릴)이고, 이의 각각은 임의 치환되고, 이의 각각은 바람직하게는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬 설포닐, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐 및 $(C_1-C_6$ 알킬)설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기로 치환되고;

[0016] R_2 는 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_2-C_6 알킬 에테르, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐 및 $(C_1-C_6$ 알킬)설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기이고;

[0017] 각 R_4 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, $(C_3-C_8$ 시클로알킬) C_0-C_2 알킬이거나 또는 X 의 치환기와 함께 취하여져 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0018] R_A 는 화학식 $-L-A-M$ 의 기이고, 여기서:

[0019] L 은 부재하거나 또는 탄소-탄소 단일 결합의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합으로의 대체에 의해 임의 개질되는 C_1-C_6 알킬렌이고, 상기 알킬렌은 옥소, $-COOH$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-PO_3H_2$, 테트라졸 또는 옥사디아졸론으로 임의 치환되고;

[0020] A 는 부재하거나 또는 CO, O, NR_6 , S, SO, SO_2 , $CONR_6$, NR_6CO , $(C_4-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_2 알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 여기서, R_6 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

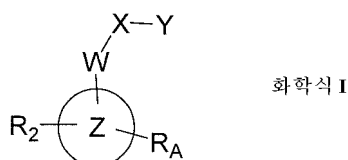
[0021] M 은 하기 (i) 또는 (ii) 이고:

[0022] (i) 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 또는 $-COOH$; 또는

[0023] (ii) C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, (4- 내지 10-원 카르보사이클) C_0-C_4 알킬, (4- 내지 10-원 헤테로사이클) C_0-C_4 알킬, C_1-C_6 알카노일옥시, C_1-C_6 알카노일아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아

미노, C₁-C₆알킬설포닐옥시, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐; 이의 각각은 임의 치환되고, 이의 각각은 바람직하게는 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨].

[0024] 특정 측면에서, 본 발명은 화학식 I 의 5-원 헤테로시클릭 아마이드 및 관련 화합물을 제공한다:



[0025]

[0026] [식 중:

[0027] Y 는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기로 치환되는 C₄-C₁₂시클로알킬이고;

[0028] R₂ 는 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₁-C₆알카노일, C₂-C₆알킬 에테르, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐 및 (C₁-C₆알킬)설포닐

아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기를 나타내고; 단,  가 피라졸 또는 이미다졸을 나타내는 경우, R₂ 는 알콕시 또는 할로알콕시기가 아니고;

[0029] R_A 는 화학식 -L-A-M 의 기이고, 여기서, L 및 A 는 앞서 기술된 바와 같고, M 은 하기 (i) 또는 (ii) 이고:

[0030] (i) 하이드록시, 시아노, 아미노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 또는 -COOH; 또는

[0031] (ii) C₃-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, (4- 내지 10-원 카르보사이클)C₀-C₄알킬, (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₄알킬, C₁-C₆알카노일옥시, C₁-C₆알카노일아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, C₁-C₆알킬설포닐옥시, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐; 이의 각각은 임의 치환되고, 이의 각각은 바람직하게는 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨;

[0032] 단:

[0033] R_A 는 비치환 벤질이 아니고;



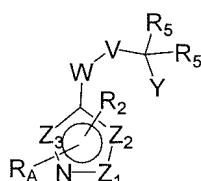
[0034] 가 피라졸 또는 이미다졸을 나타내고, L 이 부재한 경우:

[0035] (a) A 는 O 가 아니고;

[0036] (b) A 가 부재한 경우, M 은 비치환 또는 치환 C₁-C₆알콕시가 아니고;

[0037] 나머지 변수는 화학식 A 에서 기술된 바와 같음].

[0038] 특정 측면에서, 본 발명은 화학식 III 를 추가로 만족시키는 화학식 A 의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물뿐 아니라 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예, 수화물), 아미드 및 에스테르를 제공한다.



화학식 III

[0039]

[0040] 화학식 III 에서:

[0041] Z₁, Z₂ 및 Z₃ 는 독립적으로 N, NH, CH, S 또는 O 이고; 단, Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 하나 이하가 O 및 S 로부터 선택되고;

[0042] W, R₂ 및 R₄ 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

[0043] V 는 하기 (i) ~ (iii) 으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 C₁-C₆알킬렌이고: (i) C₁-C₄알킬, (C₃-C₈시클로알킬)C₀-C₂알킬 및 페닐C₀-C₂알킬; (ii) 임의의 개재 탄소 원자와 함께 취하여져 3- 내지 7-원 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 치환기; 및 (iii) R₄ 및 임의의 개재 원자와 함께 취하여져 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 치환기;

[0044] Y 는 C₃-C₁₆시클로알킬, 6- 내지 16-원 아릴 또는 5- 내지 16-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 임의 치환되고, 이의 각각은 바람직하게는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일, C₁-C₆알킬설포닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐 및 (C₁-C₆알킬)설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기로 치환되고;

[0045] R₅ 는 하기 (i) 또는 (ii) 와 같고:

[0046] (i) 각 R₅ 가 독립적으로 수소, -COOH, C₁-C₆알킬 또는 (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬이고, 단, 하나 이상의 R₅ 가 수소가 아님; 또는

[0047] (ii) 두 R₅ 부분 모두가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₇시클로알킬을 형성함;

[0048] R_A 는 화학식 -L-A-M 의 기이고, 여기서:

[0049] L 은 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

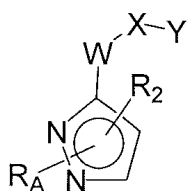
[0050] A 는 부재하거나 또는 CO, O, NR₆, S, SO, SO₂, CONR₆, (C₄-C₇시클로알킬)C₀-C₂알킬, 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고; 여기서, R₆ 은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0051] M 은 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)C₀-C₄알킬이고, 이는 임의 치환되고, 바람직하게는 옥소, 아미노, 할로

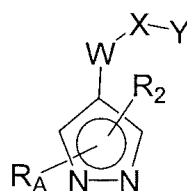
젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되고;

[0052] 단, R_A 는 피롤이 아니다.

[0053] 추가적 측면에서, 본 발명은 화학식 IV 또는 화학식 V 를 추가로 만족시키는 화학식 A 의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물뿐 아니라 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예, 수화물), 아미드 및 에스테르를 제공한다:



화학식 IV



화학식 V

[0054]

[0055] 화학식 IV 및 V 에서:

[0056] W 는 $-C(=O)NR_4-$ 또는 $-NR_4C(=O)-$ 이고;

[0057] X 는 하기 (i) ~ (iv) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 C_2-C_6 알킬렌이고:

[0058] (i) 하이드록시 및 $-COOH$;

[0059] (ii) C_1-C_8 알킬, $(C_3-C_8$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_2-C_8 알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노 C_0-C_4 알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬) C_0-C_4 알킬 및 페닐 C_0-C_2 알킬;

[0060] (iii) 임의의 개재 탄소 원자와 함께 취하여져 3- 내지 7-원 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 치환기; 및

[0061] (iv) R_4 및 임의의 개재 원자와 함께 취하여져 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 치환기;

[0062] 상기 (ii), (iii) 및 (iv) 의 각각은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노설포닐 및 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기로 치환되고;

[0063] R_2 및 R_4 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

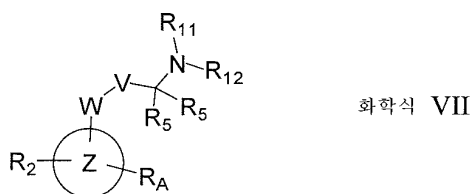
[0064] Y 는 C_3-C_{16} 시클로알킬, 페닐 또는 6- 내지 10-원 헤테로사이클이고, 이의 각각은 임의 치환되고, 이의 각각은 바람직하게는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬설포닐, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노설포닐 및 $(C_1-C_6$ 알킬)설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기로 치환되고;

[0065] R_A 는 고리를 포함하고, 화학식 -L-A-M 을 갖고, 여기서:

- [0066] L 및 A 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;
- [0067] M 은 하기 (i) 또는 (ii) 임:
- [0068] (i) 하이드록시, 시아노, 아미노, 할로젠, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 또는 -COOH; 또는
- [0069] (ii) C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, (4- 내지 10-원 카르보사이클)C₀-C₄알킬, (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₄알킬, C₁-C₆알카노일옥시, C₁-C₆알카노일아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, C₁-C₆알킬설포닐옥시, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐; 이의 각각은 (a) 및 (b) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨:
- [0070] (a) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH; 및
- [0071] (b) C₁-C₆알킬, C₁-C₆알케닐, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₁-C₆알킬티오, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₂알킬, 페닐C₀-C₂알킬 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₄알킬; 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨;
- [0072] 단, R_A 는 하기가 아니다: (i) C₁-C₆알콕시로 치환되는 피리다진, (ii) 치환 또는 비치환 벤질, (iii) 비치환 페닐 또는 (iv) 0-연결된 부분.
- [0073] 특정 측면에서, 본 발명은 화학식 VI 를 추가로 만족시키는 화학식 A 의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물뿐 아니라 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 (예, 수화물), 아미드 및 에스테르를 제공한다:
- 화학식 VI
- [0074]
- [0075] 화학식 VI 에서:
- [0076] W 및 X 및 각 R₄ 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;
- [0077] Y 는 C₃-C₁₆시클로알킬, 6- 내지 16-원 아릴 또는 5- 내지 16-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일, C₁-C₆알킬설포닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐 및 (C₁-C₆알킬)설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기로 치환되고;
- [0078] R₃ 는 수소, 할로젠, 시아노, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₂-C₆알킬 에테르 또는 (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬이고;
- [0079] R_A 는 페닐C₀-C₄알킬, (5- 또는 6-원 헤테로사이클)C₀-C₄알킬, 페닐C₀-C₂알킬-T 또는 (5- 또는 6-원 헤테로사이클)C₀-C₄알킬-T 이고, 여기서, T 는 S 또는 O 이고; 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되

는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다:

- [0080] (i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH; 및
- [0081] (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₁-C₆알킬티오, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₂알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알케닐 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨.
- [0082] 특정 측면에서, 본 발명은 화학식 VII 를 추가로 만족시키는 화학식 A 의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 제공한다:



- [0083]
- [0084] [식 중: $\bigcirc \text{Z}$ 는 5-원 헤테로아릴 고리를 나타내고; 단, $\bigcirc \text{Z}$ 는 푸란, 1H-피롤 또는 이속사졸이 아니고;

- [0085] W, R₂ 및 각 R₄ 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

- [0086] V 는 부재하거나 또는 하기 (i) ~ (iii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 C₁-C₅알킬렌이고: (i) -COOH, C₁-C₆알킬, (C₃-C₈시클로알킬)C₀-C₄알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₂-C₆알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬 및 페닐C₀-C₂알킬; (ii) 임의의 개재 탄소 원자와 함께 취하여져 3- 내지 7-원 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 치환기; 및 (iii) R₄ 및 임의의 개재 원자와 함께 취하여져 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 치환기;

- [0087] 각 R₅ 는 독립적으로 (i) -COOH; (ii) (C₃-C₈시클로알킬)C₀-C₄알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₂-C₆알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬 또는 페닐C₀-C₂알킬이거나; 또는 (iii) 또다른 R₅ 부분 및 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고; 상기 (ii) 또는 (iii) 의 각각은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 아미노카르보닐, C₁-C₆알킬 C₁-C₆알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기로 치환되고; 단, 하나 이상의 R₅ 가 메틸이 아니고;

- [0088] R₁₁ 및 R₁₂ 는 하기 (i) 또는 (ii) 이고:

- [0089] (i) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐 및 (C₃-C₈시클로알킬)C₀-C₂알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

- [0090] (ii) 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취하여져 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성함;

- [0091] 상기 (i) 및 (ii) 의 각각은 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨;

[0092] R_A 는 화학식 -L-A-M 의 기이고, 여기서:

[0093] L 및 A 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

[0094] M 은 하기 (i) 또는 (ii) 임:

[0095] (i) 하이드록시, 시아노, 아미노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 또는 -COOH; 또는

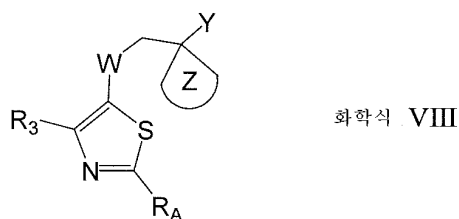
[0096] (ii) C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, (4- 내지 10-원 카르보사이클) C_0-C_4 알킬, (4- 내지 10-원 헤테로사이클) C_0-C_4 알킬, C_1-C_6 알카노일옥시, C_1-C_6 알카노일아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아미노, C_1-C_6 알킬설포닐옥시, 모노- 또는 디- C_1-C_6 알킬아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노설포닐, 또는 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐; 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨;

[0097] 단, (i) R_A 는 메틸, 아세틸 또는 트리플루오로에탄논이 아니고; (ii)  가 티오펜인 경우, R_{11} 및 R_{12} 가

함께 취하여져 모르폴리닐을 형성하지 않고; (iii)  가 피라졸인 경우, R_A 가 벤질 또는 4-메틸벤질이

아니고; (iv)  가 티아졸인 경우, R_A 가 비치환 페닐, 비치환 피리딘-2-일, 비치환 티오펜-2-일, 비치환 티오펜-3-일, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 4-메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐 또는 4-(p-톨릴옥시메틸) 이 아님].

[0098] 특정 측면에서, 본 발명은 화학식 VIII 를 추가로 만족시키는 화학식 A 의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 제공한다:



[0099]

[0100] [식 중:

[0101] W 및 각 R_4 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

[0102]  는 3- 내지 7-원 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬이고;

[0103] Y 는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬설포닐, (C_3-C_7 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아미노설포닐 및 (C_1-C_6 알킬)설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기로 치환되는 5- 내지 7-원 헤테로시클

로알킬이고;

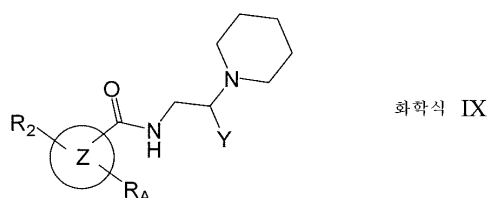
[0104] R_3 은 할로젠, 시아노, C_3 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_2 - C_6 알킬 에테르, $(C_3$ - C_7 시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0105] R_A 는 페닐 C_0 - C_4 알킬, (5- 또는 6-원 헤테로사이클) C_0 - C_4 알킬, 페닐 C_0 - C_2 알킬-T- 또는 (5- 또는 6-원 헤테로사이클) C_0 - C_4 알킬-T- 이고, 여기서, T 는 S 또는 O 이고; 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨:

[0106] (i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 $-COOH$; 및

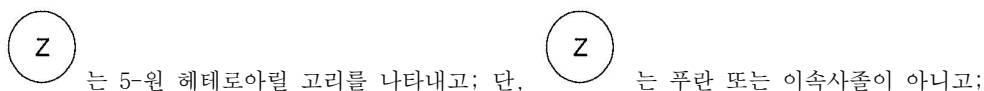
[0107] (ii) C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬아미노)카르보닐 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클) C_0 - C_2 알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐 및 C_1 - C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨].

[0108] 추가적 측면에서, 본 발명은 화학식 IX 를 추가로 만족시키는 화학식 A 의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물을 제공한다:



[0109]

[0110] [식 중:



[0111] 는 5-원 헤테로아릴 고리를 나타내고; 단, 는 푸란 또는 이속사졸이 아니고;

[0112] Y 는 6- 내지 16-원 아릴 또는 5- 내지 16-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 임의 치환되고, 이의 각각은 바람직하게는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_6 알카노일, C_1 - C_6 알킬설포닐, $(C_3$ - C_7 시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노, C_1 - C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노설포닐 및 $(C_1$ - C_6 알킬)설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기로 치환되고;

[0113] R_2 는 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

[0114] R_A 는 화학식 -L-A-M 의 기를 나타내고, 여기서, L, A 및 M 은 화학식 A 에서 기술된 바와 같고;

[0115] 단, (i) R_A 는 메틸이 아니고; (ii) 가 티아졸인 경우, R_A 는 비치환 페닐 또는 비치환 티오펜-3-일이 아님].

[0116] 특정 측면에서, 본원에 제공된 화학식 A 또는 I-IX 뿐 아니라 기타 화학식(들)의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물은 $P2X_7$ 수용체 안타고니스트이며, $P2X_7$ 수용체 안타고니스트 활성의 측정을 위한 시험관 내 검정에서 20 μM , 10 μM , 5 μM , 1 μM , 500 nM 또는 100 nM 이하의 IC_{50} 값을 나타낸다. 특정 구현예에서, 상기 $P2X_7$ 수용체 안타고니스트는 상기 IC_{50} 와 동일한 농도, 상기 IC_{50} 의 10배 또는 상기 IC_{50} 의 100배 농도 및/또는

2,500 nM의 농도에서의, P2X₇ 수용체 활성의 시험관 내 검정에서 (즉, 본원의 실시예 4 에 제공된 검정에서) 검출가능한 아고니스트 활성을 나타내지 않는다.

[0117] 특정 측면에서, 본원에서 제공된 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물은 검출가능한 마커 (예를 들어, 방사성표지화 또는 플루오레세인 공액된 것) 로 표지된다.

[0118] 본 발명은 또한, 기타 측면에서, 생리학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와의 조합으로 본원에서 제공된 5-원 헤테로시클릭 아미드 또는 관련 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0119] 추가적인 측면에서, P2X₇ 수용체를 발현하는 세포 (예를 들어, 미세아교세포, 별아교세포 또는 말초 대식세포 또는 단핵구) 와 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 P2X₇ 수용체 조절제를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포의 P2X₇ 수용체 활성화 또는 활성을 조정하는 (예를 들어, 감소시키는) 방법을 제공한다. 상기 접촉은 생체 내 또는 시험관 내에서 발생할 수 있고, 일반적으로는 시험관 내 P2X₇ 수용체 활성을 검출가능하도록 변경하기에 충분한 P2X₇ 수용체 조절제의 농도 (실시예 4 에 제공된 검정을 사용하여 측정된 바와 같은) 를 사용하여 수행된다.

[0120] 본 발명은 또한 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 P2X₇ 수용체 안타고니스트의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 P2X₇ 수용체 조절에 반응하는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0121] 기타 측면에서, 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 P2X₇ 수용체 안타고니스트의 치료적 유효량을 통증을 겪는 (또는 겪을 가능성이 있는) 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 통증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0122] 기타 측면에서, 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 P2X₇ 수용체 안타고니스트의 치료적 유효량을 염증을 겪는 (또는 겪을 가능성이 있는) 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 염증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0123] 본 발명은 또한 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 P2X₇ 수용체 안타고니스트의 치료적 유효량을 하나 이상의 상술한 상태 중 하나 이상을 겪는 (또는 겪을 가능성이 있는) 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 신경학적 및/또는 신경변성 장애, 심혈관 장애, 골관절염, 류머티스 관절염, 관절경화증, 과민성대장 증후군, 염증성 장 질환, 알츠하이머 질환, 외상성 뇌 상해, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 안구 상태 (예를 들어, 녹내장), 간경변, 루푸스, 피부경화증, 또는 내장 기관의 섬유증 (예를 들어, 사이질 섬유증) 을 치료하는 방법을 제공한다.

[0124] 또 다른 추가적인 측면에서, 본 발명은 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 P2X₇ 수용체 안타고니스트의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 망막 신경절 세포의 사멸을 억제하는 방법을 제공한다.

[0125] 또한, 하나 이상의 P2X₇ 수용체 안타고니스트 (예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 P2X₇ 수용체 안타고니스트가 비제한적으로 포함됨) 의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 체중 감소를 촉진하는 방법이 본원에 제공된다.

[0126] 본 발명은 또한 하기를 포함하는, P2X₇ 수용체와 결합하는 작용제를 확인하는 방법을 제공한다: (a) 화합물과 P2X₇ 수용체와의 결합이 가능한 조건 하에서, P2X₇ 수용체와 본원에서 기재된 바와 같은 5-원 헤테로시클릭 아미드 또는 관련 화합물인 표지 화합물을 접촉시켜, 이에 따라 결합된 표지 화합물을 생성함; (b) 시험체제의 부재 하에서, 결합된 표지 화합물의 양에 상응하는 신호를 검출함; (c) 결합된 표지 화합물과 시험체제를 접촉시킴; (d) 시험체제의 존재 하에서, 결합된 표지 화합물의 양에 상응하는 신호를 검출함; 및 (e) 단계 (b) 에서 검출된 신호와 비교하여, 단계 (d) 에서 검출된 신호의 감소를 검출함.

[0127] 추가적인 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 샘플에서 P2X₇ 수용체의 존재 또는 부재를 측정하는 방법을 제공한다: (a) 상기 화합물에 의한 P2X₇ 수용체 활성의 조정이 가능한 조건 하에서, 샘플과 본원에서 기재된 바와 같은 화합물을 접촉시킴; 및 (b) P2X₇ 수용체 활성을 조정하는 화합물의 수준을 나타내는 신호를 검출함.

[0128] 본 발명은 또한 하기를 포함하는, 포장된 약학 제제를 제공한다: (a) 용기 내의 본원에서 기재된 바와 같은 약학 조성물; 및 (b) $P2X_7$ 수용체 조절에 반응하는 하나 이상의 상태, 예컨대 통증, 염증, 신경학적 및/또는 신경변성 장애, 심혈관 장애, 안구 장애 또는 면역계 장애, 골관절염, 류머티스 관절염, 관절경화증, 염증성 장 질환, 알츠하이머 질환, 외상성 뇌 상해, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 및/또는 내장 기관의 섬유증 (예를 들어, 사이질 섬유증) 을 치료하기 위한 상기 조성물의 사용 설명서.

[0129] 또 다른 측면에서, 본 발명은 중간체를 포함하는, 본원에서 개시된 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0130] 본 발명의 상기 및 기타 측면은 하기 상세한 설명에 따라 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

[0131] 상기 기술된 바와 같이, 본 발명은 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물을 제공한다. 상기 화합물은 다양한 맥락에서 $P2X_7$ 활성을 조절하기 위해, 시험관 내 또는 생체 내에서 사용될 수 있다.

[0132] 용어

[0133] 화합물은 본원에서 일반적으로는 표준 명칭을 사용하여 기재된다. 비대칭 중심을 갖는 화합물에 있어서, 이는 (다르게 언급되지 않는 한) 모든 광학 이성질체 및 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 탄소-탄소 이중결합을 갖는 화합물은 Z- 및 E- 형태로 발생할 수 있고, 다르게 언급되지 않는 한, 상기 화합물의 모든 이성질체 형태는 본 발명에 포함된다. 화합물이 다양한 호변이성체 형태로 존재하는 경우, 언급된 화합물은 임의 하나의 특정한 호변이성체로 제한되는 것이 아니라, 모든 호변이성체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 특정 화합물은 본원에서 변수 (예를 들어, R_1 , A, X) 를 포함하는 일반식을 사용하여 기재된다. 다르게 언급되지 않는 한, 상기와 같은 식에서 각각의 변수는 임의의 기타 변수와 독립적으로 정의되고, 식에서 한 번 이상 나타난 임의의 변수는 각각의 존재위치에서 독립적으로 정의된다.

[0134] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물" 은 화학식 A, I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII 및/또는 IX 의 모든 화합물뿐 아니라 본원에서 제공된 기타 화학식의 화합물 (임의의 거울상체, 라세미체 및 입체이성질체 포함) 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 아미드 및 에스테르를 포함한다.

[0135] 본원에서 기재된 화합물의 "약학적으로 허용가능한 염" 은 인간 또는 동물의 조직과의 접촉에서, 과도한 독성 또는 발암성 없이, 및 바람직하게는 자극, 알러지성 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 사용되는데 적합한 산성 또는 염기성 염이다. 상기 염에는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 미네랄 및 유기산 염 뿐 아니라 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염이 포함된다. 염 형성에 사용되는 구체적인 약학적으로 허용가능한 음이온에는, 비제한적으로, 아세테이트, 2-아세톡시벤조에이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 디포스페이트, 디타르trate이트, 에데테이트, 에스톨레이트 (에틸숙시네이트), 포르메이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 하이드록시말레이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 페닐아세테이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 설파메이트, 설파닐레이트, 설페이트, 베실레이트 (벤젠설포네이트), 캄실레이트 (캄포르설포네이트), 에디실레이트 (에탄-1,2-디설포네이트), 에실레이트 (에탄설포네이트) 2-하이드록시에틸설포네이트, 메실레이트 (메탄설포네이트), 트리플레이트 (트리플루오로메탄설포네이트) 및 토실레이트 (p-톨루엔설포네이트) 를 포함하는 설포네이트, 탄네이트, 타르trate이트, 테오클레이트 및 트리에티오다이드가 포함된다. 유사하게는, 염 형성에 사용되는 약학적으로 허용가능한 양이온에는, 비제한적으로, 암모늄, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 및 금속, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연이 포함된다. 당업계의 통상의 기술자는 본원에서 제공된 화합물을 위한 추가적인 약학적으로 허용가능한 염을 인지할 것이다. 일반적으로는, 약학적으로 허용가능한 산성 또는 염기성 염은 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모체(parent) 화합물로부터 임의의 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 간략하게는, 상기 염은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 두 가지의 혼합물 중에서 (일반적으로는, 비수용성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소

프로판올 또는 아세토니트릴의 사용이 바람직함), 이러한 화합물의 유리된 산성 또는 염기성 형태와 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0136] 본원에서 제공된 각각의 화합물은, 요구되는 것은 아니지만, 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 비-공유결합 복합체로서 제형화될 수 있다는 것이 명백할 것이다. 또한, 다양한 결정 형태 및 다형체는 본 발명의 범주 내에 있다. 또한 본원에서는 언급된 화학식의 화합물의 전구약물을 제공한다. "전구약물"은 본원에서 제공된 화합물의 구조적 필요조건을 완전히 충족시키지 못할 수 있지만, 환자에게 투여 후, 생체 내에서 변형되어 본원에 제공된 화학식의 화합물을 생성하는 화합물이다. 예를 들어, 전구약물은 본원에 제공된 화합물의 아실화 유도체일 수 있다. 전구약물에는 임의의 기와 결합된 하이드록시, 아민 또는 설프하이드릴기를 갖는 화합물을 포유동물 대상에게 투여하였을 때, 각각 절단되어 유리된 하이드록시, 아미노 또는 설프하이드릴기를 형성하는 화합물이 포함된다. 전구약물의 예로는, 비제한적으로, 본원에서 제공된 화합물 내 알코올 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트, 벤조에이트 및 펩티드 유도체가 포함된다. 본원에 제공된 화합물의 전구약물은 생체 내에서 절단되어 모체 화합물이 수득되도록 하는 변형의 방법으로, 화합물에 존재하는 관능기의 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0137] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소를 나타낸다. 알킬기에는 탄소수 1 내지 8인 (C_1-C_8 알킬), 탄소수 1 내지 6인 (C_1-C_6 알킬) 및 탄소수 1 내지 4인 (C_1-C_4 알킬), 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸이 포함된다. " C_0-C_n 알킬"은 단일 공유결합 (C_0) 또는 탄소수 1 내지 n인 알킬기를 나타내고; 예를 들어, " C_0-C_4 알킬"은 단일 공유결합 또는 C_1-C_4 알킬기를 나타낸다. 일부 경우에서, 알킬기의 치환기는 특히 명시된다. 예를 들어, "하이드록시알킬"은 하나 이상의 -OH로 치환된 알킬기이고; "아미노알킬"은 하나 이상의 $-NH_2$ 로 치환된 알킬기이다.

[0138] "알케닐"은 하나 이상의 불포화 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 알켄기를 나타낸다. 알케닐기에는 탄소수 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4인, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_4 알케닐기, 각각, 예컨대 에테닐, 알릴 또는 이소프로페닐이 포함된다. "알키닐"은 하나 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 갖고, 이 중 하나 이상이 삼중결합인 직쇄 또는 분지쇄 알킨기를 나타낸다. 알키닐기에는 각각, 탄소수 2 내지 8, 2 내지 6 또는 2 내지 4인, C_2-C_8 알키닐, C_2-C_6 알키닐 및 C_2-C_4 알키닐기가 포함된다.

[0139] "알킬렌"은 상기 정의된 바와 같은 2가 알킬기를 나타낸다. C_1-C_2 알킬렌은 메틸렌 또는 에틸렌이고; C_0-C_4 알킬렌은 단일 공유결합 또는 탄소수 1, 2, 3 또는 4인 알킬렌기이고; C_0-C_2 알킬렌은 단일 공유결합, 메틸렌 또는 에틸렌이다.

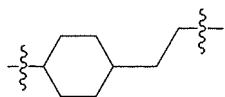
[0140] "탄소-탄소 단일 결합의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합으로의 대체에 의해 임의로 개질된 C_1-C_6 알킬렌"은 상기 기재된 바와 같은 C_1-C_6 알킬렌기, 또는 2가 C_2-C_6 알켄 또는 C_2-C_6 알킨이다.

[0141] "시클로알킬"은 모든 고리 일원이 탄소인 하나 이상의 포화 및/또는 부분 포화 고리를 포함하는 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 아다만틸, 메르타닐 및 상기 언급한 것들의 부분 포화 변이체, 예컨대 시클로헥세닐이다. 시클로알킬기는 방향족 고리 또는 헤테로시클릭 고리를 포함하지 않는다. 특정 시클로알킬기는 3 내지 7개의 고리 일원을 갖고, 이들 모두가 탄소인 단일 고리를 함유하는 시클로알킬기인, C_3-C_7 시클로알킬이다. " $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬"은 단일 공유결합 또는 C_1-C_4 알킬렌기를 통해서 연결된 C_3-C_7 시클로알킬기이다.

[0142] 임의의 개재 원자와 함께 취하여져 두 치환기 (예, R_5 부분)로부터 생성되는 특정 시클로알킬기가 본원에 기술된다. 이 문맥에서 "개재 원자"란 두 치환기를 연결하는 공유 결합된 원자의 사슬에 나타나는 임의의 원자이다. 두 치환기가 동일한 탄소 원자에 부착되는 경우, 이들이 부착되는 탄소 원자는 유일한 개재 원자이다. 두 치환기가 상이한 원자 (전형적으로 탄소 또는 질소)에 부착되는 경우, 이들이 부착되는 원자는 개재 원자로서 두 치환기 사이의 공유 연결부의 사슬을 완성시키기 위해 필요한 추가적 원자들 (존재하는 경우)이다.

[0143] " $(C_4-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬렌"은 2개의 단일 공유결합을 통해서 2개의 특정된 부분에 연결되는 2가 (C_3-C_7 시

클로알킬)C₀-C₄알킬기이다. 일반적으로, 존재하는 경우, 상기 하나의 단일 공유결합은 시클릭 부분 상에 위치하고, 다른 하나는 알킬렌 부분 상에 위치하고; 대안적으로는, 알킬렌기가 존재하지 않는 경우, 상기 단일 공유결합 모두는 상이한 고리 일원 상에 있다. 예를 들어, 한 (C₆시클로알킬)C₂알킬렌 부분은 하기와 같다:



[0144]

[0145]

본원에서 사용된 바와 같이, "알콕시" 는 산소 다리를 통해서 결합된 상기 기재된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 알콕시기에는 각각, 탄소수 1 내지 6 또는 1 내지 4 인, C₁-C₆알콕시 및 C₁-C₄알콕시기가 포함된다. 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시 및 3-메틸펜톡시가 대표적인 알콕시기이다.

[0146]

유사하게, "알킬티오" 는 황 다리를 통해 부착된 앞서 기술된 바와 같은 알킬기를 지칭하고, "알케닐티오" 는 황 다리를 통해 부착된 앞서 기술된 바와 같은 알케닐기를 지칭한다.

[0147]

용어 "옥소" 는 카르보닐기 (C=O) 의 형성을 야기하는 탄소 원자의 산소 치환기를 나타내는 것으로 본원에서 사용된다. 옥소기는 -CH₂-에서 -C(=O)- 로의 전환을 야기하는 비방향족 탄소 원자의 치환기이다. 옥소기는 -CH- 에서 -C(=O)- 로의 전환을 야기하는 방향족 탄소 원자의 치환기이고, 이는 방향성의 소실을 야기할 수 있다.

[0148]

용어 "알카노일" 은 탄소 원자가 선형 또는 분지형 알킬 배열이고, 케토기의 탄소를 통해 결합된 아실기 (예를 들어, -(C=O)-알킬) 를 나타낸다. 알카노일기는 케토기의 탄소가 계수된 탄소수에 포함되는, 표시된 탄소수를 갖는다. 예를 들어, C₂알카노일기는 화학식 -(C=O)CH₃ 을 갖는 아세틸기이다. 알카노일기에는, 예를 들어, 각각, 탄소수 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4 인, C₁-C₈알카노일, C₁-C₆알카노일 및 C₁-C₄알카노일기가 포함된다. "C₁알카노일" 은 -(C=O)H 를 나타낸다.

[0149]

"알킬 에테르" 는 선형 또는 분지형 에테르 치환기 (즉, 알콕시기로 치환된 알킬기) 를 나타낸다. 알킬 에테르기에는 각각, 탄소수 2 내지 8, 6 또는 4 인, C₂-C₈알킬 에테르, C₂-C₆알킬 에테르 및 C₂-C₄알킬 에테르기가 포함된다. C₂ 알킬 에테르는 -CH₂-O-CH₃ 구조를 갖는다.

[0150]

용어 "알콕시카르보닐" 은 케토 (-(C=O)-) 다리를 통해 결합된 알콕시기 (즉, 일반 구조 -C(=O)-O-알킬을 갖는 기) 를 나타낸다. 알콕시카르보닐기에는 상기 기의 알킬 부분에서 각각, 탄소수 1 내지 8, 6 또는 4 인, C₁-C₈, C₁-C₆ 및 C₁-C₄알콕시카르보닐기 (즉, 케토 다리의 탄소가 표시된 탄소수에 포함되지 않음) 가 포함된다. "C₁알콕시카르보닐" 은 -C(=O)-O-CH₃ 을 나타내고; C₃알콕시카르보닐은 -C(=O)-O-(CH₂)₂CH₃ 또는 -C(=O)-O-(CH)(CH₃)₂를 나타낸다.

[0151]

본원에서 사용된 바와 같이, "알카노일옥시" 는 산소 다리를 통해서 연결된 알카노일기 (즉, 일반 구조 -O-C(=O)-알킬을 갖는 기) 를 나타낸다. 알카노일옥시기에는 상기 기의 알킬 부분에서 각각, 탄소수 1 내지 8, 6 또는 4 인, C₁-C₈, C₁-C₆ 및 C₁-C₄알카노일옥시기가 포함된다. 예를 들어, "C₁알카노일옥시" 는 -O-C(=O)-CH₃을 나타낸다.

[0152]

유사하게는, 본원에서 사용된 바와 같이, "알카노일아미노" 는 R이 수소 또는 C₁-C₆알킬인, 질소 다리를 통해서 연결된 알카노일기 (즉, 일반 구조 -N(R)-C(=O)-알킬을 갖는 기) 를 나타낸다. 알카노일아미노기에는 알카노일기 내, 상기 기의 알킬 부분에서 각각, 탄소수 1 내지 8, 6 또는 4 인, C₁-C₈, C₁-C₆ 및 C₁-C₄알카노일아미노기가 포함된다.

[0153]

"알킬설폰닐" 은 황 원자가 부착 지점인, 화학식 -(SO₂)-알킬의 기를 나타낸다. 알킬설폰닐기에는 각각, 탄소수 1 내지 6 또는 1 내지 4 인, C₁-C₆알킬설폰닐 및 C₁-C₄알킬설폰닐기가 포함된다. 메틸설폰닐은 하나의 대표적인 알킬설폰닐기이다. "C₁-C₆알킬설폰닐C₀-C₄알킬" 은 단일 공유 결합 또는 C₁-C₄알킬렌기를 통해 연결

된 C₁-C₆알킬설포닐 부분이다. "C₁-C₄할로알킬설포닐" 은 하나 이상의 할로겐으로 치환된, 탄소수 1 내지 4인 알킬설포닐기 (예, 트리플루오로메틸설포닐) 이다. "C₁-C₆알킬설포닐옥시" 는 산소 다리를 통해 연결된 C₁-C₆알킬설포닐 부분을 나타낸다.

[0154]

"알킬설포닐아미노" 는 R 이 수소 또는 C₁-C₆알킬이고, 질소 원자가 결합 지점인, 화학식 -N(R)-(SO₂)-알킬의 기를 나타낸다. 알킬설포닐아미노기에는 각각, 탄소수 1 내지 6 또는 1 내지 4 인, C₁-C₆알킬설포닐아미노 및 C₁-C₄알킬설포닐아미노기가 포함된다. 메틸설포닐아미노는 대표적인 알킬설포닐아미노기이다. "C₁-C₆알킬설포닐아미노C₀-C₄알킬" 은 단일 공유 결합 또는 C₁-C₄알킬렌기를 통해 연결된 C₁-C₆알킬설포닐아미노 부분이다.

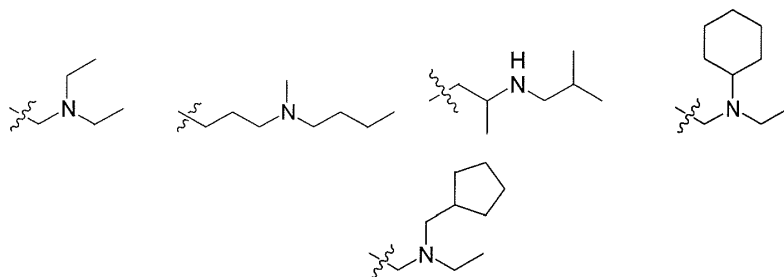
"C₁-C₆할로알킬설포닐아미노" 는 하나 이상의 할로겐으로 치환된, 탄소수 1 내지 6인 알킬설포닐아미노기 (예를 들어, 트리플루오로메틸설포닐아미노) 이다.

[0155]

"아미노설포닐" 은 황 원자가 결합 지점인, 화학식 -(SO₂)-NH₂ 의 기를 나타낸다. 용어 "모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐" 은 황 원자가 결합 지점이고, 하나의 R 은 C₁-C₆알킬이고, 다른 하나의 R은 수소 또는 독립적으로 선택된 C₁-C₆알킬인, 화학식 -(SO₂)-NR₂ 를 충족시키는 기를 나타낸다.

[0156]

"알킬아미노알킬" 은 각각의 알킬이 알킬, 시클로알킬 및 (시클로알킬)알킬기에서 독립적으로 선택되는, 알킬렌기를 통해서 연결된 알킬아미노기 (즉, 일반 구조 -알킬렌-NH-알킬 또는 -알킬렌-N(알킬)(알킬) 을 갖는 기) 를 나타낸다. 알킬아미노알킬기에는, 예를 들어, 모노- 및 디-(C₁-C₈알킬)아미노C₁-C₈알킬, 모노- 및 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₁-C₆알킬 및 모노- 및 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₁-C₄알킬이 포함된다. "모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₆알킬" 은 단일 공유결합 또는 C₁-C₆알킬렌기를 통해서 연결된 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노기를 나타낸다. 하기는 대표적인 알킬아미노알킬기들이다:



[0157]

[0158]

용어 "알킬아미노" 및 "알킬아미노알킬" 에서 사용된 바와 같은 "알킬"의 정의는 시클로알킬 및 (시클로알킬)알킬기 (예를 들어, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₆알킬) 를 포함하여, 기타 모든 알킬-포함기에서 사용된 "알킬"의 정의와 상이하다는 것이 명백할 것이다.

[0159]

용어 "아미노카르보닐" 은 아마이드기 (즉, -(C=O)NH₂) 를 나타낸다. "모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐" 은 카르보닐이 결합 지점이고, 하나의 R은 C₁-C₆알킬이고, 다른 하나의 R은 수소 또는 독립적으로 선택된 C₁-C₆알킬인, 화학식 -(C=O)-N(R)₂ 의 기를 나타낸다.

[0160]

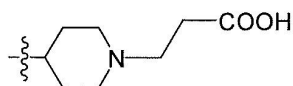
"모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐C₀-C₄알킬" 은 하나 또는 둘 모두의 수소 원자가 C₁-C₆알킬로 대체되고, 단일 공유결합 (즉, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐) 또는 C₁-C₄알킬렌기 (즉, -(C₀-C₄알킬)-(C=O)N(C₁-C₆알킬)₂) 를 통해서 연결된 아미노카르보닐기이다. 둘 모두의 수소 원자가 이와 같이 대체되는 경우, C₁-C₆알킬기는 동일 또는 상이할 수 있다.

[0161]

용어 "아미노설포닐" 은 설포나마이드기 (즉, -(SO₂)NH₂) 를 나타낸다. "모노- 또는 디-(C₁-C₈알킬)아미노설포닐" 은 황 원자가 결합 지점이고, 하나의 R은 C₁-C₈알킬이고, 다른 하나의 R은 수소 또는 독립적으로 선택된 C₁-C₈알킬인, 화학식 -(SO₂)-N(R)₂ 의 기를 나타낸다.

- [0162] "모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설폰닐C₀-C₄알킬" 은 하나 또는 둘 모두의 수소 원자가 C₁-C₆알킬로 대체되고, 단일 공유결합 (즉, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설폰닐) 또는 C₁-C₄알킬렌기 (즉, -(C₁-C₄알킬)-(SO₂)N(C₁-C₆알킬)₂) 를 통해서 연결된 아미노설폰닐기이다. 둘 모두의 수소 원자가 이와 같이 대체되는 경우, C₁-C₆알킬기는 동일 또는 상이할 수 있다.
- [0163] 용어 "할로젠" 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.
- [0164] "할로알킬" 은 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로젠으로 치환된 알킬기 (예를 들어, 탄소수 1 내지 6인 "C₁-C₆할로알킬" 기) 이다. 할로알킬기의 예에는, 비제한적으로, 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸; 모노-, 디- 또는 트리-클로로메틸; 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-플루오로에틸; 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타-클로로에틸; 및 1,2,2,2-테트라플루오로-1-트리플루오로메틸-에틸이 포함된다. 전형적인 할로알킬기는 트리플루오로메틸 및 디플루오로메틸이다. 용어 "할로알콕시" 는 산소 다리를 통해서 연결된 상기 정의된 바와 같은 할로알킬기를 나타낸다.
- [0165] 2 개의 문자 또는 기호 사이에 있는 대시 ("-") 는 치환기에 대한 결합 지점을 나타내는 것으로 사용된다. 예를 들어, -CONH₂는 탄소 원자를 통해 결합된다.
- [0166] "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭기" 는 전부 탄소-탄소 결합에 의해 형성된 하나 이상의 고리 (본원에서 카르보사이클로서 나타냄) 를 포함하고, 헤테로사이클은 함유하지 않는다. 다르게 언급되지 않는 한, 카르보사이클 내 각각의 고리는 독립적으로 포화, 부분 포화 또는 방향족일 수 있고, 나타낸 바와 같이 임의 치환된다. 카르보사이클은 일반적으로 1 내지 3 개의 융합, 펜던트 또는 스피로 고리를 갖고, 임의로는 하나 이상의 알킬렌 다리를 추가로 함유하고; 특정 구현예에서의 카르보사이클은 1 개의 고리 또는 2 개의 융합 고리를 갖는다. 통상적으로, 각각의 고리는 3 내지 8 개의 고리 일원을 함유하고 (즉, C₃-C₈); C₅-C₇ 고리는 특정 구현예에서 언급된다. 융합, 펜던트 또는 스피로 고리를 포함하는 카르보사이클은 통상적으로 9 내지 16 개의 고리 일원을 함유한다. 특정 대표적인 카르보사이클은 상기 기재된 바와 같은 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 아다만틸) 이다. 기타 카르보사이클은 아릴 (즉, 하나 이상의 부가적인 방향족 및/또는 시클로알킬 고리를 함유 또는 함유하지 않으면서, 하나 이상의 방향족 카르보시클릭 고리를 함유함) 이다. 상기 아릴 카르보사이클에는, 예를 들어, 페닐, 나프틸 (예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸), 플루오레닐, 인다닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸이 포함된다.
- [0167] 본원에서 언급된 특정 카르보사이클은 단일 공유 결합 또는 C₁-C₂알킬렌기를 통해 연결된 페닐기 (예, 벤질, 1-페닐-에틸 및 2-페닐-에틸) 이고, 페닐C₀-C₂알킬을 의미한다.
- [0168] "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭기" 는 1 내지 3 개의 융합, 펜던트 또는 스피로 고리를 갖고, 이 중 하나 이상은 헤테로시클릭 고리 (즉, 하나 이상의 고리 원자는 O, S 및 N에서 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고, 남아있는 고리 원자는 탄소임) 이다. 존재하는 경우, 부가적인 고리는 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭일 수 있다. 통상적으로, 헤테로시클릭 고리는 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자를 포함하고; 특정 구현예에서 각각의 헤테로사이클은 고리 당 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는다. 각각의 헤테로시클릭 고리는 일반적으로 3 내지 8 개의 고리 일원을 함유하고 (4 또는 5 내지 7 개의 고리 일원을 갖는 고리가 특정 구현예에서 언급됨), 융합, 펜던트 또는 스피로 고리를 포함하는 헤테로사이클은 통상적으로 9 내지 14 개의 고리 일원을 함유한다. 특정 헤테로사이클은 고리 일원으로서 황 원자를 포함하고; 특정 구현예에서, 황 원자는 SO 또는 SO₂로 산화된다. 다르게 언급되지 않는 한, 헤테로사이클은 헤테로시클로알킬기 (즉, 각각의 고리는 포화 또는 부분 포화됨), 예컨대, 일반적으로 C, O, N 및 S 에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4 개의 고리 원자를 포함하는, 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬; 또는 헤테로아릴기 (즉, 상기 기 내 하나 이상의 고리가 방향족임), 예컨대 5- 내지 10-원 헤테로아릴 (모노시클릭 또는 바이시클릭일 수 있음) 또는 6-원 헤테로아릴 (예컨대 피리딜 또는 피리미딜)일 수 있다. N-결합 헤테로시클릭기는 구성성분 질소 원자를 통해서 연결된다.
- [0169] "헤테로사이클C₀-C₄알킬" 은 단일 공유결합 또는 C₁-C₄알킬렌기를 통해서 연결된 헤테로시클릭기이다. "(4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₁-C₄알킬" 은 C₁-C₄알킬렌기를 통해서 연결된, 4 내지 7 개의 고리 일원을 갖는 헤테로시클로알킬 고리이다.
- [0170] "(4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬렌" 은 2 개의 단일 공유결합을 통해서 2 개의 특정된 부분에 연결된

2가 (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬) C_0 - C_4 알킬기이다. 일반적으로는, 존재하는 경우, 한 상기 단일 공유결합은 시클릭 부분 상에 위치하고, 다른 하나는 알킬렌 부분 상에 위치하고; 대안적으로는, 알킬렌기가 존재하지 않는 경우, 둘 모두의 단일 공유결합은 모두 상이한 고리 일원 상에 위치한다. 예를 들어, 기 R_A 에 대하여, L 이 (피페리딘) C_2 알킬렌이고, A 가 부재하고, M 이 $-COOH$ 인 경우, 이와 같이 형성된 한 R_A 부분은 하기와 같다:



[0171]

[0172]

본원에서 사용된 바와 같이, "치환기" 는 관심 분자 내 원자에 공유 결합된 분자 부분을 나타낸다. 예를 들어, 고리 치환기는, 예컨대 할로젠, 알킬기, 할로알킬기 또는 고리 일원인 원자 (바람직하게는 탄소 또는 질소 원자) 에 공유 결합된 기타 기인 부분일 수 있다. 방향족기의 치환기는 일반적으로 고리 탄소 원자에 공유 결합된다. 용어 "치환" 은 지정된 원자 상의 원자가를 초과하지 않고, 치환으로부터 화학적으로 안정한 화합물 (즉, 생물학적 활성에 대해 단리, 분석 및 시험될 수 있는 화합물) 이 야기되도록 치환기로 분자 구조 내 수소 원자를 대체하는 것을 나타낸다.

[0173]

"임의 치환되는" 기는 비치환 또는 하나 이상의 이용가능한 위치에서, 통상적으로는 1, 2, 3, 4 또는 5개 위치에서, 수소 이외의 것에 의해, 하나 이상의 적합한 기 (이는 동일 또는 상이할 수 있음) 에 의해 치환된 기이다. 임의적인 치환은 또한 어구 "0 내지 X 개의 치환기로 치환되는" 으로 표시되고, 이때 X 는 가능한 치환기의 최대 수이다. 특정한 임의 치환되는 기는 독립적으로 선택된 0 내지 2, 3 또는 4 개의 치환기로 치환된다 (즉, 비치환 또는 언급된 치환기의 최대 수 이하로 치환됨). 기타 임의 치환되는 기는 하나 이상의 치환기로 치환된다 (예를 들어, 독립적으로 선택된 1 내지 2, 3 또는 4 개의 치환기로 치환됨).

[0174]

용어 "P2X₇ 수용체" 는 임의의 P2X₇ 수용체, 바람직하게는 포유동물 수용체, 예컨대 미국 특허 제 6,133,434 호에 개시된 인간 또는 랫트 P2X₇ 수용체 뿐 아니라 기타 종에서 발견된 이의 동족체를 나타낸다.

[0175]

또한 본원에서 "조정제"로서 나타낸, "P2X₇ 수용체 조정제" 는 P2X₇ 수용체 활성화 및/또는 P2X₇ 수용체-매개 활성화 (예를 들어, 신호 전달) 을 조정하는 화합물이다. 본원에서 특별히 제공된 P2X₇ 수용체 조정제는 특히 화학식 A 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르이다. 조정제는 P2X₇ 수용체 아고니스트 또는 안타고니스트일 수 있다.

[0176]

조정제는 이것이 P2X₇ 수용체-매개 신호 전달을 검출가능하게 억제하는 경우 (예를 들어, 실시예 4 에서 제공된 대표적인 검정 사용), "안타고니스트"로 간주되고; 일반적으로는, 상기과 같은 안타고니스트는 실시예 4 에서 제공된 검정에서, 20 μ M 미만, 바람직하게는 10 μ M 미만, 보다 바람직하게는 5 μ M 미만, 보다 바람직하게는 1 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 500 nM 미만, 및 가장 바람직하게는 100 nM 미만의 IC₅₀ 값으로 P2X₇ 수용체 활성화를 억제한다. P2X₇ 수용체 안타고니스트에는 중성 안타고니스트 및 역아고니스트가 포함된다.

[0177]

P2X₇ 수용체의 "역아고니스트" 는 첨가된 리간드의 부재 하에서, 이의 기초 활성 수준 미만으로 P2X₇ 수용체의 활성을 감소시키는 화합물이다. P2X₇ 수용체의 역아고니스트는 또한 P2X₇ 수용체에서의 리간드의 활성화 및/또는 리간드와 P2X₇ 수용체와의 결합을 억제할 수 있다. P2X₇ 수용체의 기초 활성 뿐 아니라 P2X₇ 수용체 안타고니스트의 존재로 인한 P2X₇ 수용체 활성의 감소는 칼슘 유동 검정 (예를 들어, 실시예 4 의 검정) 으로부터 측정될 수 있다.

[0178]

P2X₇ 수용체의 "중성 안타고니스트" 는 P2X₇ 수용체에서 리간드의 활성을 억제하지만, 수용체의 기초 활성을 유의하게 변화시키지 않는 화합물이다 (즉, 리간드 부재 하에서 수행된 실시예 4 에서 기재된 바와 같은 칼슘 유동 검정에서, P2X₇ 수용체 활성이 10% 이하, 바람직하게는 5% 이하, 및 보다 바람직하게는 2% 이하로 감소되고; 가장 바람직하게는, 활성의 감소가 검출되지 않음). P2X₇ 수용체의 중성 안타고니스트는 리간드와 P2X₇ 수용체와의 결합을 억제할 수 있다.

[0179]

본원에서 사용된 바와 같이, "P2X₇ 수용체 아고니스트" 는 수용체의 기초 활성 수준보다 초과로 P2X₇ 수용체의

활성을 증가시키는 화합물이다 (즉, P2X₇ 수용체 활성화 및/또는 P2X₇ 수용체-매개 활성화, 예컨대 신호 전달을 향상시킴). P2X₇ 수용체 아고니스트 활성화는 실시예 4 에서 제공된 대표적인 검정을 사용하여 검출될 수 있다.

P2X₇ 수용체 아고니스트에는 ATP 및 2'(3')-O-(4-벤조일-벤조일)아데노신 5'-트리포스페이트 (BzATP) 가 포함된다.

[0180] "치료적 유효량" (또는 용량) 은 환자에게 투여 시, 식별가능한 환자의 이득을 야기하는 양이다 (예를 들어, 치료될 하나 이상의 상태에서부터 검출가능한 경감을 제공함). 상기와 같은 경감은 하나 이상의 증상, 예컨대 통증의 완화를 포함하는, 임의의 적절한 기준을 사용하여 검출될 수 있다. 치료적 유효량 또는 용량은 일반적으로는 P2X₇ 수용체-매개 신호 전달 (검정 실시예 4 에서 제공된 검정 사용) 을 변화시키기에 충분한 체액 (예컨대 혈액, 혈장, 혈청, CSF, 윤활액, 림프, 세포 사이질액, 눈물 또는 소변) 내 화합물의 농도를 야기한다.

식별가능한 환자의 이득은 화합물이 투여되는 지시에 따라, 단일 용량의 투여 후에 명백해질 수 있거나 또는 선결된 요법에 따른 치료적 유효 용량의 반복된 투여에 따라 명백해질 수 있다는 것이 명백할 것이다.

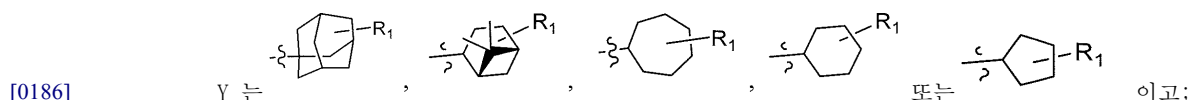
[0181] 본원에서 사용된 바와 같이, "통계적으로 유의한" 은 통계적 유의성의 표준 모수 검정, 예컨대 스튜던트 T 시험 (student's T test) 을 사용하여 측정된 바와 같은, p<0.1 수준의 유의성에서 조절로부터 변화되는 결과를 의미한다.

[0182] "환자" 는 본원에서 제공된 화합물로 치료되는 임의의 개체이다. 환자에는 인간 뿐 아니라 기타 동물, 예컨대 반려동물 (예를 들어, 개 및 고양이) 및 가축이 포함된다. 환자는 상태 중 하나 이상의 증상이 P2X₇ 수용체 조절에 반응하는 것을 경험할 수 있거나 또는 상기와 같은 증상(들)로부터 벗어날 수 있다 (즉, 치료는 상기와 같은 증상이 발전할 가능성이 있다고 간주된 환자에서 예방적일 수 있음).

[0183] 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물

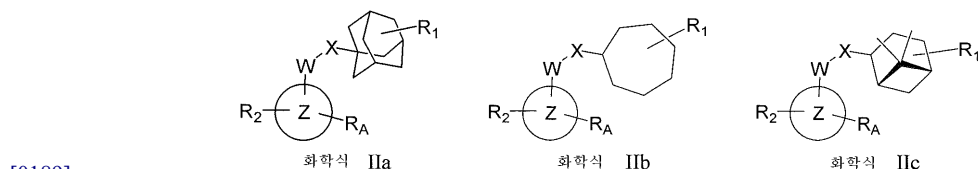
[0184] 상기 제시된 바와 같이, 본 발명은 화학식 A 및 본원에 언급된 기타 화학식의 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물을 제공한다. 특정 측면에서, 이러한 화합물은 통증과 같은 P2X₇ 수용체 조절에 반응성인 상태의 치료를 비롯하여 다양한 상황에서 사용될 수 있는 조절제이다. 이러한 조절제는 또한 P2X₇ 수용체의 검출 및 위치화에 대한 탐침 및 P2X₇ 수용체-매개 신호 전달 검정에서 표준으로서 유용하다.

[0185] 화학식 A, I, III, IV, V 또는 VI 중 임의의 것의 특정 화합물에서:

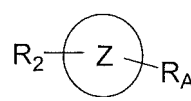


[0187] R₁ 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설폰, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 6 개의 치환기를 나타낸다.

[0188] 상기 화학식 A 또는 화학식 I 의 특정 화합물은 화학식 IIa, IIb 또는 IIc 를 추가로 만족시킨다:



[0190] [식 중, 변수는 앞서 기술된 바와 같음]. 화학식 A, I 및 IIa-c 의 특정 구현예에서, X 는 부재하지 않다 (예, C₁-C₆알킬렌, 앞서 기술된 바와 같이 임의 치환됨).

[0191] 앞서 기술된 바와 같은 화학식 A, I, IIa-c 또는 VII 에서, 헤테로아릴 코어 (core):  는 정

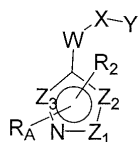
확히 하나의 치환기 R_A 로 치환되고 R_2 로 나타내어지는 0 내지 2 개의 치환기로 임의 치환되는 5-원 헤테로아릴



고리를 나타낸다. 로 나타내어지는 5-원 헤테로아릴 고리는, 특정 구현예에서, 피라졸, 티아졸, 이미다졸, 옥사졸 또는 티오펜이다. 특정 구현예에서, R_2 는 0 개의 치환기 또는 할로젠, C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기를 나타낸다.

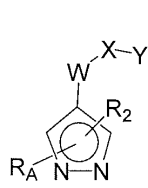
[0192]

화학식 A, I 및 IIa-c 의 대표적 하위 화학식에는, 예를 들어, 하기가 포함된다:

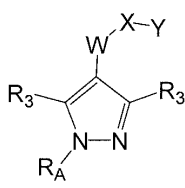


[0193]

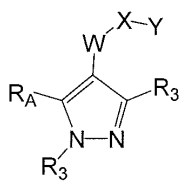
, 예컨대:



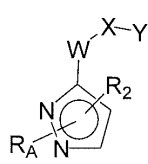
(예,



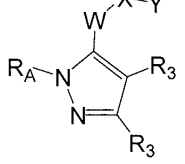
또는



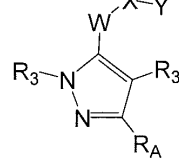
),



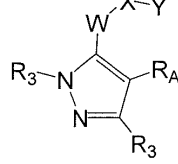
(예,



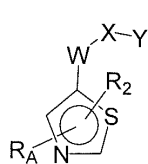
,



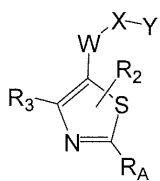
또는



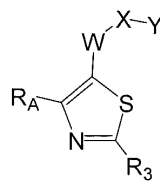
), 또는



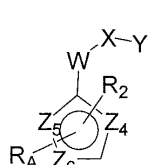
(예,



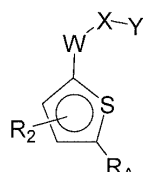
또는



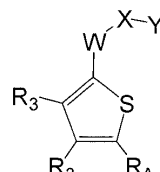
); 및



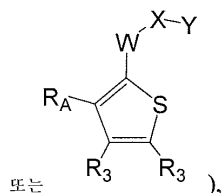
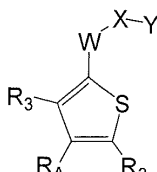
, 예컨대 :



(예,



,



또는

[0194]

[0195]

[식 중, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 알카노일, C_2 - C_6 알킬 에테르, $(C_3$ - C_7 시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1$ - C_6 알킬)아미노설포닐 또는 $(C_1$ - C_6 알킬)설포닐아미노이고; Z_1 , Z_2 및 Z_3 은 독립적으로 N, NH, CH, S 또는 O 이고; 단, Z_1 ,

Z_2 및 Z_3 중 하나 이하가 0 및 S로부터 선택되고; Z_4 및 Z_5 는 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S 이고; Z_6 은 CH, S 또는 O 이고, 단, Z_4 , Z_5 및 Z_6 중 하나 이하가 0 및 S로부터 선택됨]. 이러한 변수를 갖는 상기 화학식 및 본원에 제공된 임의의 기타 화학식에서, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 및/또는 Z_6 에서의 임의의 CH 또는 NH 부분은 R_A 또는 R_2 로 나타내어지는 치환기로 치환될 수 있고, 이러한 치환은 수소 원자의 R_A 또는 R_2 로 나타내어지는 치환기로의 대체를 야기할 것이라는 것이 명백할 것이다. 변수 R_3 이 존재하는 특정 화합물에서, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 할로알킬이다.

[0196]

화학식 A, I, IIa-c, VII 및 본원에 제공된 기타 화학식의 5-원 헤테로시클릭 아마이드 및 관련 화합물에서, R_A 는 페닐- C_0 -알킬, (5- 또는 6-원 헤테로아릴)- C_0 - C_4 알킬, 페닐- C_0 -알킬-T- 또는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)- C_0 - C_4 알킬-T- 이고, 여기서, T 는 S 또는 O 이고; 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다:

[0197]

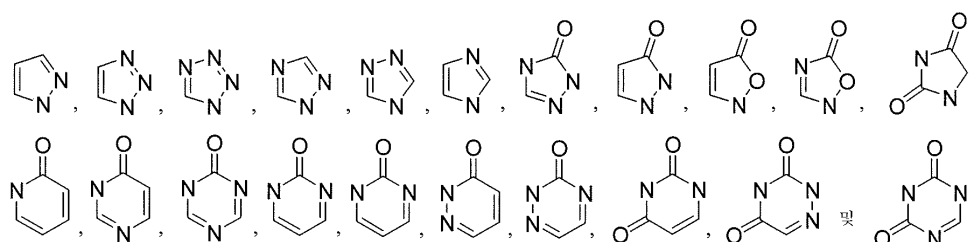
(i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH; 및

[0198]

(ii) C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_2 - C_6 알케닐티오, C_2 - C_6 알킬 에테르, (모노- 또는 디- C_1 - C_6 알킬아미노)- C_0 - C_4 알킬, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노설포닐, 및 (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)- C_0 - C_4 알킬; 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C_1 - C_4 알킬 및 C_1 - C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨.

[0199]

상기 특정 화합물 (예, ) 가 피라졸 또는 이미다졸을 나타내는 화학식 I 또는 II1-c 의 화합물) 에서, T 는 O 가 아니고, R_A 는 비치환 벤질이 아니다. 추가적 화합물에서, R_A 는 페닐- C_0 -알킬 또는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)- C_0 - C_4 알킬이고, 앞서 기술된 바와 같이 임의 치환되는데, 단, R_A 는 비치환 벤질이 아니다. 이러한 R_A 부분은, 예를 들어, 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)- C_0 - C_4 알킬을 포함하는데, 여기서, 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴이거나, 또는 하기로부터 선택된다:



[0200]

[0201]

화학식 A, I, IIa-IIc 및 본원에 제공된 기타 화학식의 특정 5-원 헤테로시클릭 아마이드 및 관련 화합물에서, R_A 는 C_3 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_2 - C_6 알케닐티오, C_2 - C_6 알킬 에테르, C_1 - C_6 알콕시카르보닐, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디- C_1 - C_6 알킬아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노- C_0 - C_4 알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)- C_0 - C_4 알킬 또는 (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)- C_0 - C_4 알킬-T- 이고, 여기서, T 는 S 또는 O 이고; 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다:

[0202]

(i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH; 및

[0203]

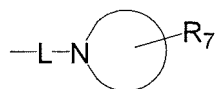
(ii) C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆알킬티오, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬아미노카르보닐, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬아미노설포닐 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클; 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨.

[0204]

상기 특정 화합물 (예, ) 가 피라졸 또는 이미다졸을 나타내는 것) 에서, R_A 는 임의 치환되는 알콕시가 아니다. 이러한 추가적 화합물에서, R_A 는 C₃-C₆알킬, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₄알콕시카르보닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬, 또는 (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬이고; 이의 각각은 아미노, 하이드록시, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₂-C₆알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다. 대표적인 이러한 R_A 부분은, 예를 들어, C₃-C₆알킬, C₂-C₆알킬 에테르, 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬을 포함하며, 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알카노일아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐옥시, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 치환된다. 이러한 특정 화합물에서, R_A 는 하기 (i) 또는 (ii) 이다: (i) 아미노, 하이드록시 또는 -COOH 로 치환되는 C₃-C₆알킬; 또는 (ii) 하이드록시, 옥소, 아미노, -COOH 및 C₁-C₄알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기로 치환되는 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₂알킬.

[0205]

화학식 A, I, IIa-c, VII 및 본원에 제공된 기타 화학식의 추가적 화합물에서, R_A 는 하기 화학식의 기이다:



[0206]

[0207]

[식 중:

[0208]

L 은 부재하거나 또는 옥소로 임의 치환되는 C₁-C₆알킬렌이고;



[0209]

은 페닐 또는 6-원 헤테로아릴로 임의 융합되는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 나타내고;

[0210]

R₇ 은 하기 (i) ~ (iii) 으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기를 나타냄:

[0211]

(i) 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH;

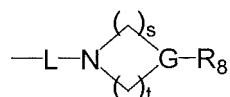
[0212]

(ii) C₁-C₆알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬, C₁-C₆알킬설포닐C₀-C₄알킬, C₁-C₆알킬설포닐아미노C₀-C₄알킬, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클; 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 및 C₁-C₆알킬설포닐아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨; 및

[0213]

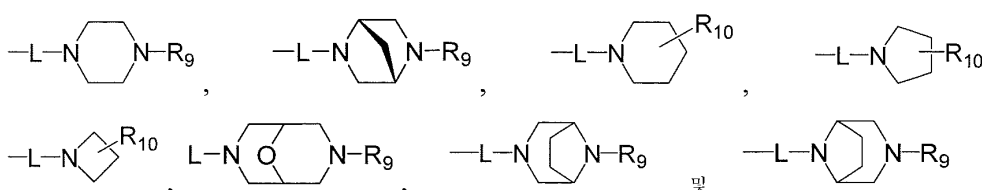
(iii) 함께 취하여져 화학식 -(CH₂)_q-P-(CH₂)_r- 의 다리를 형성하는 치환기, 여기서, q 및 r 은 독립적으로 0 또는 1 이고, P 는 CH₂, O, NH 또는 S 임].

[0214] 이러한 특정 R_A 부분은 하기 화학식을 만족시킨다:



[0215]

[0216] [식 중: G 는 CH 또는 N 이고; s 및 t 는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4 이고, 단, s 및 t 의 합은 2 내지 5 의 범위이고; R₈ 는 하기 (i) 또는 (ii) 임: (i) 수소, 아미노카르보닐, 아미노설폰일 또는 -COOH; 또는 (ii) C₁-C₆알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬, C₁-C₆알킬설폰일C₀-C₄알킬, C₁-C₆알킬설폰일아미노C₀-C₄알킬, 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클; 이의 각각은 할로겐, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설폰일, -COOH, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 및 C₁-C₆알킬설폰일아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨]. 기타 이러한 R_A 부분은 하기를 포함한다:



[0217]

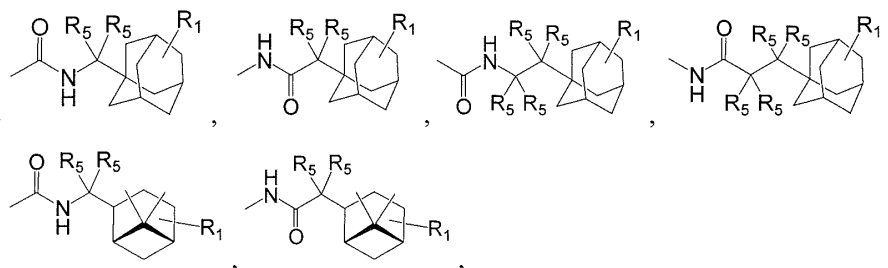
[0218] [식 중: R_9 는 하기 (i) 또는 (ii) 이고: (i) $-COOH$ 로 치환되는 C_1-C_6 알킬; 또는 (ii) 1 또는 2 개의 옥소로 치환 또는 비치환되는 5- 또는 6-원 헤테로아릴; R_{10} 은 하기 (i) ~ (iv) 로부터 선택되는 하나의 치환기를 나타냄: (i) $-COOH$; (ii) $-COOH$ 로 치환되는 C_1-C_6 알킬; (iii) 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노 C_0-C_2 알킬, C_1-C_6 알킬 설포닐 및 C_1-C_6 알킬설포닐아미노; 이의 각각은 하이드록시, 옥소 및 $-COOH$ 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기로 치환됨; 및 (iv) C_1-C_6 할로알킬설포닐아미노].

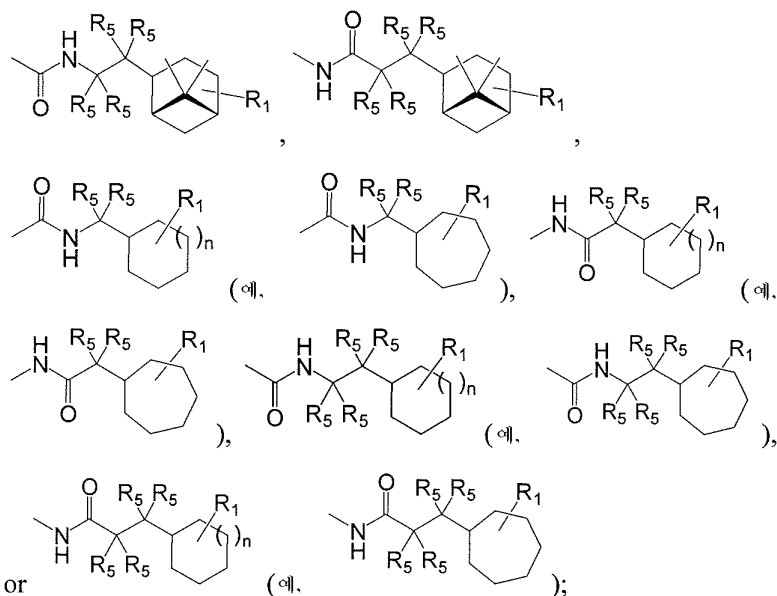
[0219] 화학식 A, I, IIa-IIc 및 본원에 제공된 기타 화학식의 특정 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물에서, 하기 조건 중 하나 이상이 적용된다:

[0220] (a) R₂ 는 할로젠, C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기를 나타냄;

[0221] (b) X 는 메틸렌 또는 에틸렌이고, 이의 각각은 C₁-C₄알킬, (C₃-C₈시클로알킬)C₀-C₂알킬, 페닐C₀-C₂알킬, 및 결합되어 있는 탄소 원자 또는 탄소 원자들과 함께 취하여져 3- 내지 7-원 시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 치환기로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨;

[0222] (c) Y 는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨; 및/또는





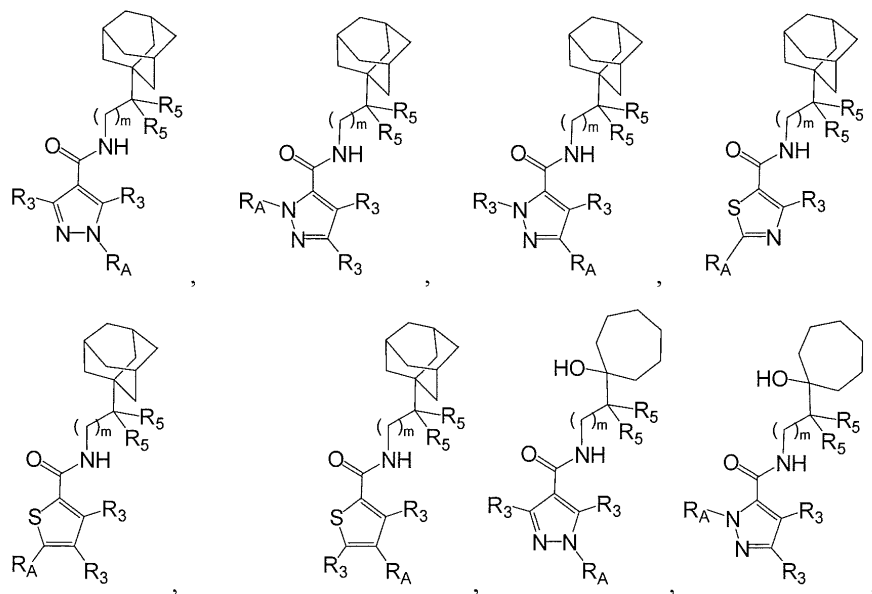
[0225]

[0226]

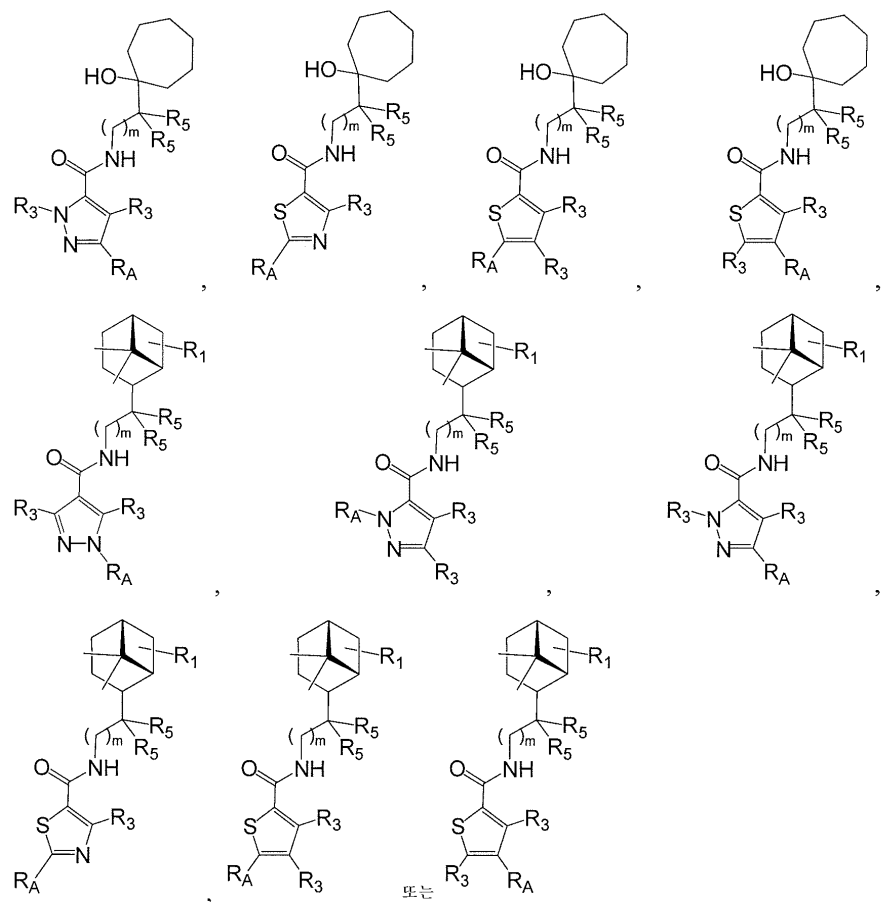
[식 중: R_1 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알킬닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, (C_3 - C_7 시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, 및 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기를 나타내고; 각 R_5 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 두 R_5 가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자 또는 탄소 원자들과 함께 취하여져 C_3 - C_8 시클로알킬을 형성함].

[0227]

특정한 대표적 이러한 화합물은 하기 하위 화학식 중 하나 이상을 만족시킨다:

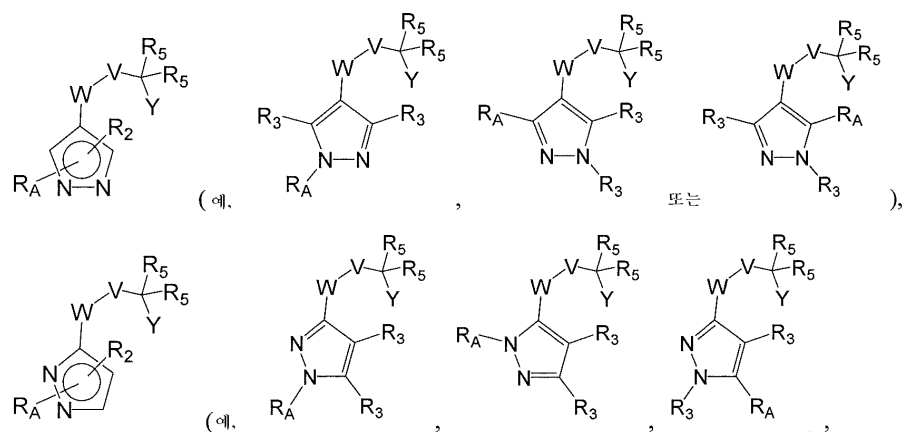


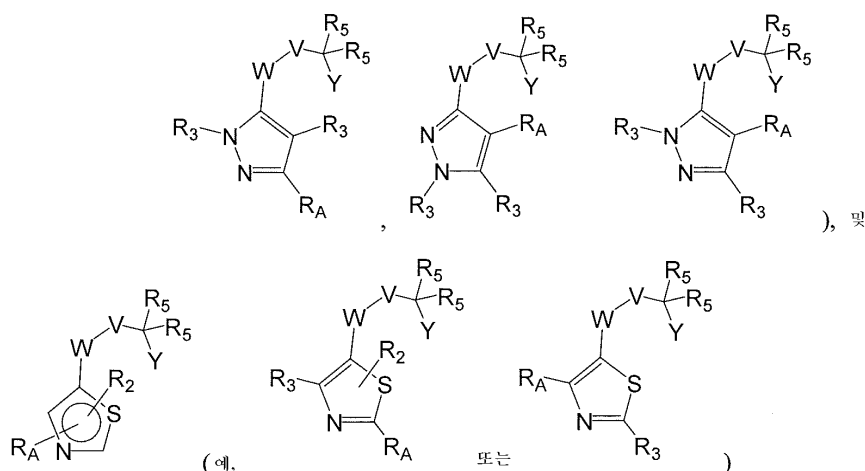
[0228]



[식 중, m 은 0 또는 1 이고, 각 R₃ 은 앞서 기술된 바와 같음].

화학식 III 의 대표적인 하위 화학식은, 예를 들어, 하기를 포함한다:





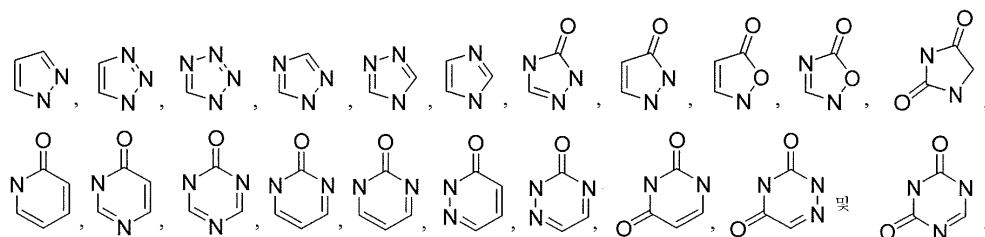
[0233]

[0234]

[식 중, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_2-C_6 알킬 에테르, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)설포닐아미노이고; Z_1 , Z_2 및 Z_3 은 화학식 III 에 기술된 바와 같고; Z_4 및 Z_5 는 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S 이고; Z_6 은 CH, S 또는 O 이고, 단, Z_4 , Z_5 및 Z_6 중 하나 이하가 O 및 S 로부터 선택됨]. Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 및/또는 Z_6 에서의 임의의 CH 또는 NH 는 R_A 또는 R_2 로 나타내어지는 치환기로 치환될 수 있고, 이러한 치환은 수소 원자의 R_A 또는 R_2 로 나타내어지는 치환기로의 대체를 야기할 것이라는 것이 명백할 것이다. 변수 R_3 이 존재하는 특정 화합물에서, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬이다.

[0235]

화학식 A 및 III 의 특정 화합물에서, R_A 는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴) C_0-C_4 알킬 또는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴) C_0-C_4 알킬-T 이고, 여기서, T 는 S 또는 O 이고; 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다: (i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 $-COOH$; 및 (ii) C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_2-C_6 알케닐티오, C_2-C_6 알킬 에테르, (모노- 또는 디- C_1-C_6 알킬아미노) C_0-C_4 알킬, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐, 페닐 C_0-C_4 알킬 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클) C_0-C_4 알킬; 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨. 대표적인 상기 R_A 기는 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴) C_0-C_4 알킬을 포함하고, 여기서, 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴이거나 또는 하기로부터 선택된다:



[0236]

[0237]

[0238]

[0239]

[0240]

[0241]

[0242]

[0243]

화학식 III (또는 이의 하위 화학식)의 특정 화합물에서, 하기 조건 중 하나 이상이 적용된다:

(a) R_2 는 할로젠, C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기를 나타냄;

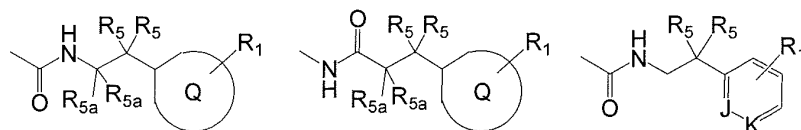
(b) V 는 메틸렌 또는 에틸렌이고, 이의 각각은 C_1 - C_4 알킬, $(C_3$ - C_8 시클로알킬) C_0 - C_2 알킬, 페닐 C_0 - C_2 알킬, 및 결합되어 있는 탄소 원자 또는 탄소 원자들과 함께 취하여져 3- 내지 7-원 시클로알킬 고리 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 치환기로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨;

(c) V 는 메틸렌임;

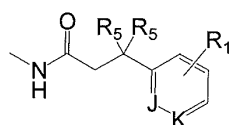
(d) Y 는 C_3 - C_{16} 시클로알킬, 6- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, 및 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨;

(e) Y 는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 이의 각각은 5- 내지 7-원 카르보사이클 또는 5- 내지 7-원 헤테로사이클로 임의 융합되고; 상기 페닐, 헤테로아릴, 카르보사이클 및 헤테로사이클의 각각은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, 및 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨; 및/또는

(f) $-W-V-C(R_5)(R_5)-Y$ 는 하기임:



[0244]



[0245]

또는

[0246]

[식 중:



[0247]

는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 (예, 피리딜, 피라졸릴 또는 피리미디닐) 이고;

[0248]

J 및 K는 독립적으로 CH 또는 N 이고;

[0249]

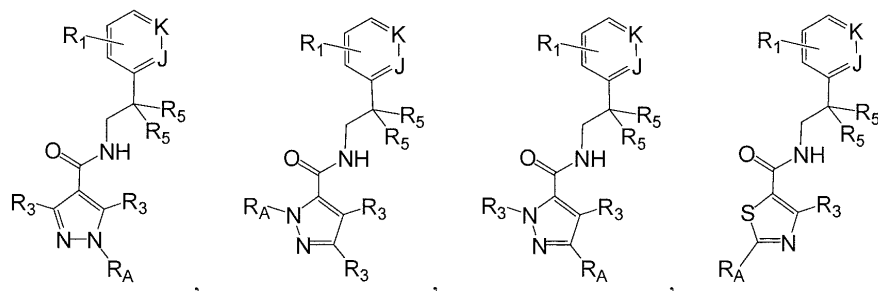
R_1 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, $(C_3$ - C_7 시클로알킬) C_0 - C_4 알킬, 및 모노- 또는 디-(C_1 - C_6 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기를 나타내거나; 또는 R_1 로 나타내어지는 두 치환기가 임의의 개재 고리 원자와 함께 취하여져 융합 4- 내지 7-원 카르보사이클 또는 융합 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성하고;

[0250] 각 R₅ 는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 두 R₅ 가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬을 형성하고;

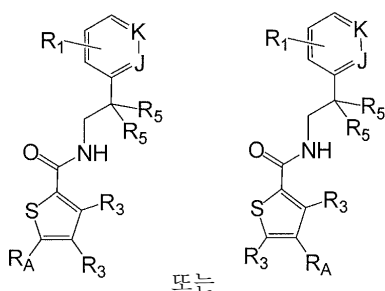
[0251] 각 R_{5a} 는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 두 R_{5a} 가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬을 형성함].

[0252] 변수 J 및 K 가 나타나는 상기 화학식 및 기타 화학식에서, J 또는 K 가 CH 인 경우, 고리 위치에서의 탄소 원자는 R₁ 로 나타내어지는 치환기로 임의 치환될 수 있다. 예를 들어, J 및 K 의 둘 다가 CH 인 경우, R₁ 로 나타내어지는 치환기가 생성된 페닐 부분 중 임의의 위치 2 ~ 6 (이때, 위치 1 은 C(R₅)(R₅) 에 대한 부착점임)에 존재할 수 있다.

[0253] 화학식 III 의 대표적인 하위 화학식은, 예를 들어, 하기를 포함한다:



[0254]

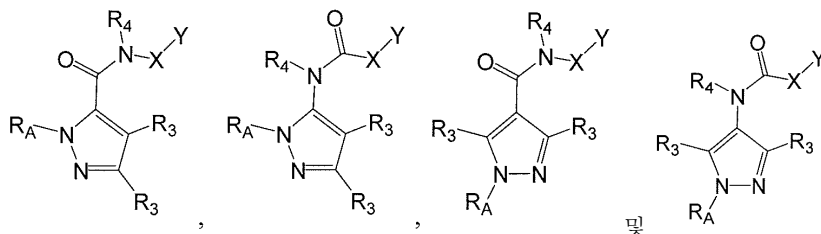


[0255]

[0256] [식 중 R₃ 은 앞서 기술된 바와 같음].

[0257] 상기 특정 화합물에서, 각 R₃ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설폰, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₁-C₆알카노일, C₂-C₆알킬 에테르, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노이다. 추가적인 상기 화합물에서, 각 R₃ 은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄할로알킬이다.

[0258] 화학식 IV 및 V 의 대표적인 하위 화학식, 예를 들어, 하기를 포함한다:



[0259]

[0260] [식 중 R₃ 은 앞서 기술된 바와 같음]. 특정한 상기 화합물에서, 각 R₃ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설폰, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로

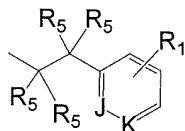
알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₁-C₆알카노일, C₂-C₆알킬 에테르, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노이다. 추가적인 상기 화합물에서, 각 R₃은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄할로알킬이다.

[0261]

화학식 IV 및 V, 및 이의 하위 화학식의 특정 화합물에서, R_A는 하기 (i) 및 (ii)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)C₀-C₄알킬이다: (i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH; 및 (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₁-C₆알킬티오, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₂알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨. 특정한 상기 화합물에서, (5- 또는 6-원 헤테로아릴)C₀-C₄알킬 (이는 앞서 기술된 바와 같이 치환 또는 비치환됨)은 티아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐이다.

[0262]

화학식 IV 및 V, 및 이의 하위 화학식의 특정 화합물에서, Y는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알킬닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일, C₁-C₆알킬설포닐, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기로 치환되고; R₄는 수소 또는 C₁-C₄알킬이다. 특정한 상기 화합물에서, -X-Y는 하기이다:



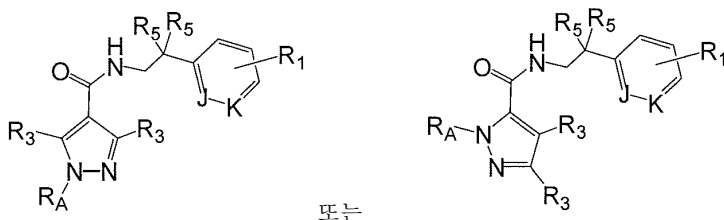
[0263]

[0264]

[식 중, J 및 K는 독립적으로 CH 또는 N 이고; R₁은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알킬닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기를 나타내고; 각 R₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬, 페닐이거나, 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 또다른 R₅, 및 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬을 형성함].

[0265]

화학식 V의 특정 화합물은 하기 화학식을 추가로 만족시킨다:



[0266]

[0267]

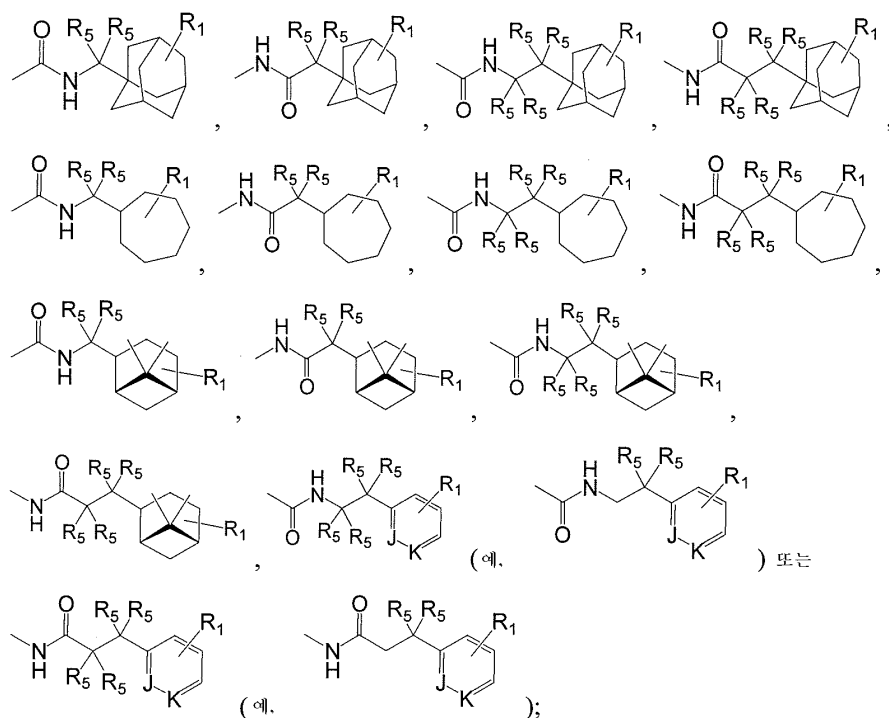
[식 중, R_A는 하기 (i) 및 (ii)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴)C₀-C₄알킬이고: (i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH; 및 (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₁-C₆알킬티오, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐 및 (4- 내

지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₂알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨; J 및 K 는 독립적으로 CH 또는 N 이고; R₁ 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기를 나타내고; 각 R₃ 은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄할로알킬이고; 각 R₅ 는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 두 R₅ 가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬을 형성함].

[0268] 화학식 IV, V 또는 VI, 및 이의 하위 화학식의 특정 화합물에서, 하나 이상의 R₅ 가 수소가 아니다 (예, R₅ 의 둘 다가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬을 형성함).

[0269] 화학식 VI 의 특정 화합물에서, R₃ 은 수소, 할로젠, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄할로알킬이다.

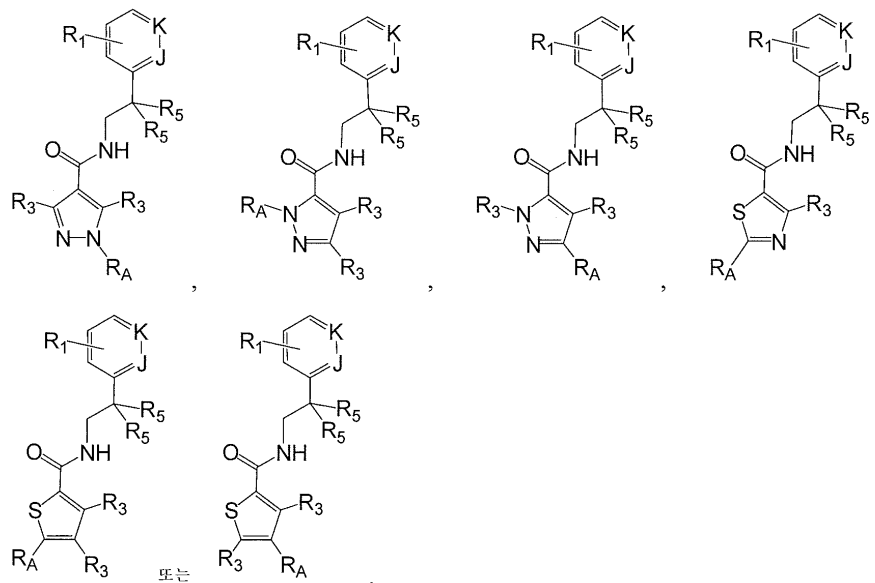
[0270] 화학식 VI 의 추가적 화합물에서, -W-X-Y 는 하기이다:



[0271]

[0272] [식 중, J 및 K 는 독립적으로 CH 또는 N 이고; R₁ 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기를 나타내고; 각 R₅ 는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 또다른 R₅ 부분 및 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬을 형성함].

[0273] 화학식 III-VI 의 특정 화합물은 하기 화학식을 추가로 만족시킨다:



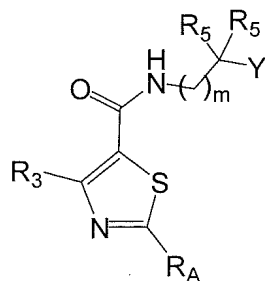
[0274]

[0275] 화학식 VI 의 특정 화합물에서, RA 는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다: (i) 옥소, 아미노 및 할로젠; 및 (ii) C1-C6알킬, C2-C6알케닐, C1-C6할로알킬, C1-C6하이드록시알킬, C1-C6알콕시, C1-C6할로알콕시, C2-C6알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C1-C6알킬)아미노, 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C0-C2알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, C2-C4알케닐 및 C1-C4할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨.

[0276]

화학식 VI 의 기타 화합물에서, RA 는 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬이다: (i) 옥소, 아미노 및 할로젠; 및 (ii) C1-C6알킬, C2-C6알케닐, C1-C6할로알킬, C1-C6하이드록시알킬, C1-C6알콕시, C1-C6할로알콕시, C2-C6알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C1-C6알킬)아미노, 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C0-C2알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, C2-C4알케닐 및 C1-C4할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨.

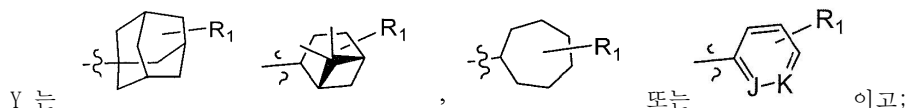
[0277] 화학식 VI 의 특정 화합물은 하기 화학식을 추가로 만족시킨다:



[0278]

[0279] [식 중:

[0280] m 은 0 또는 1 이고;



[0282] J 및 K 는 독립적으로 CH 또는 N 이고;

[0283] R₁ 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설폰, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, (C₃-C₇시클로알킬)C₀-C₄알킬, 및 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기를 나타내고;

[0284] R₃ 은 수소, 할로젠, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄할로알킬이고;

[0285] 각 R₅ 는 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 (iii) 또다른 R₅ 부분 및 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고; 상기 (ii) 또는 (iii) 의 각각은 하이드록시, 할로젠, 아미노, 아미노카르보닐, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기로 치환되고;

[0286] R_A 는 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨:

[0287] (i) 옥소, 아미노 및 할로젠; 및

[0288] (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₂알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨].

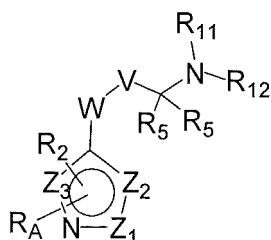
[0289] 특정 화합물에서, 하나의 R₅ 부분은 N-연결된 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬기 (예, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐) 이고, 이의 각각은 하나의 치환기 예컨대 하이드록시, 할로젠, 아미노카르보닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄알킬)아미노 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬로 치환 또는 비치환된다.

[0290] 화학식 VII 의 특정 화합물에서, V 는 부재하거나 또는 메틸렌이다. 화학식 VII 의 추가적 화합물에서,

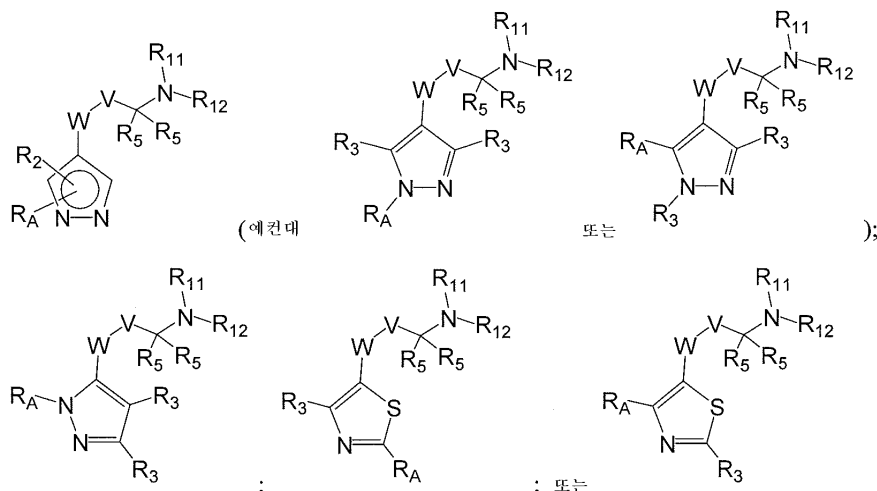


는 피라졸, 티아졸, 이미다졸, 옥사졸 또는 티오펜을 나타낸다.

[0291] 화학식 VII 의 특정 화합물은 하기 화학식을 추가로 만족시킨다:



[0292] [식 중, Z₁, Z₂ 및 Z₃ 은 독립적으로 N, NH, CH, S 또는 O 이고; 단, Z₁, Z₂ 및 Z₃ 중 하나 이하가 O 및 S 로부터 선택됨]. 특정한 상기 화합물은 하기 화학식 중 하나 이상을 만족시킨다:



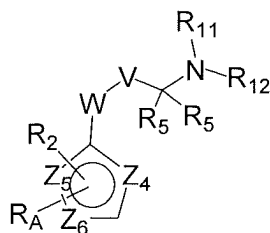
[0294]

[0295]

[식 중, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_2-C_6 알킬 에테르, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)설포닐아미노임].

[0296]

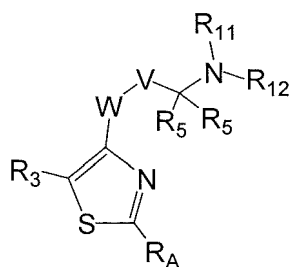
화학식 VII 의 기타 화합물은 하기 화학식을 추가로 만족시킨다:



[0297]

[0298]

[식 중, Z_4 및 Z_5 는 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S 이고; Z_6 은 CH, S 또는 O 이고; 단, Z_4 , Z_5 및 Z_6 중 하나 이하가 O 및 S 로부터 선택됨]. 특정한 상기 화합물은 하기 화학식을 추가로 만족시킨다:



[0299]

[0300]

[식 중, R_3 은 앞서 기술된 바와 같음].

[0301]

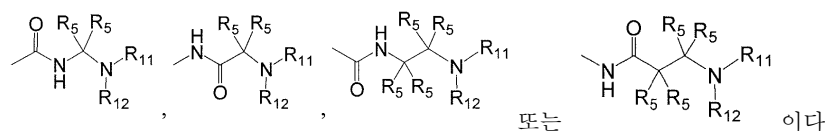
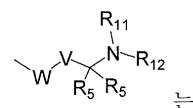
화학식 VII 의 상기 하위 화학식의 특정 구현예에서, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬이다. 상기 추가적 하위 화학식에서 및 화학식 VII 에서, R_A 는 앞서 기술된 바와 같거나, 또는 R_A 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_2-C_6 알케닐티오, C_2-C_6 알킬 에테르, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디- C_1-C_6 알킬아미노설포닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, C_0-C_4 알킬, (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬) C_0-C_4 알킬 또는 (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬) C_0-C_4 알킬-T- 이고, 여기서, T 가 S 또는 O 이고; 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치

환기로 치환되고: (i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 -COOH; 및 (ii) C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆알킬티오, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬아미노카르보닐, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬아미노설포닐 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클; 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, -COOH, C₁-C₄알킬 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택

되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨, 단, 가 피라졸 또는 이미다졸을 나타내는 경우, R_A는 임의 치환되는 C₁-C₆알콕시가 아니다. 특정한 상기 화합물에서, R_A는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₄알콕시카르보닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노C₀-C₄알킬, 또는 (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬)C₀-C₄알킬이고; 이의 각각은 아미노, 하이드록시, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₂-C₆알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노카르보닐, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다.

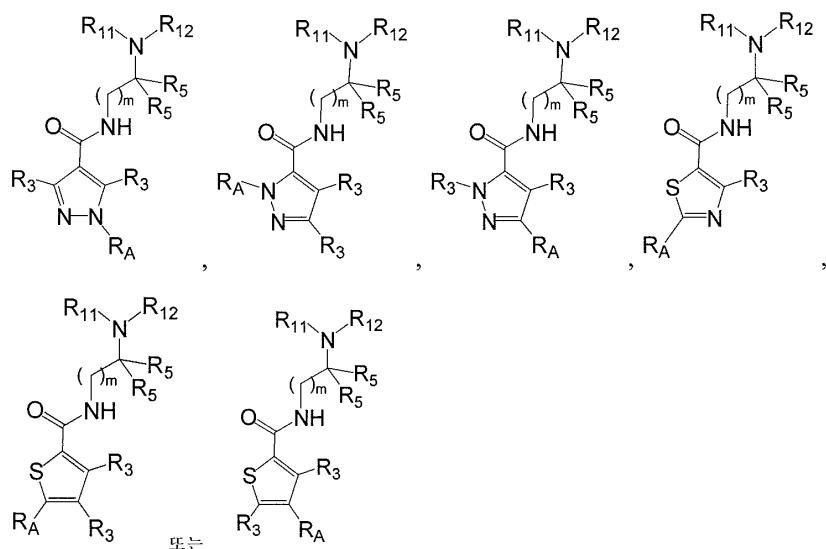
[0302]

화학식 VII 및 이의 하위 화학식의 특정 화합물에서,



[0303]

[식 중: R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취하여져 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 아미노, C₁-C₆알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, C₁-C₆알카노일아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬설포닐, C₁-C₆알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노설포닐, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬아미노)카르보닐, 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되고; 각 R₅는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 또다른 R₅부분 및 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성함]. 특정한 상기 화합물은 하기 화학식 중 하나를 추가로 만족시킨다:



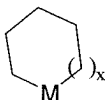
[0304]

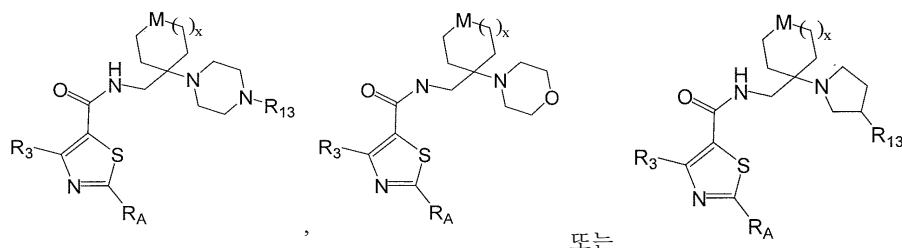
[0305] [식 중, m 은 0 또는 1 임]. 특정한 상기 화합물에서, R₅ 부분은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬을 형성한다.

[0306] 화학식 VIII 의 특정 화합물에서, R₃ 은 할로젠, 시아노, C₁-C₄할로알킬, 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 및/또는 Y 는 피페리딘, 피페라지, 모르폴리 또는 티오모르폴리이고, 이의 각각은 C₁-C₆알킬로부터

독립적으로 선택되는 0 내지 2 개의 치환기로 치환된다.

추가적 상기 화합물에서,  는 화학식

 의 기이고; 여기서, x 는 0, 1 또는 2 이고; M 은 CH₂, NH, S 또는 O 이다. 대표적인 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

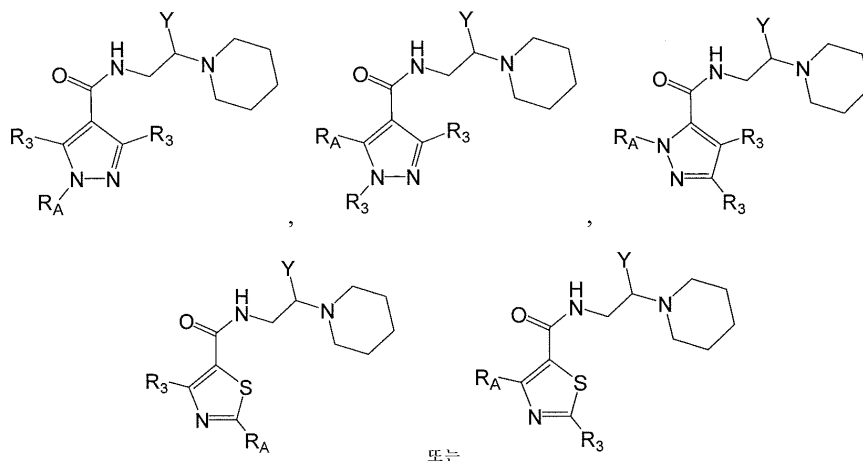


[0307]

[0308] [식 중, R₁₃ 은 수소 또는 C₁-C₄알킬임].

[0309] 화학식 VIII 의 추가적 화합물에서, R_A 는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다: (i) 옥소, 아미노 및 할로젠; 및 (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₂알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨. 다른 상기 화합물에서, R_A 는 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환되는 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬이다: (i) 옥소, 아미노 및 할로젠; 및 (ii) C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆하이드록시알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₂-C₆알킬 에테르, 모노- 또는 디-(C₁-C₆알킬)아미노, 및 (4- 내지 7-원 헤테로사이클)C₀-C₂알킬, 이의 각각은 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐 및 C₁-C₄할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환됨.

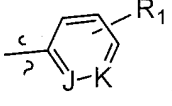
[0310] 화학식 IX 의 특정 화합물에서,  는 피라졸, 티아졸, 이미다졸, 옥사졸 또는 티오펜이다. 대표적인 상기 화합물은 하기 화학식을 추가로 만족시킨다:



[0311]

[0312]

[식 중, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_2-C_6 알킬 에테르, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알카노일아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노카르보닐, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)설포닐아미노이고; 특정한 상기 화합물에서, 각 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬임]. 대표적인 R_A 부분은, 예를 들어, 페닐 C_0-C_2 알킬, (5- 또는 6-원 헤테로아릴) C_0-C_4 알킬, 페닐 C_0-C_2 알킬-T- 또는 (5- 또는 6-원 헤테로아릴) C_0-C_4 알킬-T- 를 포함하고, 여기서, T 는 S 또는 O 이고; 이의 각각은 하기 (i) 및 (ii) 로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4 개의 치환기로 치환된다: (i) 옥소, 아미노, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노카르보닐, 아미노설포닐 및 $-COOH$; 및 (ii) C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_2-C_6 알케닐티오, C_2-C_6 알킬 에테르, (모노- 또는 디- C_1-C_6 알킬아미노) C_0-C_4 알킬, C_1-C_6 알킬설포닐, C_1-C_6 알킬설포닐아미노, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노설포닐, 및 (4- 내지 7-원 헤테로시클로알킬) C_0-C_4 알킬; 이의 각각은 할로젠, 하이드록시, 아미노, 옥소, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, $-COOH$, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0

내지 4 개의 치환기로 치환됨. 대표적인 Y 기는, 예를 들어,  를 포함하고; 여기서, J 및 K 는 독립적으로 CH 또는 N 이고; R_1 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 아미노설포닐, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, $(C_3-C_7$ 시클로알킬) C_0-C_4 알킬, 및 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 치환기를 나타낸다.

[0313]

본원에서 제공된 대표적인 5-원 헤테로시클릭 아마이드 및 관련 화합물에는, 비제한적으로, 특히 실시예 1~3 에 기재된 것들이 포함된다. 본원에서 언급된 구체적인 화합물은 단지 대표적인 것들이고, 이는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않음이 명백할 것이다. 또한, 상기 주목된 바와 같이, 본 발명의 모든 화합물은 유리된 산 또는 염기로서, 또는 약학적으로 허용가능한 염으로서 제시될 것이다. 또한, 기타 형태, 예컨대 상기 화합물의 수화물 및 전구약물은 본 발명에 의해 특히 고려된다.

[0314]

본 발명의 특정 측면에서, 본원에서 제공된 5-원 헤테로시클릭 아마이드 및 관련 화합물은 본원에서, 검정, 예컨대 실시예 4 에서 언급된 검정을 사용하여 측정된 바와 같이, $P2X_7$ 수용체 활성을 검출가능하게 변경시킨다 (조정한다). 이러한 목적을 위해 사용될 수 있는 추가적인 검정에는 IL-1 β 방출을 측정하는 검정; 막 불투과성 형광 염료 예컨대 YO-PRO1의 흡수를 측정하는 검정; 루시페 옐로우(lucifer yellow) 흡수를 측정하는 검정; 에티듐 브로마이드 흡수를 측정하는 검정; 및 $P2X_7$ 활성을 검출하기 위한 칼슘 영상화를 사용하는 검정이 포함되고; 모든 상기 검정은 당업계에 널리 공지되어 있다. 본원에서 제공된 특정 조성제는 μM 농도에서, nM 농

도에서, 또는 nM 수준 이하 농도에서 P2X₇ 수용체 활성을 검출가능하게 조정한다.

[0315]

상기 기재된 바와 같이, P2X₇ 수용체 안타고니스트인 화합물은 특정 구현예에서 바람직하다. 상기 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 실시예 4 에서 제공된 바와 같은 표준 시험관 내 P2X₇ 수용체-매개 칼슘 유동 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 간략하게는, P2X₇ 수용체를 발현하는 세포를 관심 화합물 및 세포내 칼슘 농도의 지시제 (예를 들어, 막 투과성 칼슘 민감성 염료, 예컨대 Fluo-3, Fluo-4 또는 Fura-2 (Invitrogen, Carlsbad, CA), 이들은 각각 Ca⁺⁺와 결합할 때 형광 신호를 생성함)와 접촉시킨다. 상기 접촉은 바람직하게는 용액 중에 상기 화합물 및 지시제 중 어느 하나 또는 둘 모두를 포함하는 완충액 또는 배양 배지 내에서의 세포의 하나 이상의 인큐베이션에 의해 수행된다. 접촉을 상기 염료가 세포에 들어가기에 충분한 시간 동안 유지한다 (예를 들어, 1-2시간). 세포를 세척 또는 여과하여 과량의 염료를 제거한 후, P2X₇ 수용체 아고니스트 (예를 들어, EC₅₀ 농도와 동일한 농도에서의 ATP 또는 2'-(3')-O-(4-벤조일-벤조일)아데노신 5'-트리포스페이트)와 접촉시키고, 형광 반응을 측정한다. 아고니스트-접촉 세포가 P2X₇ 수용체 안타고니스트인 화합물과 접촉할 때, 상기 형광 반응은 시험 화합물의 부재 하에서 아고니스트와 접촉한 세포와 비교하여, 일반적으로는 20% 이상, 바람직하게는 50% 이상 및 보다 바람직하게는 80% 이상 감소된다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 P2X₇ 수용체 안타고니스트는 IC₅₀과 동등한 화합물의 농도에서, P2X₇ 수용체 작동성 시험관 내 검정에서 검출가능한 아고니스트 활성을 나타내지 않는다. 특정한 상기 안타고니스트는 IC₅₀보다 100 배 높은 화합물의 농도에서, P2X₇ 수용체 작동성의 시험관 내 검정에서 검출가능한 아고니스트 활성을 나타내지 않는다.

[0316]

P2X₇ 수용체 조정 활성은 또한, 또는 대안적으로는, 실시예 5 에서 제공된 바와 같은 생체 내 통증 경감 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 본원에서 제공된 조정제는 바람직하게는 상기와 같은 기능 검정에서 P2X₇ 수용체 활성에 대한 통계적으로 유의한 특정 효과를 갖는다.

[0317]

특정 구현예에서, 바람직한 조정제는 비-진정성이다. 다시 말하면, 통증 경감 측정을 위한 동물 모델 (예컨대 본원에서 실시예 5 에서 제공된 모델)에서 무통을 제공하는데 충분한 최소 용량의 2배인 조정제의 용량은 진정작용의 동물 모델 검정 ([Fitzgerald 등 (1988) *Toxicology* 49(2-3):433-9]에 의해 기재된 방법 사용)에서, 단지 일시적으로 진정작용을 야기하거나 (즉, 통증 경감이 지속되는 시간의 1/2 이하로 지속됨) 또는 바람직하게는 통계적으로 유의한 진정작용을 야기하지 않는다. 바람직하게는, 무통을 제공하는데 충분한 최소 용량의 5배의 용량은 통계적으로 유의한 진정작용을 생성시키지 않는다. 보다 바람직하게는, 본원에서 제공된 조정제는 25 mg/kg 미만 (바람직하게는 10 mg/kg 미만)의 정맥내 용량에서 또는 140 mg/kg 미만 (바람직하게는 50 mg/kg 미만, 보다 바람직하게는 30 mg/kg 미만)의 경구 용량에서 진정작용을 생성시키지 않는다.

[0318]

요구되는 경우, 본원에서 제공된 화합물은, 비제한적으로, 하기를 포함하는 특정 약리학적 특성에 대해 평가될 수 있다: 경구 생체이용률 (바람직한 화합물은 140 mg/kg 미만, 바람직하게는 50 mg/kg 미만, 보다 바람직하게는 30 mg/kg 미만, 보다 더 바람직하게는 10 mg/kg 미만, 더욱 더 바람직하게는 1 mg/kg 미만 및 가장 바람직하게는 0.1 mg/kg 미만의 경구 용량에서 달성되는 화합물의 치료적 유효 농도를 가능하게 하는 정도까지 경구적으로 생체이용가능함), 독성 (바람직한 화합물은 치료적 유효량을 대상에게 투여하였을 때 비독성임), 부작용 (바람직한 화합물은 상기 화합물의 치료적 유효량을 대상에게 투여하였을 때 위약과 비교하여 부작용을 생성시킴), 혈청 단백질 결합 및 시험관 내 및 생체 내 반감기 (바람직한 화합물은 Q.I.D. 복용, 바람직하게는 T.I.D. 복용, 보다 바람직하게는 B.I.D. 복용, 및 가장 바람직하게는 1일 1회 복용을 가능하게 하는 생체 내 반감기를 나타냄). 또한, 혈액 뇌 장벽의 차별적 투과가, CNS P2X₇ 수용체 활성을 조정하여 통증 또는 신경변성 질환을 치료하는데 사용되는 조정제에 대해 바람직할 수 있는데, 상기 기재된 바와 같은 총 1일 경구 용량이 상기와 같은 조정을 치료적 유효 정도까지 제공하지만, 말초 신경 매개 통증 또는 특정 염증성 질환 (예를 들어, 류머티스 관절염)을 치료하는데 사용된 조정제의 낮은 뇌 수준이 바람직할 수 있다 (즉, 이러한 용량은 P2X₇ 수용체 활성을 유의하게 조정하기에 충분한 화합물의 뇌 (예를 들어, CSF) 수준을 제공하지 않는다). 당업계에 널리 공지되어 있는 전형적인 검정법은 이러한 특성을 평가하고, 특정한 용도를 위한 우수한 화합물을 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 생체이용률을 예측하는데 사용되는 검정법에는 Caco-2 세포 단일층을 포함하는, 인간 장 세포 단일층을 가로지르는 수송이 포함된다. 인간에서 화합물의 혈액 뇌 장벽의 투과는 상기 화합물이 제공된 (예를 들어, 정맥내로) 실험실용 동물에서의 화합물의 뇌 수준으로부터 예측될 수 있다. 혈청 단백질 결합은 알부민 결합 검정법으로부터 예측될 수 있다. 화합물 반감기는 화합물의 투약량의 빈도

에 반비례한다. 화합물의 시험관 내 반감기는 예를 들어, 미국 특허 출원 공보 제 2005/0070547 호의 실시예 7 에서 기재된 바와 같이, 마이크로솜 반감기의 검정으로부터 예측될 수 있다.

- [0319] 상기 주목된 바와 같이, 본원에서 제공된 바람직한 화합물은 비독성이다. 일반적으로는, 용어 "비독성" 은 상대적인 개념으로 이해되어야 하며, 포유동물 (바람직하게는 인간) 에의 투여를 위해 미국 식품 의약국 ("FDA") 에 의해 승인된 또는, 확립된 기준에 따라서, 포유동물 (바람직하게는 인간) 에의 투여를 위해 FDA에 의해 승인될 수 있는 임의의 물질을 나타내는 것으로 의도된다. 또한, 매우 바람직한 비독성 화합물은 일반적으로는 하기 기준 중 하나 이상을 충족시킨다: (1) 세포 ATP 생성을 실질적으로 억제하지 않음; (2) 심장 QT 간격을 유의하게 연장하지 않음; (3) 실질적인 간 비대를 야기하지 않음, 또는 (4) 간 효소의 실질적인 방출을 야기하지 않음.
- [0320] 본원에서 사용된 바와 같이, 세포 ATP 생성을 실질적으로 억제하지 않는 화합물은 미국 특허 출원 공보 제 2005/0070547 호의 실시예 8 에서 설정된 기준을 충족시키는 화합물이다. 다시 말하면, 그에 기재된 바와 같이 100 μ M 의 상기 화합물로 처리된 세포는 비처리된 세포에서 검출된 ATP 수준의 50% 이상인 ATP 수준을 나타낸다. 보다 더 바람직한 구현예에서, 상기 세포는 비처리된 세포에서 검출된 ATP 수준의 80% 이상인 ATP 수준을 나타낸다.
- [0321] 심장 QT 간격을 유의하게 연장하지 않는 화합물은 기니아 피그, 미니피그 또는 개에서 상기 화합물에 대한 EC₅₀ 또는 IC₅₀ 과 동등한 혈청 농도가 수득되는 용량의 투여 시, 심장 QT 간격 (심전도 검사에 의해 측정되는 바와 같음) 의 통계적으로 유의한 연장을 야기하지 않는 화합물이다. 특정 바람직한 구현예에서, 비경구적으로 또는 경구적으로 투여되는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 40 또는 50 mg/kg의 용량은 심장 QT 간격의 통계적으로 유의한 연장을 야기하지 않는다.
- [0322] 상기 화합물에 대한 EC₅₀ 또는 IC₅₀과 동등한 혈청 농도가 수득되는 용량으로의 5~10일 동안의 실험실용 설치동물 (예를 들어, 마우스 또는 랫트) 의 일간 치료가 매치되는 대조군에 비하여 100% 이하인 체중 비율로 간에서의 증가를 야기하는 경우, 화합물은 실질적인 간 비대를 야기하지 않는다. 보다 더 바람직한 구현예에서, 상기 용량은 매치되는 대조군에 비하여 75% 또는 50% 초과와 간 비대를 야기하지 않는다. 비-설치류 포유동물 (예를 들어, 개) 이 사용되는 경우, 상기 용량은 매치되는 비처리된 대조군에 비하여 50% 이하, 바람직하게는 25% 이하, 및 보다 바람직하게는 10% 이하의 체중 비율로 간의 증가를 야기하지 않아야 한다. 상기 검정에서 바람직한 용량에는 비경구적으로 또는 경구적으로 투여된 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 40 또는 50 mg/kg이 포함된다.
- [0323] 유사하게는, 상기 화합물에 대한 P2X₇ 수용체에서의 EC₅₀ 또는 IC₅₀과 동등한 혈청 농도가 수득되는 최소 용량의 2배의 투여가 매치되는 가상 처리(mock-treated) 대조군에 비하여 실험실용 동물 (예를 들어, 설치동물) 에서의 ALT, LDH 또는 AST의 혈청 수준을 100% 초과로 상승시키지 않는 경우, 화합물은 간 효소의 실질적인 방출을 촉진하지 않는다. 보다 더 바람직한 구현예에서, 상기 용량은 매치되는 대조군에 비하여 상기 혈청 수준을 75% 또는 50% 초과로 상승시키지 않는다. 대안적으로는, 시험관 내 간세포 검정법에서, 상기 화합물에 대한 EC₅₀ 또는 IC₅₀과 동등한 농도 (시험관 내 간세포와 접촉 및 인큐베이션된 배양 배지 또는 기타 이와 같은 용액 중에서도)가 매치되는 가상 처리된 대조군 세포의 배지에서 관찰된 기준선을 초과하는 임의의 상기 간 효소의 배지로의 검출가능한 방출을 야기하지 않는 경우, 화합물은 간 효소의 실질적인 방출을 촉진하지 않는다. 보다 더 바람직한 구현예에서, 상기 화합물 농도가 상기 화합물에 대한 EC₅₀ 또는 IC₅₀의 5배, 및 바람직하게는 10 배인 경우, 기준선을 초과하는 임의의 상기 간 효소의 배양 배지로의 검출가능한 방출은 존재하지 않는다.
- [0324] 기타 구현예에서, 특정 바람직한 화합물은 상기 화합물에 대한 P2X₇ 수용체에서의 EC₅₀ 또는 IC₅₀과 동등한 농도에서 마이크로솜 시토크롬 P450 효소 활성, 예컨대 CYP1A2 활성, CYP2A6 활성, CYP2C9 활성, CYP2C19 활성, CYP2D6 활성, CYP2E1 활성 또는 CYP3A4 활성을 억제 또는 유도하지 않는다.
- [0325] 특정 바람직한 화합물은 상기 화합물에 대한 EC₅₀ 또는 IC₅₀과 동등한 농도에서 구조적이상 (예를 들어, 마우스 적혈구 전구체 세포 소핵 검정, Ames 소핵 검정, 나선형 소핵 검정 등을 사용하여 측정되는 바와 같은) 을 나타내지는 않는다. 기타 구현예에서, 특정 바람직한 화합물은 상기 농도에서 자매 염색분체 교환 (예를 들어, 중국 햄스터 난소 세포에서) 을 유도하지 않는다.
- [0326] 검출 목적을 위하여, 하기에 보다 상세하게 논의된 바와 같이, 본원에서 제공된 조정제는 동위원소-표지 또는

방사성표지될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 자연에서 통상 발견된 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 동일한 원소의 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자를 가질 수 있다. 본원에 제공된 화합물에서 존재할 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 이 포함된다. 또한, 중(heavy) 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투약량 요구로 야기되는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 경우에서 바람직할 수 있다.

[0327] 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물의 제조

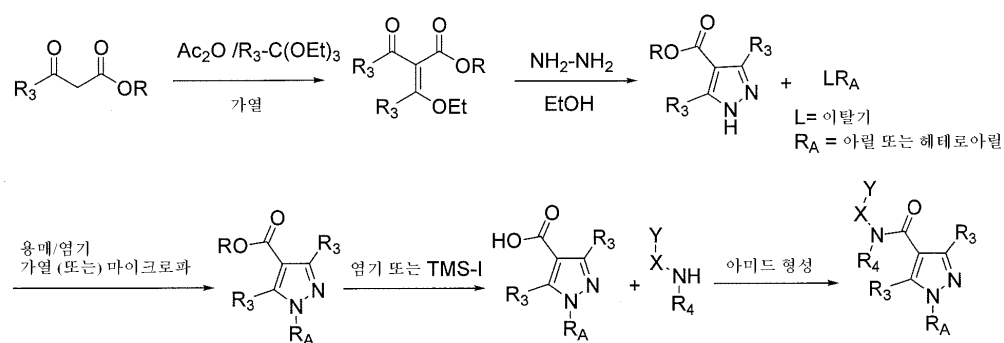
[0328] 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물은 일반적으로는 표준 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 출발 물질은 Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO) 와 같은 공급자로부터 시중에서 입수하거나, 확립된 프로토콜을 사용하여 시판되는 전구체로부터 합성할 수 있다. 예를 들어, 합성 유기 화학의 당업계에서 공지된 합성 방법과 더불어, 임의의 하기 도식에 나타낸 바와 유사한 합성 경로가 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 제조 중에 보호기가 요구될 수 있다. 상기 보호기는 당업계의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991)] 에 기재된 방법에 의해 제거될 수 있다. 일부 경우에서, 추가적인 유기 변환이 당업계의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 [Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation," (VCH Publisher, Inc. 1989)] 에 기재된 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 하기 도식 내 각각의 변수는 본원에서 제공된 화합물의 설명과 일치하는 임의의 기를 나타낸다. 하나 초과와 R_3 변수를 갖는 도식에서, (본원의 도처에서 제공된 화학식에서와 같이) 각 R_3 은 독립적으로 선택됨이 명백할 것이다.

[0329] 하기 도식 및 본원의 도처에서 사용된 특정 약어에는 하기가 포함된다:

[0330]	Ac	아세틸
[0331]	ACN	아세토니트릴
[0332]	BOP	벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0333]	δ	화학적 이동
[0334]	DCM	디클로로메탄
[0335]	DIEA	디이소프로필에틸아민
[0336]	DMC	2-클로로-1,3-디메틸-4,5-디하이드로-3H-이미다졸륨 클로라이드
[0337]	DMF	디메틸포름아미드
[0338]	DMSO	디메틸설폭사이드
[0339]	Et	에틸
[0340]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0341]	EtOH	에탄올
[0342]	h	시간
[0343]	^1H NMR	양성자 핵자기 공명
[0344]	HOBt	하이드록시벤조트리아졸
[0345]	Hz	헤르츠
[0346]	LAH	리튬 알루미늄 하이드라이드
[0347]	LC/MS	액체 크로마토그래피/질량 분광분석
[0348]	MeOH	메탄올

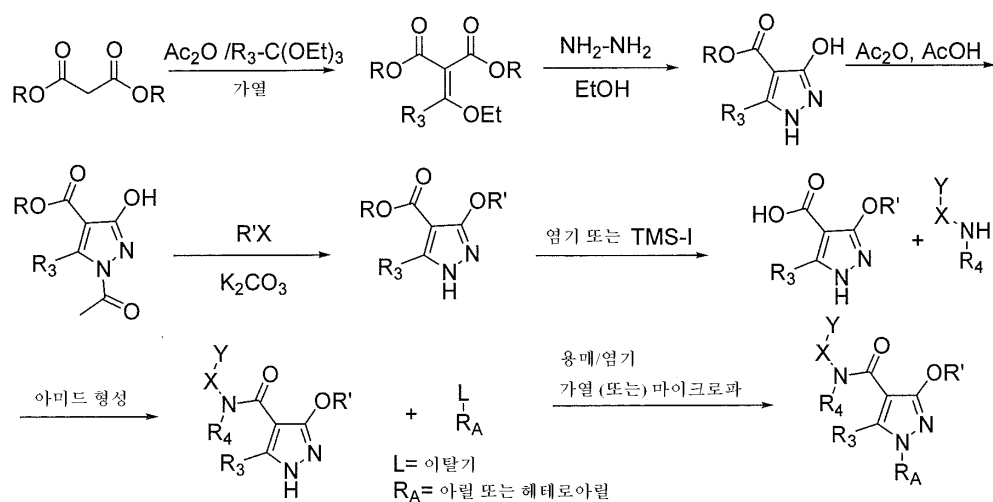
[0349]	min	분
[0350]	(M+1)	질량 + 1
[0351]	NMP	n-메틸피롤리돈
[0352]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
[0353]	PTLC	제조용 박막 크로마토그래피
[0354]	RT	실온
[0355]	TEA	트리에틸아민
[0356]	TFA	트리플루오로아세트산
[0357]	THF	테트라하이드로푸란
[0358]	TMS	트리메틸실릴
[0359]	잔트포스	9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)잔텐.

[0360] 도식 1



[0361]

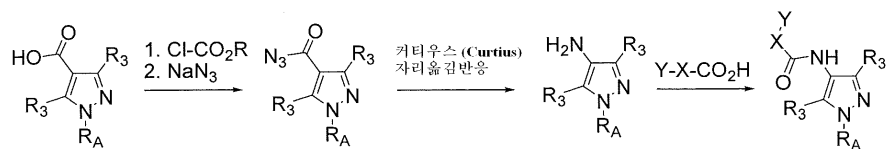
[0362] 도식 2



[0363]

[0364]

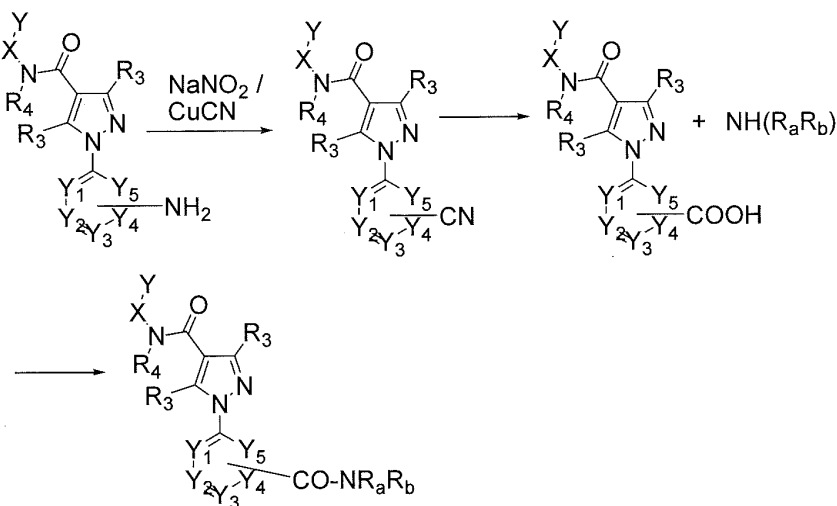
도식 3



[0365]

[0366]

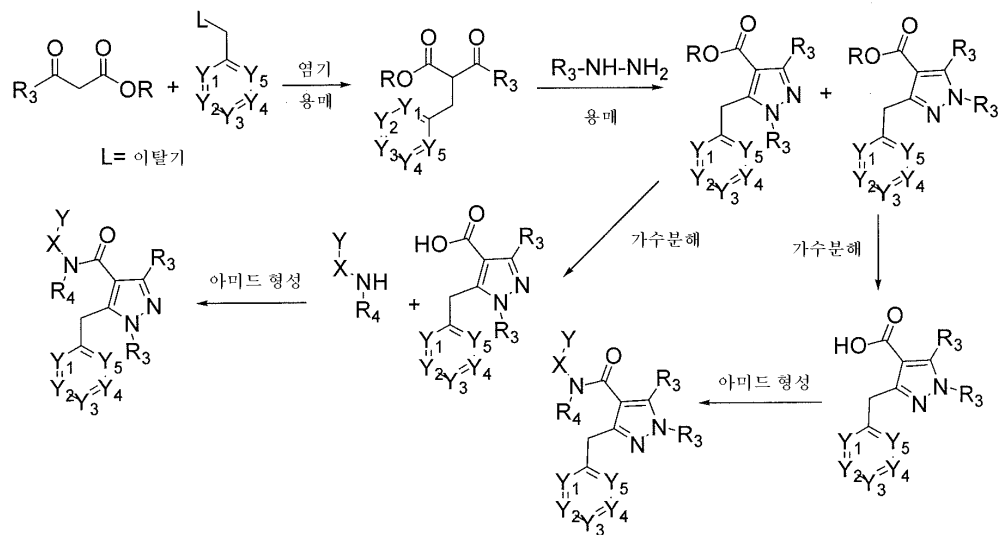
도식 4



[0367]

[0368]

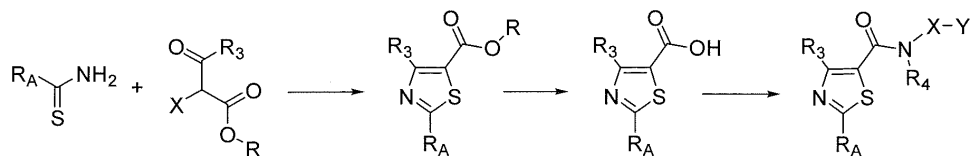
도식 5



[0369]

[0370]

도식 6



[0371]

[0372]

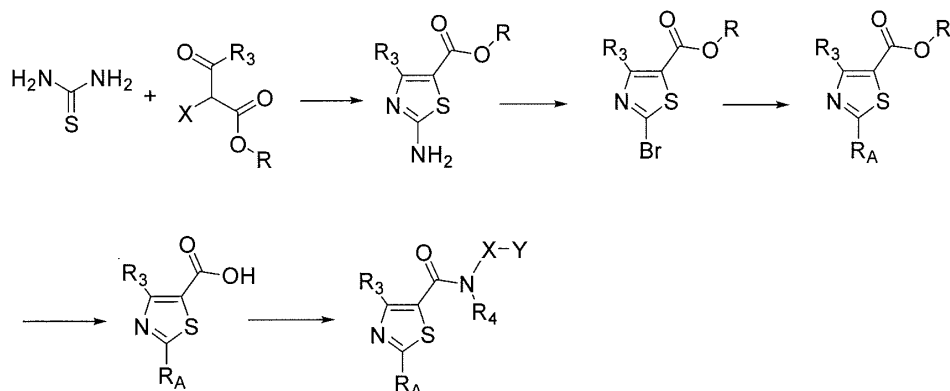
도식 6 은 티아졸 코어(core) 를 갖는 본원에 제공된 특정 화합물의 제조를 설명한다.

티아졸 5-카르복실산

에스테르는 카르보티오산 아마이드 1 및 2-할로젠-3-옥소-카르복실산 에스테르의 축합에 의해 만들어진다. 에스테르의 가수분해 후 생성된 산의 아미노화는 소기의 생성물을 생성시킨다.

[0373]

도식 7



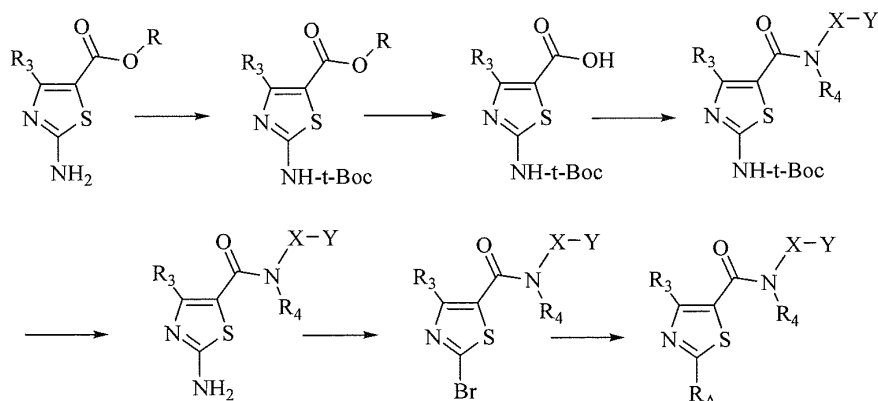
[0374]

[0375]

도식 7 은 티아졸 코어를 갖는 본원에 제공된 특정 화합물의 일반적 제조 경로를 설명한다. 티오우레아 및 2-할로젠-3-옥소-카르복실산 에스테르의 축합은 2-아미노티아졸을 생성시키며, 이는 샌드마이어 (Sandmeyer) 반응을 통해 브로모티아졸로 전환된다. 브로모티아졸은 전이 금속 촉매화 반응 조건 하의 유기금속 화합물, 예컨대 스즈키 (Suzuki) 조건 하의 보론산 또는 스틸 (Stille) 반응 조건 하의 유기스탄난에 커플링될 수 있고, 또는 헤테로사이클과 직접 축합하여, 티아졸 에스테르를 제공할 수 있다. 티아졸 에스테르의 가수분해 후 생성된 산의 아미노화는 소기의 생성물을 생성시킨다.

[0376]

도식 8



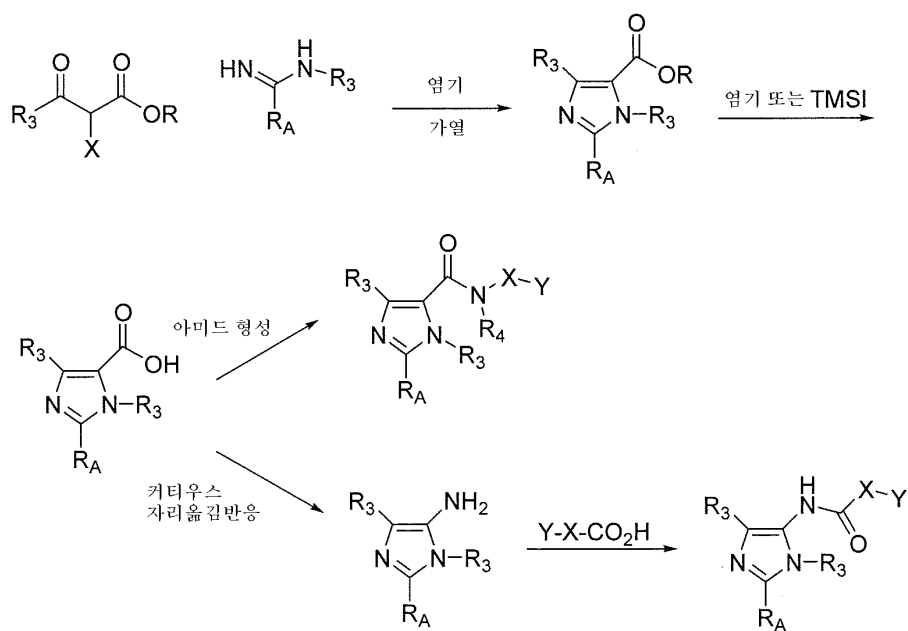
[0377]

[0378]

도식 8 은 티아졸 코어를 갖는 본원에 제공된 특정 화합물의 일반적 제조 방법을 설명한다. t-Boc 에 의한 2-아미노티아졸 5-카르복실산 에스테르의 보호 후, 가수분해, 아미노화, 탈보호 및 샌드마이어 반응은 브로모티아졸을 생성시킨다. 전이 금속 촉매화 반응 조건 하의 유기금속 화합물과 브로모티아졸의 커플링에 의해 또는 헤테로사이클과 브로모티아졸의 직접적 축합에 의해 소기의 생성물이 제조된다.

[0379]

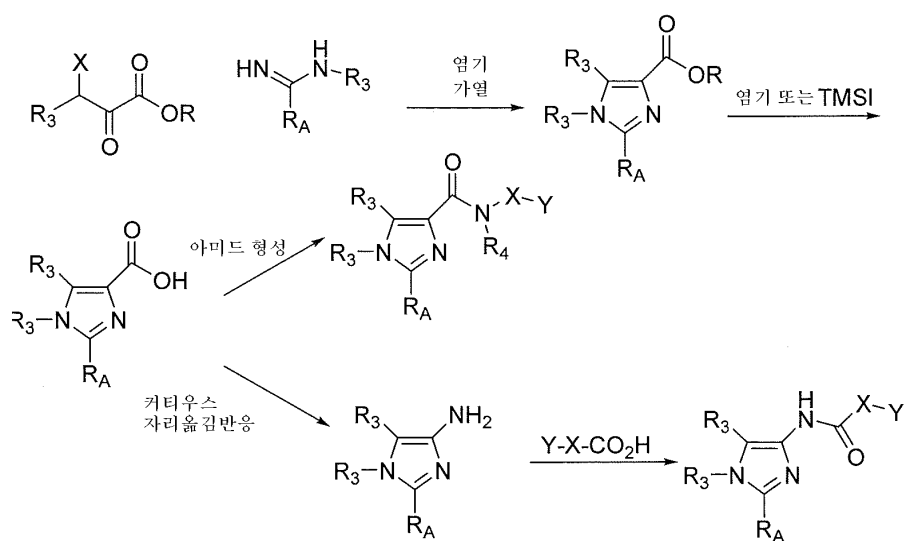
도식 9



[0380]

[0381]

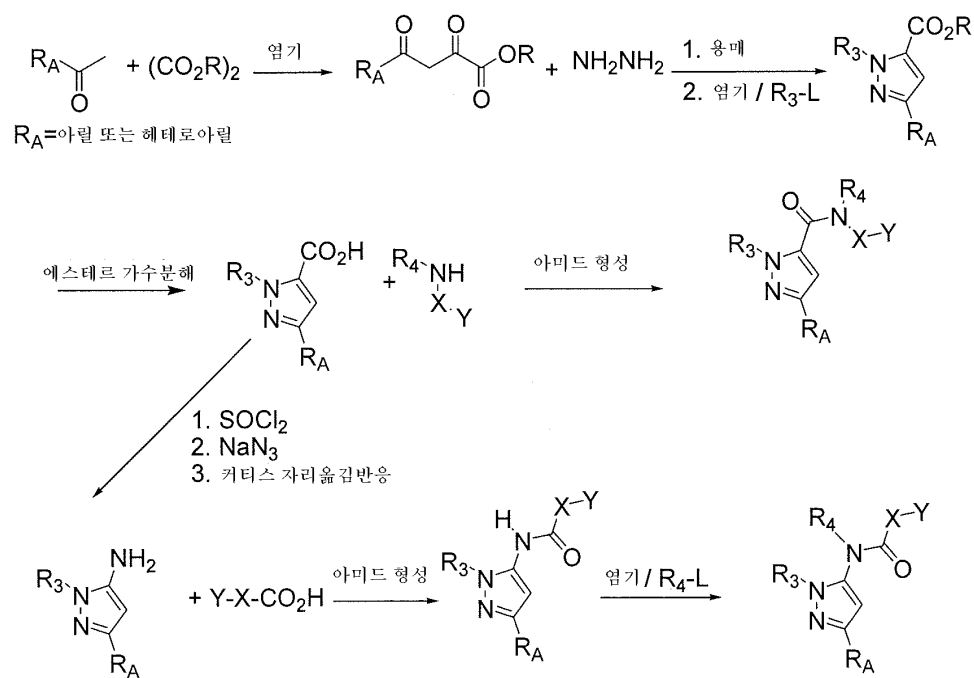
도식 10



[0382]

[0383]

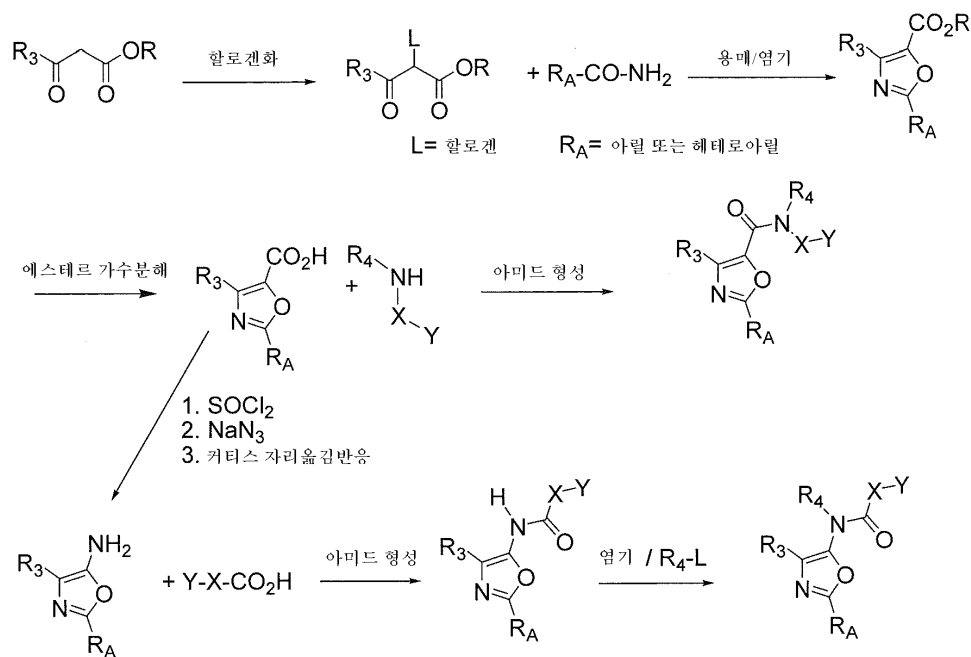
도식 11



[0384]

[0385]

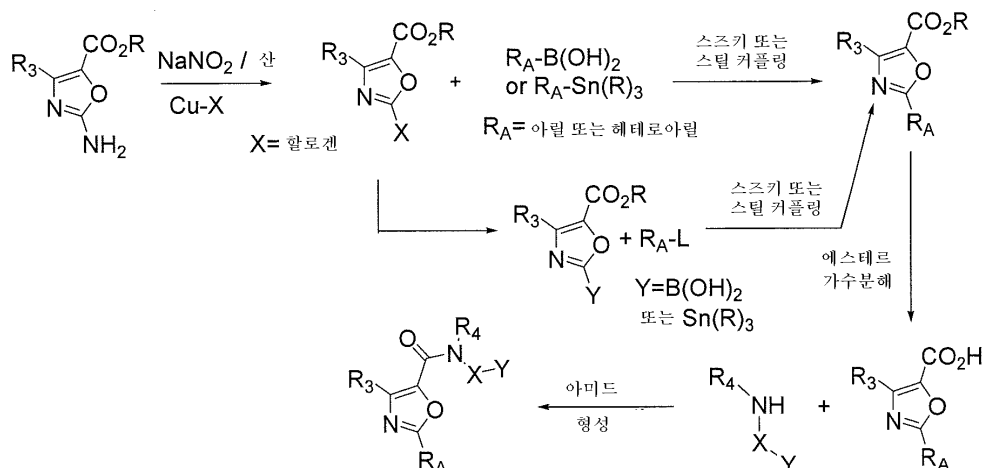
도식 12



[0386]

[0387]

도식 13



[0388]

[0389]

도식 14



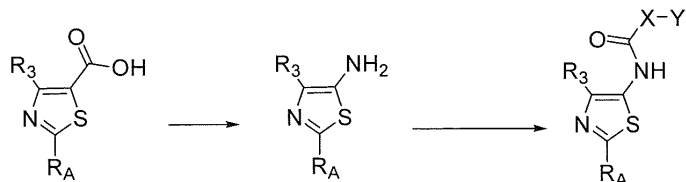
[0390]

[0391]

도식 14 에서, 티오펜 카르복실산은 용매, 예컨대 디메틸아세트아미드 중에서 염기, 예컨대 TEA 및 탈수제, 예컨대 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리늄 클로라이드의 존재 하에서 아민과 반응한다.

[0392]

도식 15



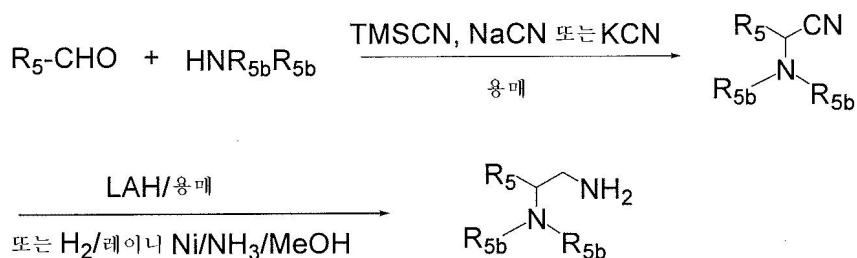
[0393]

[0394]

도식 15 는 화학식 X 의 화합물의 일반적 제조 방법을 설명한다. 산의 커티우스 (Curtius) 자리옮김반응은 아미노 중간체를 생성시키고, 이는 아미노화시 화학식 X 의 화합물을 제공한다.

[0395]

도식 16



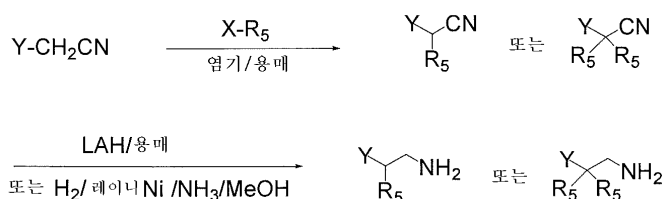
[0396]

[0397]

도식 16 은 화학식 X 의 특정 중간체 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}_5\text{-Y}$ 의 일반적인 제조 방법을 설명하는데, 상기 화학식에서 R_5 는 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고, $\text{Y} = \text{N-R}_{5b}\text{R}_{5b}$ 이며, 여기서 R_{5b} 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬이거나; 또는 R_{5b} 둘 모두가 함께 취하여져 헤테로사이클을 형성한다. 아릴 카르복스알데히드 및 아민의, 아세토니트릴과 같은 용매 중 TMSCN 과의, 또는 MeOH-물 또는 pH 3~4에서의 물 (염화수소로 조정)과 같은 용매 중 NaCN 또는 KCN 과의 스트레커 (Strecker) 축합에 의해 아미노니트릴이 수득되고, 이는 THF 와 같은 용매 중 LAH 에 의해 환원되거나, 또는 메탄올 중 7N 암모니아와 같은 용매 중에서 촉매로서의 레이니 니켈을 사

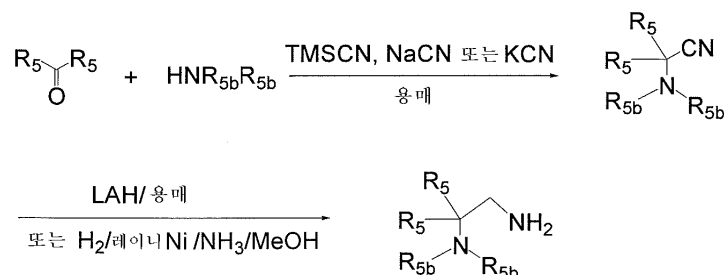
용하는 수소화에 의해 환원되어 아민 중간체 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}_5\text{-Y}$ 가 수득된다.

도식 17



도식 17 은 화학식 X 의 특정 중간체 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}_5\text{-Y}$ 또는 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ 의 일반적인 제조 방법을 설명하는데, 상기 화학식에서 Y 는 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이다. 출발 아세토니트릴과 1 당량의 X-R₅ (X = Br 또는 I), 염기, 예컨대 THF-DMSO 와 같은 용매 중 나트륨 하이드라이드와의 알킬화로, 중간체 Y-X(R₅)-CN 이 수득된다. 출발 아세토니트릴과 2 당량의 X-R₅ (X=Br 또는 I) 또는 1 당량의 디브로모 또는 디요오도 (R₅ 및 R₅이 함께 고리를 형성하는 경우) 와, 염기, 예컨대 THF-DMSO 와 같은 용매 중 나트륨 하이드라이드와의 알킬화로, 중간체 Y-X(R₅)(R₅)-CN 이 수득된다. THF 와 같은 용매 중 LAH 에 의한 생성물의 환원, 또는 메탄올 중 7N 암모니아와 같은 용매 중 촉매로서의 레이니 니켈을 사용하는 수소화에 의한 생성물의 환원에 의해, $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}_5\text{-Y}$ 또는 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ 가 제공된다.

도식 18



도식 18 은 화학식 X 의 특정 중간체 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ 의 일반적인 제조 방법을 설명하는데, 상기 화학식에서 R₅ 는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₇시클로알킬 또는 페닐이거나; 또는 R₅ 둘 모두가 함께 취하여져 C₃-C₈시클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고, Y = N-R_{5b}R_{5b} 이며, 여기서 R_{5b} 는 할로젠, 하이드록실, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시 또는 CO₂H로 임의 치환되는 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 R_{5b} 둘 모두가 함께 취하여져 5- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성한다. 케톤 및 아민의, ZnI₂ 와 같은 촉매와 메탄올과 같은 용매 중 TMSCN 과의, 또는 MeOH-물 또는 pH 3~4에서의 물 (염화수소로 조정) 과 같은 용매 중 NaCN 또는 KCN 과의 스트레커 축합에 의해 아미노니트릴이 수득된다. THF 와 같은 용매 중 LAH 에 의한 아미노니트릴의 환원, 또는 메탄올 중 7N 암모니아와 같은 용매 중 촉매로서의 레이니 니켈을 사용하는 수소화에 의한 아미노니트릴의 환원으로 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CR}_5\text{R}_5\text{-Y}$ 가 수득된다.

특정 구현예에서, 여기에 제공되는 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소원자를 함유할 수 있어서, 상기 화합물은 다른 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 그러한 형태는 예를 들어, 라세미체 또는 임의로 활성 형태일 수 있다. 상기 명시된 바와 같이, 입체 이성질체 모두는 본 발명에 포함된다. 그럼에도 불구하고, 단일 광학 이성질체 (즉, 광학 활성 형태) 를 수득하는 것이 바람직할 수 있다. 단일 광학이성질체를 제조하는 표준 방법은 비대칭 합성 및 라세미체 분석을 포함한다. 라세미체의 분석은 예를 들어, 분할체의 존재하에서 결정화와 같은 통상적인 방법, 또는 예를 들어, 키랄 HPLC 컬럼을 사용하는 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다.

화합물은, 방사성 동위원소인 하나 이상의 원자를 포함하는 전구체를 사용하여 이의 합성을 실행함으로써 방사

성표지될 수 있다. 각각의 방사성 동위원소는 바람직하게는 탄소 (예를 들어, ^{14}C), 수소 (예를 들어, ^3H), 황 (예를 들어, ^{35}S) 또는 요오드 (예를 들어, ^{125}I) 이다. 삼중수소 표지된 화합물은 또한, 삼중수소화 아세트산에서의 백금-촉매된 교환, 삼중수소화 트리플루오로아세트산에서의 산-촉매된 교환 또는 삼중수소 기체를 사용하는 불균일-촉매된 교환 (화합물을 기질로서 사용함) 을 통해 촉매적으로 제조될 수 있다. 또한, 특정 전구체는 적절한 바와 같이, 삼중수소 기체를 사용하는 삼중수소-할로겐 교환, 불포화된 결합의 삼중수소 기체 환원 또는 나트륨 보로트리타이드를 사용하는 환원을 거칠 수 있다. 방사성표지된 화합물의 제조는, 방사성 표지된 탐침 화합물의 맞춤형 합성을 전문으로 하는 방사성 동위원소 공급자에 의해 편리하게 수행될 수 있다.

[0406]

약학 조성물

[0407]

본 발명은 또한 본원에서 제공된 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은, 예를 들어, 하나 이상의 물, 완충액 (예를 들어, 중탄산수소나트륨, 중성 완충 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수), 에탄올, 미네랄 오일, 식물성 오일, 디메틸설폭시드, 탄수화물 (예를 들어, 글루코오스, 만노오스, 수크로오스, 전분, 만니톨 또는 텍스트란), 단백질, 향원보강제, 폴리펩티드 또는 아미노산 예컨대 글리신, 항산화제, 킬레이트제 예컨대 EDTA 또는 글루타티온 및/또는 보존제를 포함할 수 있다. 또한, 기타 활성 성분이 (요구되는 것은 아니지만) 본원에서 제공된 약학 조성물 내에 포함될 수 있다.

[0408]

약학 조성물은 예를 들어, 국소, 경구, 비강, 직장, 또는 비경구적 투여를 포함하는 임의의 적절한 투여 방식을 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 비경구적에는 피하, 피내, 혈관내 (예를 들어, 정맥내), 근육내, 척추, 두개내, 경막내 및 복강내 주사 뿐 아니라 임의의 유사한 주사 또는 주입 기술이 포함된다. 특정 구현예에서, 경구용으로 적합한 조성물이 바람직하다. 상기 조성물에는, 예를 들어, 정제, 트로키제, 함당정제, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유포액, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르가 포함된다. 또 다른 기타 구현예에서, 약학 조성물은 동결건조물로서 제형화될 수 있다. 국소 투여용 제형물은 특정 상태 (예를 들어, 피부 상태, 예컨대 화상 또는 가려움의 치료에서) 에 대해 바람직할 수 있다. 방광 내로의 직접 투여 (혈관내 투여) 를 위한 제형은 요실금 및 과민성 방광의 치료에 대해 바람직할 수 있다.

[0409]

경구용으로 의도된 조성물은 눈을 깔고 비위에 맞는 제제가 제공되도록, 추가로 하나 이상의 구성성분, 예컨대 감미제, 향미제, 착색제 및/또는 보존제를 포함할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 생리학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 상기 부형제에는, 예를 들어, 불활성 희석제 (예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨), 과립화제 및 붕해제 (예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산), 결합제 (예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아) 및 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크) 가 포함된다. 정제는 건식 과립화, 직접 압축 및 습식 과립화를 포함하는, 표준 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 정제는 코팅되지 않거나, 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0410]

경구용 제형물은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제 (예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린) 와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 유성 매질 (예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일)과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.

[0411]

수성 현탁액은 적합한 부형제 예컨대 현탁제 (예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드로프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아카시아 고무); 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어, 천연 발생 인지질 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥사이드와 지방산과의 축합 생성물 예컨대 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올과의 축합 생성물 예컨대 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물 예컨대 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트) 와 혼합된 활성 물질(들) 을 함유한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및/또는 하나 이상의 감미제 예컨대 수크로오스 또는 사카린을 포함할 수 있다.

[0412]

유성 현탁액은 식물성 오일 (예를 들어, 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일) 또는 미네랄 오일 예컨대 액체 파라핀 중에 활성 성분(들) 을 현탁시켜 제형화될 수 있다. 상기 유성 현탁액은 증점제 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 언급한 바와 같은 감미제, 및/또는 향미제를 첨가하여 비위에 맞는 경구 제제를 제공할 수 있다. 상기 현탁액은 항산화제 예컨대 아스코르브산

의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

- [0413] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기 언급된 것들로 예시된다. 추가적인 부형제 예컨대 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0414] 약학 조성물은 또한 수중유 (oil-in-water) 유화액으로서 제형화될 수 있다. 오일상 (oily phase)은 식물성 오일 (예를 들어, 올리브 오일 또는 아라키스 오일), 미네랄 오일 (예를 들어, 액체 파라핀) 또는 이의 혼합물 일 수 있다. 적합한 유화제에는 천연 발생 고무 (예를 들어, 아카시아 고무 또는 트래거캔스 고무), 천연 발생 인지질 (예를 들어, 대두 레시틴, 및 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르), 무수물 (예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트) 및 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트) 이 포함된다. 유화액은 또한 하나 이상의 감미제 및/또는 향미제를 포함할 수 있다.
- [0415] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스와 함께 제형화될 수 있다. 상기 제형물은 또한 하나 이상의 완화제, 보존제, 향미제 및/또는 착색제를 포함할 수 있다.
- [0416] 국소 투여용 제형은 통상적으로 추가적인 임의적 구성성분의 존재 또는 부재 하에서, 활성제(들)과 조합된 국소 비히클을 포함한다. 적합한 국소 비히클 및 추가적인 구성성분은 당업계에 널리 공지되어 있고, 비히클의 선택은 특정한 물리적 형태 및 전달 방식에 의존할 것이라는 점이 명백할 것이다. 국소 비히클에는 물; 유기 용매 예컨대 알코올 (예를 들어, 에탄올 또는 이소프로필 알코올) 또는 글리세린; 글리콜 (예를 들어, 부틸렌, 이소프렌 또는 프로필렌 글리콜); 지방족 알코올 (예를 들어, 라놀린); 물 및 유기 용매의 혼합물 및 유기 용매 예컨대 알코올 및 글리세린의 혼합물; 지질계 물질 예컨대 지방산, 아실글리세롤 (오일 예컨대 미네랄 오일, 및 천연 또는 합성 기원의 지방 포함), 포스포글리세라이드, 스펅고리피드 및 왁스; 단백질계 물질 예컨대 콜라겐 및 젤라틴; 실리콘계 물질 (비휘발성 및 휘발성 모두); 및 탄화수소계 물질 예컨대 마이크로스포지 및 중합체 매트릭스가 포함된다. 조성물은 추가로 상기 적용된 제형의 안정성 또는 유효성을 개선시키기 위해 채택한 하나 이상의 구성성분, 예컨대 안정화제, 현탁제, 유화제, 점도 조정제, 겔화제, 보존제, 향산화제, 피부 투과 증강제, 보습제 및 서방형 물질을 포함할 수 있다. 상기 구성성분의 예는 [Martindale-The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993)] 및 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005)] 에 기재되어 있다. 제형은 마이크로캡슐 예컨대 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐, 리포솜, 알부민 마이크로스포어, 마이크로에멀전, 나노입자 또는 나노캡슐을 포함할 수 있다.
- [0417] 국소 제형은 예를 들어, 고체, 페이스트, 크림, 발포제, 로션, 젤, 분말, 수성 액체 및 유화액을 포함하는, 임의의 다양한 물리적 형태로 제조될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 형태의 물리적 양상 및 점도는 제형 내 존재하는 유화제(들) 및 점도 조정제(들) 의 존재 및 양에 의해 결정될 수 있다. 고체는 일반적으로 단단하고 비유동적 (non-pourable) 이며, 통상적으로는 막대 또는 스틱으로서 제형화되고, 또는 특정한 형태에서는; 고체는 불투명 또는 투명할 수 있고, 임의로 용매, 유화제, 보습제, 연화제, 방향제, 염료/착색제, 보존제 및 최종 제품의 효능을 증가 또는 향상시키는 기타 활성 성분을 함유할 수 있다. 크림 및 로션은 종종 서로 유사하나, 이의 점도에 있어서 주로 차이가 있고; 로션 및 크림은 둘 다 불투명, 반투명 또는 투명일 수 있고, 종종 유화제, 용매, 및 점도 조정제 뿐 아니라 보습제, 연화제, 방향제, 염료/착색제, 보존제 및 최종 제품의 효능을 증가 또는 향상시키는 기타 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤은 진한 또는 높은 점도에서 묽은 또는 낮은 점도에 이르는 점도의 범위로 제조될 수 있다. 로션 및 크림과 같은 이러한 제형은 또한 용매, 유화제, 보습제, 연화제, 방향제, 염료/착색제, 보존제 및 최종 제품의 효능을 증가 또는 향상시키는 기타 활성 성분을 함유할 수 있다. 액체는 크림, 로션, 또는 겔보다 묽고, 종종 유화제를 함유하지 않는다. 액체 국소 제품은 종종 용매, 유화제, 보습제, 연화제, 방향제, 염료/착색제, 보존제 및 최종 제품의 효능을 증가 또는 향상시키는 기타 활성 성분을 함유한다.
- [0418] 국소 제형물에 사용되는 적합한 유화제에는, 비제한적으로, 이온성 유화제, 세테아릴 알코올, 비이온성 유화제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, PEG-40 스테아레이트, 세테아레이트-12, 세테아레이트-20, 세테아레이트-30, 세테아레이트 알코올, PEG-100 스테아레이트 및 글리세릴 스테아레이트가 포함된다. 적합한 점도 조정제에는, 비제한적으로, 보호 콜로이드 또는 비이온성 고무 예컨대 하이드록시에틸셀룰로오스, 잔탄 고무, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 실리카, 미세결정성 왁스, 밀랍, 파라핀 및 세틸 팔미테이트가 포함된다. 겔 조성물은 겔화제 예컨대 키토산, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 폴리쿼터늄, 하이드록시에틸셀룰로

오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르보머 또는 암모늄화 글리시리지네이트의 첨가에 의해 형성될 수 있다. 적합한 계면활성제에는, 비제한적으로, 비이온성, 양쪽성, 이온성 및 음이온성 계면활성제가 포함된다. 예를 들어, 하나 이상의 디메티콘 코폴리올, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 라우라미드 DEA, 코카미드 DEA, 및 코카미드 MEA, 올레일 베타인, 코카미도프로필 포스파티딜 PG-디모늄 클로라이드, 및 암모늄 라우레스 설페이트가 국소 제형 내에 사용될 수 있다. 적합한 보존제에는, 비제한적으로, 향균제 예컨대 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 벤조산 및 포름알데히드 뿐 아니라 물리적 안정화제 및 항산화제 예컨대 비타민 E, 나트륨 아스코르베이트/아스코르브산 및 프로필 갈레이트가 포함된다. 적합한 보습제에는, 비제한적으로, 락트산 및 기타 하이드록시산 및 이의 염, 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 부틸렌 글리콜이 포함된다. 적합한 연화제에는 라놀린 알코올, 라놀린, 라놀린 유도체, 콜레스테롤, 바셀린 (petrolatum), 이소스테아릴 네오펜타노에이트 및 미네랄 오일이 포함된다. 적합한 방향제 및 착색제에는, 비제한적으로, FD&C Red 제 40 호 및 FD&C Yellow 제 5 호가 포함된다. 국소 제형에 포함될 수 있는 기타 적합한 추가적인 성분에는, 비제한적으로, 연마제, 흡수제, 케이킹 (caking) 방지제, 소포제, 대전방지제, 수렴제 (예를 들어, 위치하젤(wich hazel), 알코올 및 허브 추출물 예컨대 카모마일 추출물), 결합제/부형제, 완충제, 킬레이트제, 필름 형성제, 컨디셔닝제, 추진제, 불투명화제, pH 조정제 및 보호제가 포함된다.

[0419] 겔 제형을 위한 적합한 국소 비히클의 예는 하기와 같다: 하이드록시프로필셀룰로오스 (2.1%); 70/30 이소프로필 알코올/물 (90.9%); 프로필렌 글리콜 (5.1%); 및 폴리소르베이트 80 (1.9%). 발포체로서의 제형을 위한 적합한 국소 비히클의 예는 하기와 같다: 세틸 알코올 (1.1%); 스테아릴 알코올 (0.5%); 쿼터늄 52 (1.0%); 프로필렌 글리콜 (2.0%); 에탄올 95 PGF3 (61.05%); 탈이온수 (30.05%); P75 탄화수소 추진제 (4.30%). 모든 %는 중량부이다.

[0420] 전형적인 국소 조성물용 전달 방식에는 손가락을 사용한 적용; 물리적 도구 예컨대 형짚, 티슈, 면봉, 스틱 또는 브러시를 사용한 적용; 분무 (미스트, 연무제 또는 발포체 분무 포함); 점적기 적용; 샴포; 흠뻑 적시기 (soaking); 및 헹굼 (rinsing) 이 포함된다.

[0421] 약학 조성물은 멸균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액으로서 제조될 수 있다. 사용되는 비히클 및 농도에 의존하는, 본원에서 제공된 화합물(들)은 비히클 내에 현탁 또는 용해될 수 있다. 상기 조성물은 예컨대 상기 언급된 바와 같은 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 사용하여 당업계에 따라 제형화될 수 있다. 이 용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에서는 물, 1,3-부탄디올, 링거액 및 염화나트륨 등장액이 있다. 또한, 멸균, 불휘발성 (fixed) 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 이용될 수 있다. 이러한 목적을 위한 임의의 온화한 불휘발성 오일에는 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 것들이 이용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 주사가능 조성물, 및 항원보강제 예컨대 국부 마취제, 보존제 및/또는 완충제의 제조에서 사용되는 올레산이 비히클 내에 용해될 수 있다.

[0422] 약학 조성물은 또한 좌제로서 (예를 들어, 직장 투여용) 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 평상의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 용융되어 상기 약물을 방출하는, 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있다. 적합한 부형제에는, 예를 들어, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[0423] 흡입용 조성물은 통상적으로는 건조 분말로서 또는 통상적인 추진제 (예를 들어, 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄) 를 사용한 에어로졸의 형태로 투여될 수 있는, 용액, 현탁액 또는 유화액의 형태로 제공될 수 있다.

[0424] 약학 조성물은 선결된 속도에서의 방출을 위해 제형화될 수 있다. 즉시 방출은 예를 들어, 설하 투여 (즉, 활성 성분(들) 이 소화관을 통하는 것보다 혀 밑 혈관을 통해서 더 빠르게 흡수되는 방법인, 구강에 의한 투여) 를 통해서 달성될 수 있다. 방출 제어성 제형 (즉, 투여 후 활성 성분(들) 의 방출을 느리게 및/또는 지연시키는 제형 예컨대 캡슐, 정제 또는 코팅된 정제)은 예를 들어, 경구, 직장 또는 피하 주입, 또는 대상 부위에서의 주입에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로는, 방출 제어성 제형은 위장관 (또는 주입 부위) 에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜, 장기간에 걸쳐 지연된 작용 또는 지속된 작용을 제공하는, 매트릭스 및/또는 코팅을 포함한다. 방출 제어성 제형의 한 유형은 하나 이상의 활성 성분이 시간 기간에 걸쳐 일정한 속도로 지속적으로 방출되는, 서방형 제형이다. 바람직하게는, 상기 치료제는 혈액 (예를 들어, 혈장) 농도가 치료적 범위 내이지만 독성 수준 미만으로 유지되는 속도로, 4시간 이상, 바람직하게는 8시간 이상, 및 보다 바람직하게는 12시간 이상인 시간 기간에 걸쳐 방출된다. 상기 제형은 일반적으로 널리 공지된 기술을 사용하여 제조되

고, 예를 들어, 경구, 직장 또는 피하 주입, 또는 목적하는 대상 부위에서의 주입에 의해 투여될 수 있다. 상기 제형 내 사용되는 담체는 생체적합성이고, 또한 생물분해성일 수 있고; 바람직하게는 상기 제형은 비교적 일정한 수준의 조정제 방출을 제공한다. 서방형 제형 내에 함유된 조정제의 양은, 예를 들어, 주입 부위, 방출 속도 및 예상 지속기간 및 치료 또는 예방될 상태의 성질에 따라 달라진다.

[0425]

방출 제어형은 활성 성분(들)과 그 자체가 방출 속도를 변경하는 매트릭스 물질과의 조합 및/또는 방출 제어형 코팅의 사용을 통해 달성될 수 있다. 상기 방출 속도는 하기를 포함하는, 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 변화시킬 수 있다: (a) 코팅의 두께 또는 조성물을 변화시키는 방법, (b) 코팅 내 가소제 첨가의 양 또는 방법을 변경하는 방법, (c) 추가적인 성분, 예컨대 방출-변형제를 포함하는 방법, (d) 매트릭스의 조성물, 입자 크기 또는 입자 형태를 변경하는 방법, 및 (e) 코팅을 통한 하나 이상의 통로를 제공하는 방법. 서방형 제형 내 함유된 조정제의 양은, 예를 들어, 투여 방법 (예를 들어, 주입 부위), 방출 속도 및 예상 지속기간 및 치료 또는 예방될 상태의 성질에 따라 달라진다.

[0426]

그 자체가 방출 제어형 기능을 역할할 수 있거나 할 수 없는 매트릭스 물질은, 일반적으로는 활성 성분(들)을 보조하는 임의의 물질이다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다. 활성 성분(들)은 투약 형태 (예를 들어, 정제)의 형성 전, 매트릭스 물질과 조합될 수 있다. 대안적으로는, 또는 추가로, 활성 성분(들)은 상기 매트릭스 물질을 포함하는 입자, 과립, 스피어, 마이크로스피어, 비드 또는 펠릿의 표면 상에 코팅될 수 있다. 상기 코팅은 통상적인 방법, 예컨대 활성 성분(들)을 물 또는 기타 적합한 용매 중에 용해 및 분무함으로써 달성될 수 있다. 임의로는, 추가적인 성분이 코팅 전에 첨가될 수 있다 (예를 들어, 활성 성분(들)과 매트릭스 물질과의 결합을 보조 또는 용액의 착색을 위함). 그 후, 상기 매트릭스는 방출 제어형 코팅의 적용 전에 장벽성 작용제 (barrier agent)로 코팅될 수 있다. 다중 코팅된 매트릭스 단위는, 요구되는 경우, 최종 투약 형태가 생성되도록 캡슐화될 수 있다.

[0427]

특정 구현예에서, 방출 제어형은 방출 제어형 코팅 (즉, 수성 매질 중에서 제어된 속도로 활성 성분(들)을 방출하게 하는 코팅)의 사용을 통해 달성된다. 상기 방출 제어형 코팅은 평활한, 안료 및 기타 첨가제를 보조할 수 있는, 비독성, 불활성 및 비점착성 (tack-free)인, 강하고, 연속적인 필름이어야 한다. 조정제의 방출을 조정하는 코팅에는 pH-비의존성 코팅, pH-의존성 코팅 (위에서 조정제를 방출하는데 사용될 수 있음) 및 장용 코팅 (제형을 위를 통해 그대로 소장 내로 통과시켜 여기서 상기 코팅이 용해되고, 내용물이 신체에 의해 흡수되도록 함)이 포함된다. 다중 코팅이 이용될 수 있다는 것이 명백할 것이다 (예를 들어, 투여량의 일부는 위에서 및 일부는 추가로 위장관을 따라 방출되도록 함). 예를 들어, 일부의 활성 성분(들)은 장용 코팅을 통해 코팅되어 위에서 방출될 수 있는 반면, 매트릭스 코어 내 나머지의 활성 성분(들)은 장용 코팅에 의해 보호되며, GI 관의 보다 하부에서 방출된다. pH 의존성 코팅에는, 예를 들어, 셀락, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴산 에스테르 공중합체 및 제인 (zein)이 포함된다.

[0428]

특정 구현예에서, 상기 코팅은 바람직하게는 투여 후 겔화제의 수화를 느리게 하는데 효과적인 양으로 사용되는 소수성 물질이다. 적합한 소수성 물질에는 알킬 셀룰로오스 (예를 들어, 에틸셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스), 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 아크릴 중합체 (예를 들어, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시 에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 메타크릴산 알카미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물) 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체) 및 상기 물질의 혼합물이 포함된다. 대표적인 에틸셀룰로오스의 수성 분산액에는, 예를 들어, AQUACOAT[®] (FMC Corp., Philadelphia, PA) 및 SURELEASE[®] (Colorcon, Inc., West Point, PA)이 포함되고, 둘 모두는 제조사의 설명서에 따라 기질에 적용될 수 있다. 대표적인 아크릴 중합체에는, 예를 들어, 각종 EUDRAGIT[®] (Rohm America, Piscataway, NJ) 중합체가 포함되고, 이는 제조사의 설명서에 따라, 바람직한 방출 프로파일에 따라서 단독 또는 조합으로 사용될 수 있다.

[0429]

소수성 물질의 수성 분산액을 포함하는 코팅의 물리적 특성은 하나 이상의 가소제의 첨가에 의해 개선될 수 있다. 알킬 셀룰로오스에 대해 적합한 가소제에는, 예를 들어, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 트리아세틴이 포함된다. 아크릴 중합체에 대한 적합한 가소제에는, 예를 들어, 시트르산 에스테르 예컨대 트리에틸 시트레이트 및 트리부틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 피마자 오일 및 트리아세틴이 포함된다.

- [0430] 방출 제어형 코팅은 일반적으로 통상적인 기술을 사용하여, 예컨대 수성 분산액의 형태로 분무하여 적용된다. 요구되는 경우, 상기 코팅은 활성 성분의 방출을 촉진하기 위한 기공 또는 채널을 포함할 수 있다. 기공 및 채널은 사용 환경에서 상기 코팅으로부터 용해, 추출 또는 침출되는 유기 또는 무기 물질의 첨가를 포함하는, 널리 공지된 방법에 의해 생성될 수 있다. 특정 상기 기공-형성 물질에는 친수성 중합체 예컨대 하이드록시알킬셀룰로오스 (예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스), 셀룰로오스 에테르, 합성 수용성 중합체 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 가교된 폴리비닐피롤리돈 및 폴리에틸렌 옥사이드), 수용성 폴리텍스트로오스, 단당류 및 다당류 및 알칼리 금속염이 포함된다. 대안적으로는, 또는 추가로, 방출 제어형 코팅은, 예컨대 미국 특허 제 3,845,770 호; 제 4,034,758 호; 제 4,077,407 호; 제 4,088,864 호; 제 4,783,337 호 및 제 5,071,607 호에 기재된 방법에 의해 형성될 수 있는, 하나 이상의 오리피스 (orifice) 를 포함할 수 있다. 방출 제어형은 또한 통상적인 기술 (예를 들어, 미국 특허 제 4,668,232 호 참고) 을 사용하여, 경피 패치의 사용을 통해 달성될 수 있다.
- [0431] 방출 제어성 제형, 및 이의 구성성분의 추가적인 예는, 예를 들어, 미국 특허 제 4,572,833 호; 제 4,587,117 호; 제 4,606,909 호; 제 4,610,870 호; 제 4,684,516 호; 제 4,777,049 호; 제 4,994,276 호; 제 4,996,058 호; 제 5,128,143 호; 제 5,202,128 호; 제 5,376,384 호; 제 5,384,133 호; 제 5,445,829 호; 제 5,510,119 호; 제 5,618,560 호; 제 5,643,604 호; 제 5,891,474 호; 제 5,958,456 호; 제 6,039,980 호; 제 6,143,353 호; 제 6,126,969 호; 제 6,156,342 호; 제 6,197,347 호; 제 6,387,394 호; 제 6,399,096 호; 제 6,437,000 호; 제 6,447,796 호; 제 6,475,493 호; 제 6,491,950 호; 제 6,524,615 호; 제 6,838,094 호; 제 6,905,709 호; 제 6,923,984 호; 제 6,923,988 호; 및 제 6,911,217 호에서 발견될 수 있고; 이들은 각각 방출 제어형 투약 형태의 제조의 교시를 위해 본원에 참고문헌으로 포함된다.
- [0432] 상기 투여 방식에 추가로, 또는 이와 함께, 본원에서 제공된 화합물은 식품 또는 음료수에 편리하게 첨가될 수 있다 (예를 들어, 반려동물 (예컨대 개 및 고양이) 및 가축을 포함하는 비인간 동물에의 투여용). 동물 사료 및 음료수 조성물은 상기 동물이 이의 식이와 함께 적절한 양의 조성물을 섭취하도록 제형화될 수 있다. 또한 상기 조성물을 사료 또는 음료수에의 첨가를 위한 프리믹스로서 제시하는 것이 편리할 수 있다.
- [0433] 화합물은 일반적으로는 치료적 유효량으로 투여된다. 바람직한 전신 용량은 1일 당 체중의 kg 당 50 mg 이하 (예를 들어, 1일 당 체중의 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 50 mg 범위) 이고, 경구 투여량은 일반적으로 정맥 내 용량보다 약 5~20배 높다 (예를 들어, 1일 당 체중의 kg 당 0.01 내지 40 mg 범위).
- [0434] 단일 투약량 단위가 생성되도록 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은, 예를 들어, 치료될 환자, 특정한 투여 방식 및 임의의 기타 공동 투여 약물에 따라 달라질 것이다. 투약량 단위는 일반적으로는 약 10 μ g 내지 약 500 mg 의 활성 성분을 함유한다. 최적 투약량은 정형적인 시험, 및 당업계에 널리 공지되어 있는 절차를 사용하여 확립될 수 있다.
- [0435] 약학 조성물은 $P2X_7$ 수용체 조절에 반응하는 상태 (예를 들어, 통증, 염증, 신경변성 또는 본원에 기술된 기타 상태) 의 치료를 위해 포장될 수 있다. 포장된 약학 조성물에는 일반적으로 하기가 포함된다: (i) 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 조절제를 포함하는 약학 조성물을 보유하는 용기 및 (ii) 함유된 조성물이 환자에서의 $P2X_7$ 수용체 조절에 반응하는 상태의 치료를 위해 사용될 것임을 표시하는 설명서 (예를 들어, 라벨 또는 포장 삽입물).
- [0436] 사용 방법
- [0437] 본원에서 제공된 $P2X_7$ 수용체 조절제는 다양한 맥락에서, 시험관 내 및 생체 내 모두에서, $P2X_7$ 수용체의 활성 및/또는 활성화를 변경하는데 사용될 수 있다. 특정 측면에서, $P2X_7$ 수용체 안타고니스트는 시험관 내 또는 생체 내에서 리간드 아고니스트와 $P2X_7$ 수용체와의 결합을 억제하는데 사용될 수 있다. 일반적으로는, 상기 방법은 수용액 중의 리간드 존재 하에서 및 그 밖에 상기 리간드와 $P2X_7$ 수용체와의 결합을 위해 적합한 조건 하에서, $P2X_7$ 수용체와 본원에서 제공된 하나 이상의 $P2X_7$ 수용체 조절제를 접촉시키는 단계를 포함한다. 상기 조절제(들)는 일반적으로 $P2X_7$ 수용체-매개 신호 전달 (실시예 4 에서 제공된 검정 사용) 을 변경하기에 충분한 농도로 존재한다. 상기 $P2X_7$ 수용체는 용액 또는 현탁액 중에 (예를 들어, 단리된 막 또는 세포 제제 내), 또는 배양된 또는 단리된 세포 내에 존재할 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 $P2X_7$ 수용체는 환자에 존재하는 세포에 의해 발현되고, 상기 수용액은 체액이다. 바람직하게는, 하나 이상의 조절제는 상기 조절제가 하

나 이상의 동물의 체액 중에 20 μM 이하, 10 μM 이하, 5 μM 이하, 또는 1 μM 이하인 치료적 유효 농도로 존재하는 양으로 동물에게 투여된다. 예를 들어, 상기 화합물은 20 mg/kg 체중 미만, 바람직하게는 5 mg/kg 미만 및, 일부 경우에는, 1 mg/kg 미만인 치료적 유효 용량으로 투여될 수 있다.

[0438]

또한 세포 P2X_7 수용체 활성화 및/또는 활성, 예컨대 신호-변환 활성 (예를 들어, 칼슘 전도성) 을 조정하는, 바람직하게는 감소시키는 방법이 본원에서 제공된다. 상기 조정은 조정제(들) 와 수용체와의 결합을 위한 적합한 조건 하에서, P2X_7 수용체 (시험관 내 또는 생체 내) 와 본원에서 제공된 하나 이상의 조정제를 접촉시켜 달성될 수 있다. 상기 조정제(들)는 일반적으로 본원에서 기재된 바와 같은 P2X_7 수용체-매개 신호 전달을 변경하기에 충분한 농도로 존재한다. 수용체는 용액 또는 현탁액 중에, 배양된 또는 단리된 세포 제제 중에 또는 환자 내 세포 중에 존재할 수 있다. 예를 들어, 상기 세포는 동물에서 생체 내에서 접촉될 수 있다. 신호 변환 활성의 조정은 칼슘 이온 전도성 (또한 칼슘 유동 또는 흐름으로서 나타냄) 에 대한 효과의 검출에 의해 평가될 수 있다. 신호 변환 활성의 조정은 대안적으로는 본원에서 제공된 하나 이상의 조정제로 치료되는 환자의 증상 (예를 들어, 통증 또는 염증) 의 변경 검출에 의해 평가될 수 있다.

[0439]

본원에서 제공된 P2X_7 수용체 조정제(들)는 바람직하게는 경구적으로 또는 국소적으로 환자 (예를 들어, 인간) 에게 투여되고, 상기 동물의 하나 이상의 체액 내에 존재하면서 P2X_7 수용체 신호-변환 활성을 조정한다.

[0440]

본 발명은 또한 P2X_7 수용체 조정에 반응하는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "치료" 는 질환-변형 치료 (disease-modifying treatment) 및 대증 치료 (symptomatic treatment) 를 모두 포함하고, 이는 예방적 (즉, 증상의 발병 전, 증상의 중증도를 예방, 지연 또는 감소시키기 위함) 또는 치료적 (즉, 증상의 발병 후, 증상의 중증도 및/또는 지속기간을 감소시키기 위함) 일 수 있다. 상태는 P2X_7 아고니스트가 국부적으로 존재하는 양에 관계없이, P2X_7 수용체의 부적절한 활성화로 특징지어지는 경우, 및/또는 P2X_7 수용체 활성의 조정이 이의 상태 또는 증상의 완화를 야기하는 경우, " P2X_7 수용체 조정에 반응한다". 상기 상태에는, 예를 들어, 통증, 염증, 심혈관 장애, 신경변성 장애 및 호흡기 장애 (예컨대 기침, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 기관지염, 낭포성 섬유증, 및 알러지성 비염 예컨대 계절성 및 통년성 비염, 및 비알러지성 비염을 포함하는 비염), 섬유증 뿐 아니라 하기 상세하게 기재되는 기타 상태가 포함된다. 상기 상태는 당 업계에 확립된 기준을 사용하여 진단 및 모니터링될 수 있다. 환자에는 상기 기재된 바와 같은 투약량을 사용하는, 인간, 길들여진 반려동물 및 가축이 포함될 수 있다.

[0441]

치료 요법은 사용되는 화합물 및 치료될 특정한 상태에 따라 다양할 수 있으나; 대부분의 장애의 치료에 대해, 1일 4회 이하의 투여 빈도가 바람직하다. 일반적으로는, 1일 2회의 투약 요법이 보다 바람직하고, 1일 1회 복용이 특히 바람직하다. 급성 통증의 치료를 위해서는, 유효 농도에 빠르게 도달하는 단일 용량이 바람직하다. 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 특정한 용량 수준 및 치료 요법은 이용되는 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도, 약물 조합 및 치료를 받는 특정 질환의 중증도를 포함하는, 다양한 인자에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다. 일반적으로는, 유효한 치료법을 제공하는데 충분한 최소 용량의 사용이 바람직하다. 환자는 일반적으로는 치료 또는 예방될 상태에 대해 적합한 의학적 또는 수의학적 기준을 사용하여 치료적 유효성에 대해 모니터링될 수 있다.

[0442]

본원에서 제공된 조정제를 사용하여 치료될 수 있는 통증에는, 예를 들어, 급성, 만성, 염증성 및 신경병증성 통증이 포함된다. 본원에서 기재된 바와 같이 치료될 수 있는 특정한 통증 징후에는, 비제한적으로, 골관절염 또는 류머티스 관절염과 관련된 통증; 다양한 신경병증성 통증 증후군 (예컨대 대상포진 후 신경통, 삼차 신경통, 반사성 교감신경 위축증, 당뇨병성 신경병증, 길랑 바레 증후군, 섬유조직염, 경구 신경병증성 통증, 환상지 통증, 유방절제술 후 통증, 말초 신경병증, 근막통 증후군, MS-관련 신경병증, HIV 또는 AIDS-관련 신경병증, 및 화학요법-유도성 및 기타 의원성(iatrogenic) 신경병증); 내장 통증, (예컨대 위식도 역류 질환 (GERD) 과 관련된 것, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 췌장염, 장관 가스, 부인과적 장애 (예를 들어, 생리통, 월경근관증, 방광염과 관련된 통증, 분만통, 만성 골반통, 만성 전립샘염증, 자궁내막증, 심장통 및 복통), 및 비뇨기성 장애); 치과적 통증 (예컨대 치통, 의치(denture) 통증, 신경 뿌리 통증, 치주 질환으로 인한 통증, 및 수술 및 수술 후 통증을 포함하는 치과적 수술로 인한 통증); 두통 (예를 들어, 말초 신경 활성화, 부비동 두통, 군발 두통 (즉, 편두통성 신경통), 긴장성 두통, 편두통, 악관절 통증 및 상악통 통증을 포함하는 두통); 절단 통증; 대퇴신경 감각이상증; 구강 작열감 증후군; 말초 신경 장애 (예를 들어, 신경 포착증 및 상완 신경총 적출, 절단, 양측성 말초 신경병증을 포함하는 말초 신경병증, 동통성 틱, 비정형적인 안면 통증, 신경 뿌리

손상 및 거미막염)와 관련된 통증을 포함하는, 신경 및 뿌리 손상과 관련된 통증, 작열통, 신경염 (예를 들어, 좌골 신경염, 말초 신경염, 폴리신경염, 시각 신경염, 발열후 신경염, 이동 신경염, 분절 신경염 및 공보 (Gombault) 신경염 포함), 신경세포염, 신경통 (예를 들어, 상기 언급된 것들, 경추상완 신경통, 뇌 신경통, 슬상 신경통, 허인두 신경통, 편두통성 신경통, 특발성 신경통, 늑간 신경통, 유방 신경통, 악관절 신경통, 모튼 (Morton) 신경통, 코섬모체 신경통, 후두골 신경통, 레드 신경통, 슬러더 (Sluder) 신경통, 접형구개 신경통, 안와상 신경통 및 익돌관 신경통); 수술-관련 통증; 근골격 통증; 중추 신경계 통증 (예를 들어, 뇌간 손상으로 인한 통증, 좌골신경통, 및 강직성 척추염); 및 척수 상해-관련 통증을 포함하는, 척수 통증이 포함된다.

[0443]

본원에서 기재된 바와 같이 치료될 수 있는 추가적인 통증 상태에는 샤르코 (Charcot) 통증, 귀 통증, 근육통, 눈 통증, 구강안면 통증 (예를 들어, 치통), 카르펠 터널 증후군, 급성 및 만성 등 통증 (예를 들어, 등 하부 통증), 통풍, 흉터 통증, 치질 통증, 소화불량 통증, 협심증, 신경 뿌리 통증, "비통증성" 신경병증, 복합 부위 통증 증후군, 종종 암-관련 통증으로서 나타내는 (예를 들어, 골암을 앓는 환자에서), 암종과 관련된 통증을 포함하는 동소 통증 및 이소 통증, 독액 노출 (예를 들어, 뱀 교상, 거미 교상, 또는 곤충 자상으로 인한)에 관련된 통증 (및 염증) 및 외상-관련 통증 (예를 들어, 수술 후 통증, 외음절개술 통증, 절단으로부터의 통증, 근골격 통증, 타박상 및 골절, 및 작열통, 특히 이와 관련된 1차 감각과민)이 포함된다. 본원에서 기재된 바와 같이 치료될 수 있는 추가적인 통증 상태에는 자가면역 질환 또는 면역결핍 장애와 관련된 통증, 일과성 열감, 화상, 일광화상, 및 열기, 냉기 또는 외부 화학적 자극에 대한 노출로 야기된 통증이 포함된다.

[0444]

본원에서 제공된 조정제를 사용하여 치료될 수 있는 염증 및/또는 면역계 장애와 관련된 상태에는, 비제한적으로, 관절염 (골관절염, 류머티스 관절염, 건선성 관절염, 레이터 (Reiter) 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 류머티스 척추염, 통풍성 관절염 및 소아 관절염 포함); 낭포성 섬유증; 포도막염; 전신 홍반 루푸스 (및 관련 사구체신염); 척추관절증; 건선; 공막염; 알러지성 상태 (알러지성 반응, 알러지성 비염, 알러지성 접촉 과민, 알러지성 피부염, 습진 및 접촉 피부염 포함), 재관류 상해 (예를 들어, 심장 및 신장 재관류 상해), 호흡기계 장애 (기도의 과민 반응, 기침, 천식 (예를 들어, 기관지성, 알러지성, 내인성, 외인성, 운동 유도성, 약물 유도성 (예를 들어, 아스피린 또는 NSAID-유도성) 및 먼지 유도성 천식을 포함하는, 급성 전기 천식 발작 및 상기 천식 발작 후의 후기 반응의 증증도의 예방 또는 감소를 위함), 반응성 기도 질환, 폐기종, 급성 (성인) 호흡곤란 증후군 (ARDS), 기관지염 (예를 들어, 전염성 및 호산구성 기관지염), 기관지확장증, 만성 폐색성 폐 장애 (COPD), 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 농부 폐, 과민성 폐렴 및 폐 섬유증 포함), 마이러스성 감염, 진균 감염, 박테리아 감염, 크론 질환, 사구체신염, HIV 감염 및 AIDS, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 피부근육염, 다발성 경화증, 천포창, 유사천포창, 피부경화증, 중증근무력증, 자가면역 용혈성 및 혈소판감소성 상태, 굿패스처 (Goodpasture) 증후군 (및 관련 사구체신염 및 폐 출혈), 조직 이식편 거부증, 이식된 기관의 초급성 거부증, 동종이식 거부증, 장기이식 독성, 호중성백혈구감소증, 패혈증, 패혈 쇼크, 내독성 쇼크, 결막염 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 알츠하이머 질환, 중증 화상과 관련된 염증, 폐 상해, 전신 염증성 반응 증후군 (SIRS), 신생아-발병 다발적 염증성 질환 (NOMID), 하시모토 (Hashimoto) 갑상선염, 그레이브 (Grave) 질환, 애디슨 (Addison) 질환, 특발성 혈소판감소성 자반증, 호산구성 근막염, 파(hyper)-IgE 증후군, 항인지질 증후군, 나병, 세자리 (Sezary) 증후군, 부신생물 증후군, 머클-웰스 (Muckle-Wells) 증후군, 편평태신, 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (FCAS), 결장염, 파열된 복부 대동맥류 및 다발성 기관 기능부전 증후군 (MODS)이 포함된다. 또한 인슐린-의존성 당뇨병 (당뇨성 망막병증 포함), 루푸스 신장병증, 헤이만 (Heyman) 신장염, 막성 신장염 및 기타 형태의 사구체신염과 관련된 병리학적 후유증, 황반 변성, 접촉 민감성 반응, 및 예를 들어, 혈액의 체외 순환 도중 (예를 들어, 혈액투석 도중 또는 예를 들어, 혈관 수술 예컨대 심장 동맥 우회 이식술 또는 심장 밸브 대체와 관련된 심장-폐 기계를 통해서)에 발생한 바와 같은 인공 표면과 혈액과의 접촉으로 야기되는 염증, 예컨대 체외 투석 후 증후군, 또는 기타 인공 관 또는 용기 표면 (예를 들어, 심실 보조 장치, 인공 심장기, 수혈 튜브, 혈액 보관 백, 혈장분리반출, 혈소판분반 등)과의 접촉과 관련된 염증이 포함된다.

[0445]

본원에서 제공된 조정제를 사용하여 치료될 수 있는 또 다른 추가적인 상태에는 하기가 포함된다:

[0446]

심혈관 장애, 예컨대 심혈관 질환, 뇌졸중, 뇌경색, 심근 경색증, 죽상동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 허혈성-재관류 상해, 대동맥류 및 울혈성 심장 기능상실;

[0447]

신경학적 장애 (예를 들어, 신경변성), 예컨대 비제한적으로, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴 질환, 크로이츠펠트-야콥 질환, 루이 소체와 관련된 치매, 외상성 뇌 상해, 척수 상해, 신경외상, 대뇌 아밀로이드 혈관병증 및 뇌염; 간질 및 발작 장애; 다발성 경화증 및 기타 탈수초성 증후군; 대뇌 죽상동맥경화증; 혈관염; 측두 동맥염; 중증근무력증; 신경사르코이드증; 및 악성, 전염성 또는 자가면역성 과정의

중추 및 말초 신경계 합병증을 포함하는, 진행성 CNS 장애와 관련된 신경변성 상태; 본원에서 제공된 조절제는 또한 신경재생을 촉진하는데 사용될 수 있음;

[0448] 중추-매개 신경정신병적 장애 예컨대 우울증, 조울증, 양극성 질환, 불안, 정신분열증, 식이 장애, 수면 장애 및 인지 장애;

[0449] 비만 (예를 들어, 지나치게 살찐 환자에게서 체중 감소를 촉진하는데 조절제를 사용할 수 있음); 및

[0450] 기타 장애 예컨대 간경변증, 사이질 섬유증, 전립샘, 방광 및 장 기능이상 (예를 들어, 요실금, 배뇨 지연, 직장 과민, 대변실금 및 양성 전립선 비대증); 가려움/가려움증; 비만; 지질 장애; 암; 고혈압; 신장 장애; 비정상적 상처 치료; 골수모세포성 백혈병; 당뇨병; 수막염; 하지 정맥류; 근육 변성; 악액질; 재협착; 혈전증; 대뇌 말라리아; 뼈 및 관절 장애 (예를 들어, 골다공증, 골 흡수 질환, 인공 관절 임플란트의 이완, 및 기타 상기 기재된 것들); 수포성 포피박리증; 안구 혈관형성; 각막 상해; 각막 흉터형성; 및 조직 궤양.

[0451] 기타 측면에서, 본원에서 제공된 조절제는 P2X₇ 수용체 조절에 반응하는 상태 (예를 들어, 통증 및/또는 염증성 구성성분을 포함하는 상태)의 치료를 위한 병용 치료법에서 사용될 수 있다. 상기 상태에는, 예를 들어, 비제한적으로, 관절염 (특히 류머티스 관절염), 건선, 크론 질환, 홍반 루푸스, 과민성 대장 증후군, 조직 이식편 거부증, 및 이식된 기관 조급성 거부증을 포함하는, 염증성 구성성분을 갖는 것으로 공지된 자가면역성 장애 및 병리학적 자가면역성 반응이 포함된다. 기타 상기 상태에는 외상 (예를 들어, 머리 또는 척수에 대한 상해), 심장- 및 대뇌-혈관 질환 및 특정 전염성 질환이 포함된다.

[0452] 상기 병용 치료법에서, 조절제는 2차 치료제 (예를 들어, 진통제 및/또는 항-염증제)와 함께 환자에게 투여된다. 상기 조절제 및 2차 치료제는 동일한 약학 조성물 내에 존재할 수 있거나, 어떤 순서로든지 개별적으로 투여될 수 있다. 항-염증제에는, 예를 들어, 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 비-특이적 및 시클로옥시게나아제-2 (COX-2) 특이적 시클로옥시게나아제 효소 억제제, 금 화합물, 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트 (methotrexate), 레플루노미드 (leflunomide), 시클로스포린 A (cyclosporine A), IM 금 (IM gold), 미노시클린 (minocycline), 아자티오프린 (azathioprine), 종양 괴사인자 (TNF) 수용체 안타고니스트, 용해성 TNF 알파 수용체 (에타네르셉트(etanercept)), 항-TNF 알파 항체 (예를 들어, 인플릭시맵 (infliximab) 및 아달리무맵 (adalimumab)), 항-C5 항체, 인터류킨-1 (IL-1) 수용체 안타고니스트 (예를 들어, 아나킨라 (anakinra) 또는 IL-1 트랩), IL-18 결합 단백질, CTLA4-Ig (예를 들어, 아바타셉트 (abatacept)), 항-인간 IL-6 수용체 단클론 항체 (예를 들어, 토클리주맵 (tocilizumab)), LFA-3-Ig 융합 단백질 (예를 들어, 알레파셉트 (alefacept)), LFA-1 안타고니스트, 항-VLA4 단일항체 (예를 들어, 나탈리주맵 (natalizumab)), 항-CD11a 단클론 항체, 항-CD20 단클론 항체 (예를 들어, 리툭시맵 (rituximab)), 항-IL-12 단클론 항체, 항-IL-15 단클론 항체, CDP 484, CDP 870, 케모킨 수용체 안타고니스트, 선택적 iNOS 억제제, p38 키나아제 억제제, 인테그린 안타고니스트, 혈관형성 억제제 및 TMI-1 이중 억제제가 포함된다. 추가적인 항-염증제에는 멜록시캅 (meloxicam), 로페콕시브 (rofecoxib), 셀레콕시브 (celecoxib), 에토리콕시브 (etoricoxib), 파레콕시브 (parecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib) 및 티리콕시브 (tilicoxib)가 포함된다.

[0453] NSAID에는, 비제한적으로, 이부프로펜 (ibuprofen), 플루비프로펜 (flurbiprofen), 나프록센 (naproxen) 또는 나프록센 나트륨, 디클로페낙 (diclofenac), 디클로페낙 나트륨 및 미소프로스톨 (misoprostol)의 조합물, 숀린닥 (sulindac), 옥사프로진 (oxaprozin), 디플루니살 (diflunisal), 피록시캅 (piroxicam), 인도메타신 (indomethacin), 에토돌락 (etodolac), 페노프로펜 칼슘 (fenoprofen calcium), 케토프로펜 (ketoprofen), 나트륨 나부메톤 (sodium nabumetone), 설파살라진 (sulfasalazine), 톨메틴 나트륨 (tolmetin sodium) 및 하이드록시클로로퀸 (hydroxychloroquine)이 포함된다. NSAID의 한 부류는 시클로옥시게나아제 (COX) 효소를 억제하는 화합물로 이루어지며; 이러한 화합물에는 셀레콕시브 및 로페콕시브가 포함된다. NSAID에는 추가로 살리실레이트 예컨대 아세틸살리실산 또는 아스피린, 나트륨 살리실레이트, 콜린 및 마그네슘 살리실레이트 및 살살레이트 뿐만 아니라 코르티코스테로이드 예컨대 코르티손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트 및 프레드니손이 포함된다.

[0454] 상기 병용 치료법에서 P2X₇ 수용체 조절제에 대한 적합한 투약량은 일반적으로는 상기 기재된 바와 같다. 항-염증제의 투약량 및 방법은, 예를 들어, [Physician's Desk Reference]의 제조사의 설명서에서 발견할 수 있다. 특정 구현예에서, 조절제와 항-염증제와의 병용 투여는 치료적 효과를 생성하는데 필요한 항-염증제의 투약량을 감소시킨다 (즉, 최소 치료적 유효량의 감소). 따라서, 바람직하게는, 병용물 또는 병용 치료 방법에서 항-염증제의 투약량은 조절제의 병용 투여 없는 항-염증제 투여에 대해 제조사에 의해 권장된 최대 용

량 미만이다. 보다 바람직하게는, 상기 투약량은 상기 최대 용량의 3/4 미만, 보다 더 바람직하게는 1/2 미만 및 매우 바람직하게는 1/4 미만이고, 반면 가장 바람직하게는 용량은 조정제의 병용 투여 없이 투여되는 경우 항-염증제(들)의 투여에 대해 제조사에 의해 권장된 최대 용량의 10% 미만이다. 바람직한 효과를 달성하는데 필요한 병용물의 조정제 구성성분의 투약량은 항-염증제의 공동-투여에 의해 유사하게 감소될 수 있다는 것이 명백할 것이다.

[0455]

특정 바람직한 구현예에서, 조정제와 항-염증제와의 병용 투여는, 동일한 포장에서의 하나 이상의 조정제 및 하나 이상의 항-염증제를, 포장 내 분리된 용기에 또는 하나 이상의 조정제 및 하나 이상의 항-염증제의 혼합물로서 동일하게 함유된 것에 포함함으로써 달성된다. 바람직한 혼합물은 경구 투여용으로 (예를 들어, 알약, 캡슐, 정제 등으로서) 제형화된다. 특정 구현예에서, 상기 포장은 하나 이상의 조정제 및 하나 이상의 항-염증제가 염증성 통증 상태의 치료를 위해 함께 취해질 것을 나타내는 설명서를 가진 라벨을 포함한다.

[0456]

추가적인 측면에서, 본원에서 제공된 조정제는 하나 이상의 추가적인 통증 경감 약제와의 병용으로 사용될 수 있다. 특정 상기 약물은 또한 항-염증제, 및 상기 열거된 것들이다. 기타 상기 약물은 통상적으로는 하나 이상의 오피오이드 수용체 아형 (예를 들어, μ , κ 및/또는 δ)에서, 바람직하게는 아고니스트 또는 부분 아고니스트로서 작용하는 마취제를 포함하는 진통제이다. 상기 작용제에는 아편제, 아편제 유도체 및 오피오이드 뿐 아니라 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물이 포함된다. 마취성 진통제의 특정예에는, 바람직한 구현예에서, 알펜타닐 (alfentanil), 알파프로딘 (alphaprodine), 아닐레리딘 (anileridine), 베지트라미드 (bezitramide), 부프레노르핀 (buprenorphine), 부토르파놀 (butorphanol), 코데인 (codeine), 디아세틸 디하이드로모르핀, 디아세틸모르핀, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 펜타닐 (fentanyl), 헤로인, 하이드로코돈 (hydrocodone), 하이드로모르폰 (hydromorphone), 이소메타돈 (isomethadone), 레보메토르판 (levomethorphan), 레보르판 (levorphan), 레보르파놀 (levorphanol), 메페리딘 (meperidine), 메타조신 (metazocine), 메타돈, 메토르판 (methorphan), 메토폰 (metopon), 모르핀, 날부핀 (nalbuphine), 아편 추출물, 아편액 추출물, 분말 아편, 과립 아편, 미가공 아편, 아편 톱크제, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파레고릭 (paregoric), 펜타조신 (pentazocine), 페티딘 (pethidine), 페나조신 (phenazocine), 피미노딘 (piminodine), 프로폭시펜 (propoxyphene), 라세메토르판 (racemethorphan), 라세모르판 (racemorphan), 설펜타닐 (sulfentanyl), 테바인 (thebaine) 및 상술한 작용제의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물이 포함된다.

[0457]

마취성 진통제의 기타 예에는 아세토르핀 (acetorphine), 아세틸디하이드로코데인, 아세틸메타돌 (acetylmethadol), 알릴프로딘 (allylprodine), 알파세틸메타돌, 알파메프로딘 (alphameprodine), 알파메타돌, 벤제티딘 (benzethidine), 벤질모르핀, 베타세틸메타돌, 베타메프로딘, 베타메타돌, 베타프로딘, 클로니타젠 (clonitazene), 코데인 메틸프로마이드, 코데인-N-옥사이드, 시프레노르핀 (cyprenorphine), 데소모르핀 (desomorphine), 텍스트로모라미드 (dextromoramide), 디암프로미드 (diampromide), 디에틸티아부텐 (diethylthiambutene), 디하이드로모르핀, 디메녹사돌 (dimenoxadol), 디메헵타놀 (dimepheptanol), 디메틸티아부텐 (dimethylthiambutene), 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논 (dipipanone), 드로테바놀 (drotebanol), 에탄올, 에틸메틸티아부텐, 에토니타젠 (etonitazene), 에토포린 (etorphine), 에톡세리딘 (etoxeridine), 푸레티딘 (furethidine), 하이드로모르피놀, 하이드록시페티딘, 케토베미돈 (ketobemidone), 레보모라미드 (levomoramide), 레보페나실모르판 (levophenacylmorphan), 메틸데소르핀 (methyldesorphine), 메틸디하이드로모르핀, 모르페리딘, 모르핀, 메틸프로미드, 모르핀 메틸설포네이트, 모르핀-N-옥사이드, 미로핀 (myrophin), 날록손 (naloxone), 날티헥손 (naltihexone), 니코코데인, 니코모르핀, 노라시메타돌 (noracymethadol), 노르레보르파놀 (norlevorphanol), 노르메타돈, 노르모르핀, 노르피파논 (norpipanone), 펜타조카인 (pentazocaine), 페나독손 (phenadoxone), 페나프로미드 (phenampromide), 페노모르판 (phenomorphan), 페노페리딘 (phenoperidine), 피리트라미드 (piritramide), 폴코딘 (pholcodine), 프로헵타조인 (proheptazoin), 프로페리딘 (properidine), 프로피란 (propiran), 라세모라미드 (racemoramide), 테바콘 (thebacon), 트리메페리딘 (trimeperidine) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 수화물이 포함된다.

[0458]

추가적인 특정 대표적 진통제에는, 예를 들어, 아세트아미노펜 (파라세타몰 (paracetamol)); 아스피린 및 상기 기재된 기타 NSAID; NR2B 안타고니스트; 브라디키닌 (bradykinin) 안타고니스트; 항-편두통제; 항경련제, 예컨대 옥скар바제핀 (oxcarbazepine) 및 카르바마제핀 (carbamazepine); 항우울제 (예컨대 TCA, SSRI, SNRI, 물질 P 안타고니스트 등); 척추 차단제; 펜타조신/날록손; 메페리딘; 레보르파놀; 부프레노르핀; 하이드로모르폰; 펜타닐; 수펜타닐; 옥시코돈; 옥시코돈/아세트아미노펜, 날부핀 및 옥시모르폰이 포함된다. 또 다른 추가적인 진통제에는 CB2-수용체 아고니스트, 예컨대 AM1241, 캡사이신 수용체 안타고니스트, 및 전압 게이트 칼슘 채널의 $\alpha 2 \delta$ 서브유닛에 결합하는 화합물, 예컨대 가바펜틴 및 프레가발린 포함된다.

- [0459] 본원에서 제공된 조정제와 조합되어 사용되는 대표적인 항-편두통제에는 CGRP 안타고니스트, 캅사이신 수용체 안타고니스트, 에르고타민 (ergotamine) 및 5-HT₁ 아고니스트 예컨대 수마트리판 (sumatripan), 나라트립탄 (naratriptan), 졸마트립탄 (zolmatriptan) 및 리자트립탄 (rizatriptan) 이 포함된다.
- [0460] 또 다른 추가적인 측면에서, 본원에서 제공된 조정제는, 예를 들어, 하나 이상의 베타(2)-아드레날린성 수용체 아고니스트 또는 류코트리엔 수용체 안타고니스트 (예를 들어, 시스테인 류코트리엔 CysLT₁ 수용체의 억제제) 와 조합되어 천식과 같은 폐 장애의 치료에 사용될 수 있다. CysLT₁ 안타고니스트에는 몬텔루카스트 (montelukast), 자피르루카스트 (zafirlukast) 및 프란루카스트 (pranlukast) 가 포함된다.
- [0461] 상기 병용 치료요법에서 P2X₇ 수용체 조정제에 대한 적합한 투약량은 일반적으로는 상기 기재된 바와 같다. 기타 통증 경감 약제의 투여 방법 및 투약량은, 예를 들어, [Physician's Desk Reference]의 제조사의 설명서에서 발견할 수 있다. 특정 구현예에서, 조정제와 하나 이상의 추가적인 통증 약제와의 병용 투여는 치료적 효과를 생성하는데 필요한 각각의 치료제의 투약량을 감소시킨다 (예를 들어, 하나 또는 둘 모두의 작용제 투약량은 상기 나열된 또는 제조사에 의해 권장된 최대 용량의 3/4 미만, 1/2 미만, 1/4 미만 또는 10% 미만일 수 있음).
- [0462] 병용 치료법에서 사용하기 위해, 상기 기재된 바와 같은 약학 조성물은 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 약제를 추가로 포함할 수 있다. 특정 상기 조성물에서, 상기 추가적인 약제는 진통제이다. 또한 본원에서는 동일한 포장 내에 하나 이상의 조정제 및 하나 이상의 추가적인 약제 (예를 들어, 진통제) 를 포함하는 포장된 약학적 제제를 제공한다. 상기 포장된 약학적 제제는 일반적으로는 하기를 포함한다: (i) 본원에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 조정제를 포함하는 약학 조성물을 보유하는 용기; (ii) 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 약제 (예컨대 통증 경감 및/또는 항-염증성 약제) 를 포함하는 약학 조성물을 보유하는 용기 및 (iii) 환자 (예컨대 통증 및/또는 염증이 압도적인 상태) 에서의 P2X₇ 수용체 조정제에 반응하는 상태의 치료 또는 예방을 위해, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용될 조성물을 표시하는 설명서 (예를 들어, 라벨 또는 포장 삽입물).
- [0463] 개별적인 측면에서, 본 발명은 본원에서 제공된 조정제 화합물에 대한 다양한 비-약학적 시험관 내 및 생체 내 용도를 제공한다. 예를 들어, 상기 화합물은 P2X₇ 수용체의 검출 및 위치측정을 위한 탐침으로서 표지 및 사용될 수 있다 (샘플 예컨대 세포 제제 또는 조직 절편, 제제 또는 이의 분획에서). 또한, 적합한 반응기 (예컨대 아릴 카르보닐, 니트로 또는 아자이드기) 를 포함하는 본원에서 제공된 조정제는 수용체 결합 부위의 광친화성 표지 연구에서 사용될 수 있다. 또한, 본원에서 제공된 조정제는 수용체 활성화에 대한 검정에서 양성 대조군으로서 또는 방사성 추적자로서 (예를 들어, 수용체 맵핑 절차에서) 사용될 수 있다. 예를 들어, 조정제 화합물은 임의의 다양한 널리 공지된 기술 (예를 들어, 본원에서 기재된 바와 같은 방사성 핵종 예컨대 삼중수소를 이용한 방사성표지) 을 사용하여 표지될 수 있고, 배양된 세포 또는 조직 샘플에서 P2X₇ 수용체의 수용체 자기방사법 (수용체 맵핑) 을 위한 탐침으로서 사용될 수 있고, 이는 본원에 참고문헌으로 포함되는 [Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York, Kuhar 저, 8.1.1 부분에서 8.1.9 부분] 에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 상기 수용체 맵핑 절차에는 또한 살아있는 대상에서 P2X₇ 수용체를 분석하는데 사용될 수 있는 방법, 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET) 이미지 또는 단일 광전자 방출 전산화 단층촬영 (SPECT) 이 포함된다.
- [0464] 하기 실시예는 설명을 위해 제공되며, 제한하기 위해 제공되는 것이 아니다. 다르게 언급되지 않는 한, 모든 시약 및 용매는 표준 상용 등급이고, 추가 정제 없이 사용된다. 정형적인 변형을 사용하여, 출발 물질을 변화시킬 수 있고, 추가적인 단계를 이용하여 본원에서 제공된 기타 화합물을 생성할 수 있다.

실시예

- [0465] 본원에 제공된 질량 분광분석 데이터는 양이온 방식으로 수득한, 전기방사 MS (Electrospray MS) 이다. 달리 명시되지 않는 한, 상기 데이터는 Waters 600 펌프 (Waters Corp.), Waters 996 광다이오드 배열 검출기 (Waters Corp.), 및 Gilson 215 오토샘플러 (Gilson, Inc.; Middleton, WI) 가 장착된, Micromass Time-of-Flight LCT (Waters Corp.; Milford, MA) 를 사용하여 수득하였다. OpenLynx Global Server™, OpenLynx™ 및 AutoLynx™ 프로세싱을 갖는 MassLynx™ (Waters Corp.) 4.0 버전 소프트웨어를 데이터 수집 및 분석을 위해 사용하였다. MS 조건은 하기와 같았다: 모세관 전압 = 3.5 kV; 콘(cone) 전압 = 30 V, 탈용매화 온도

및 소스(source) 온도 = 각각, 350 °C 및 120 °C; 질량 범위 = 181~750, 스캔 시간 0.22 초 및 스캔간 지연시간 0.05 초.

[0466] 1 μ L 부피의 샘플을 50 $\times$ 4.6 mm Chromolith SpeedROD RP-18e 컬럼 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 상에 주입하고, 6 ml/분의 유속으로 2-상 선형 구배를 사용하여 용리하였다. 샘플을 220~340 nm UV 범위에 걸쳐 총 흡광계수를 사용하여 검출하였다. 용리 조건은 하기와 같았다: 이동상 A - 95% 물, 0.05% TFA 가 포함된 5% MeOH; 이동상 B - 5% 물, 0.025% TFA 가 포함된 95% MeOH. 하기 구배를 사용하였다: 0~0.5 분 10~100%B, 1.2 분까지 100%B 로 유지, 1.21 분에서 10%B 로 되돌림. 주입 주기는 2.15 분으로 주입하였다.

[0467] 나타낸 바와 같이, 체류 시간 (R_T)은 분으로 제시하였다.

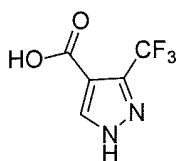
[0468] 실시예 1

[0469] 대표 5-원 헤테로시클릭 아마이드 및 관련 화합물의 제조

[0470] 이 실시예는 대표적인 5-원 헤테로시클릭 아마이드 및 관련 화합물의 제조뿐 아니라 이러한 화합물의 제조에 유용한 특정 중간체를 예시한다. 질량분광학 분석 데이터는 앞서 기술된 바와 같이 취득되었다. 화합물에 대해 제공된 질량분광학 데이터 다음의 " $*IC_{50}$ " 은 실시예 4A 에 기술된 바와 같이 측정된 IC_{50} 이 2 μ M 이하임을 나타낸다 (즉, 80 μ M 의 (2'(3')-O-(4-벤조일-벤조일)아데노신 5'-트리포세페이트에 노출된 세포의 형광 반응의 50% 감소를 제공하는데 필요한 화합물의 농도가 2 μ M 이하임).

[0471] A. N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 1)

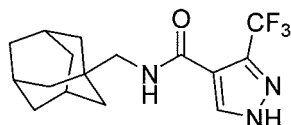
[0472] 단계 1. 트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산



[0473]

[0474] NaOH (3 mL, 10 N) 를 MeOH (25 mL) 중 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (5.0 g, 24 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 40 °C 로 3 시간 동안 가열했다. 용매를 제거하여 건조시켰다. H₂O 를 첨가했다. 2N HCl 을 이용해 용액을 pH = 6 으로 산성화시켜, 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로서 수득했다.

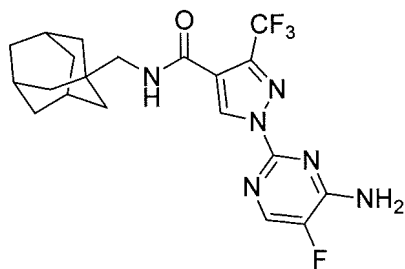
[0475] 단계 2. 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



[0476]

[0477] BOP (2.6 g, 5.8 mmol) 를 DMF (25 mL) 중 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (1.0 g, 5.55 mmol), 아다만탄-1-일-메틸아민 (959 mg, 5.8 mmol), HOBt (200 mg, 1.4 mmol) 및 DIEA (1.1 mL, 6.5 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 14 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (450 mL) 에 붓고, 여과하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

[0478] 단계 3. 1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



[0479]

[0480]

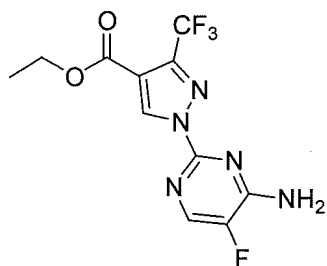
NMP (1.0 mL) 중 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드 (100 mg, 0.306 mmol), 2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일아민 (52 mg, 0.35 mmol) 및 Cs_2CO_3 (130 mg, 0.4 mmol) 의 용액을 마이크로파 반응기 내에서 150 °C 에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 H_2O 에 부었다. 미정제 생성물을 여과해내고, DCM 중 10% MeOH 에 용해시키고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 표제 화합물을 PTLC 에 의해 정제했다 (DCM 중 5% MeOH 로 용리). ^1H NMR (CD_3OD): 8.96 (s, 1H), 8.11(s, 1H), 3.0 (s, 2H), 1.98 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 6H), 1.58 (s, 6H). MS (M+1) = 439.29; R_T = 1.34 분. *IC₅₀.

[0481]

B. 1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-((1-(피리딘-3-일)시클로헥실)메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 2)

[0482]

단계 1. 에틸 1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트



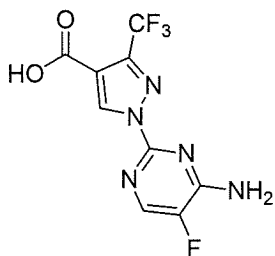
[0483]

[0484]

NMP (1.0 mL) 중 에틸 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (150 mg, 0.72 mmol), 2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일아민 (102 mg, 0.79 mmol) 및 Cs_2CO_3 (325 mg, 1 mmol) 의 용액을 마이크로파 반응기 내에서 150 °C 에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 H_2O 에 부었다. 미정제 생성물을 여과해내고, DCM 중 10% MeOH 중에 용해시키고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 표제 화합물을 PTLC 에 의해 정제하였다 (DCM 중 5% MeOH 로 용리).

[0485]

단계 2. 1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산



[0486]

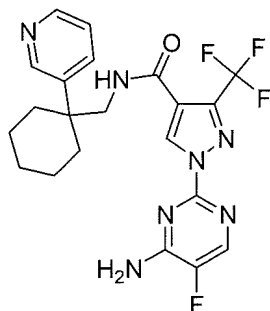
[0487]

MeOH 중 에틸 1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (269 mg, 0.84 mmol) 및 NaOH (2 mL, 10N) 의 용액을 45 °C 로 2 시간 동안 가열했다. 용매를 제거하여 건조시켰다. H_2O 를 첨가했다. 2N HCl 을 이용해 용액을 pH = 5 로 산성화시켜, 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로서 수득했다.

[0488]

단계 3. 1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-((1-(피리딘-3-일)시클로헥실)메틸)-3-(트리플루오로메틸)-

1H-피라졸-4-카르복사미드



[0489]

[0490]

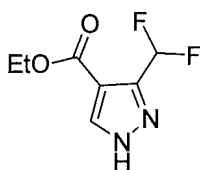
BOP (18 mg, 0.04 mmol) 을 DMF (0.2 mL) 중 1-(4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (10 mg, 0.03 mmol), (1-피리딘-3-일-시클로헥실)-메틸아민 (8 mg, 0.04 mmol), HOBt (2 mg, 0.01 mmol) 및 DIEA (1.7 μ L, 0.1 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 4 시간 동안 교반했다. H₂O 를 첨가했다. 혼합물을 DCM 중 5% MeOH 로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 PTLC 에 의해 정제하여 (DCM 중 5% MeOH 로 용리), 표제 화합물을 수득했다. ¹H NMR (CD₃OD): 8.81 (s, 1H), 8.59(b, 1H), 8.38 (b, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.43 (b, 1H), 2.31-2.28 (b, 2H), 1.76-1.55 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 6H). MS (M+1) = 464.27; R_T = 1.11 분. *IC₅₀.

[0491]

C. 3-(디플루오로메틸)-1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드 (화합물 3)

[0492]

단계 1. 에틸 3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트



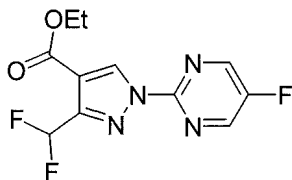
[0493]

[0494]

에틸 4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트 (4.65 g, 0.028 몰), 아세트산 무수물 (8.0 g, 0.078 몰) 및 트리에틸오르토포스페이트 (7.3 g, 0.049 몰) 의 혼합물을 110 °C 에서 4 시간 동안 가열했다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜, (Z)-에틸 2-(에톡시메틸렌)-4,4-디플루오로-3-옥소부타노에이트를 황색 오일로서 수득했다. 오일을 EtOH (25 mL) 중에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시켰다. 이 냉각된 교반되는 혼합물에 무수 히드라진 (0.7 mL, 0.022 몰) 을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 하룻밤 동안 서서히 가온했다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 생성물을, 1~2 % MeOH / CH₂Cl₂ 를 이용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득했다.

[0495]

단계 2. 에틸 3-(디플루오로메틸)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트

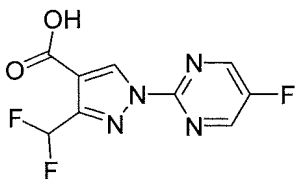


[0496]

[0497]

NMP (2.0 mL) 중 에틸 3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 (190 mg, 1.0 mmol), 2-클로로-5-플루오로-피리미딘 (132 mg, 1.0 mmol) 및 K₂CO₃ (276 mg, 2.0 mmol) 의 용액을 마이크로파 반응기 내에서 150 °C 에서 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 H₂O 에 붓고, EtOAc (3 x 25 mL) 로 추출하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 15-25 % EtOAc / 헥산을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 미정제 생성물을 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

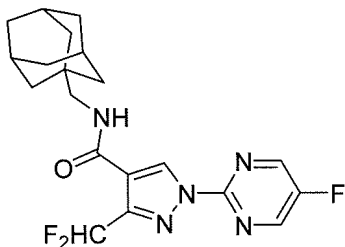
[0498] 단계 3. 3-(디플루오로메틸)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실산



[0499]

[0500] 에틸 3-(디플루오로메틸)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (50 mg) 및 요오도트리메틸 실란 (1.0 mL) 의 혼합물을 90 °C 에서 4 시간 동안 가열했다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 얼음으로 찬징시키고, 수성 용액이 무색이 될 때까지 나트륨 메타비설파이트를 첨가했다. 이후, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 건조된 추출물을 여과하고, 진공 하에 농축하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

[0501] 단계 4. 3-(디플루오로메틸)-1-(5-플루오로-피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



[0502]

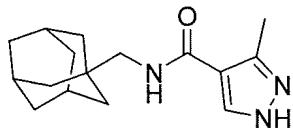
[0503] BOP (98 mg, 0.22 mmol) 을 DMF (1.0 mL) 중 3-(디플루오로메틸)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실산 (38 mg, 0.147 mmol), 아다만탄-1-일-메틸아민 (24 mg, 0.147 mmol) 및 DIEA (0.052 mL) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 20 시간 동안 교반했다. 혼합물을 얼음물 (5 mL) 에 붓고, EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 30 % EtOAc / 헥산을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토

그래피에 의해 미정제 생성물을 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (DMSO-D₆):

9.45 (s, 1H), 9.05(s, 2H), 8.35 (m, 1H), 7.29-7.36 (t, 1H), 2.93 (d, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.47-1.65 (m, 12H). MS (M+1) = 406.28; R_T = 1.34 분. *IC₅₀.

[0504] D. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-[5-메틸-4-(모르폴린-4-일카르보닐)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 4)

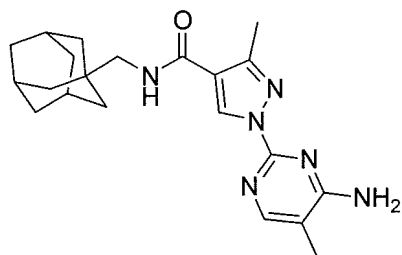
[0505] 단계 1. 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



[0506]

[0507] BOP (3.53 g, 8 mmol) 을 DCM (25 mL) 중 아다만탄-1-일-메틸아민 (1.32 g, 8 mmol), 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (1 g, 7 mmol) 및 DIEA (2.6 g, 20 mmol) 의 용액에 첨가했다. 용액을 하룻밤 동안 교반하고, 증발 시키자, EtOAc 및 포화 탄산수소나트륨 수용액의 사이가 분획되었다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 DCM 으로 가루화 (trituration) 하고, 기건 (air-dried) 시켜, 표제 화합물을 수득했다.

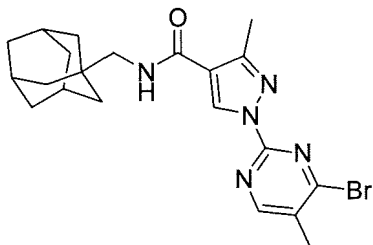
[0508] 단계 2. 1-(4-아미노-5-메틸-피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



[0509]

[0510] DMSO (10 mL) 중 3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드 (1.6 g, 5.85 mmol), 4-아미노-2-클로로-5-메틸피리미딘 (924 mg, 6.4 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (1.6 g, 11.7 mmol) 의 혼합물을 165 °C 에서 14 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물 사이를 분획시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 추가적 EtOAc 로 2 회 추출했다. 추출물을 배합하고, 건조 및 증발시켰다. DCM 중 7% MeOH 및 1% TEA 의 혼합물로 용리시키며 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득했다.

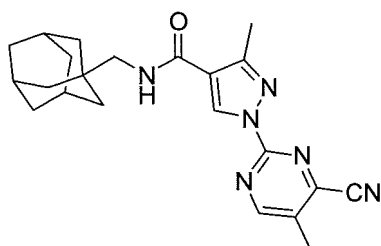
[0511] 단계 3. 1-(4-브로모-5-메틸-피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



[0512]

[0513] ACN 중 *tert*-부틸 니트라이트 (182 mg, 1.75 mmol) 및 구리(II)브로마이드 (388 mg, 1.75 mmol) 의 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 1-(4-아미노-5-메틸-피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드 (336 mg, 0.875 mmol) 을 분할 첨가했다. 추가적 2 시간 동안 가열한 후, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc 및 10% 수산화 암모늄 수용액 사이를 분획시켰다. 수성층을 추가적 EtOAc 로 2 회 추출했다. 추출물을 배합하고, 건조 및 증발시켰다. DCM 중 5% MeOH 및 1% TEA 의 혼합물로 용리시키며, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득했다.

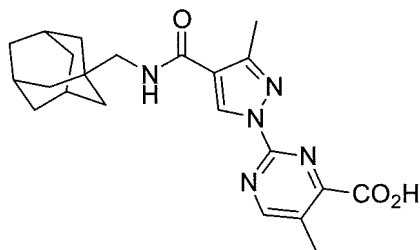
[0514] 단계 4. 1-(4-시아노-5-메틸-피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



[0515]

[0516] DMF (12 mL) 중 1-(4-브로모-5-메틸-피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드 (1.05 g, 2.4 mmol), 아연 시아나이드 (328 mg, 2.8 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (240 mg) 의 용액을 90 °C 에서 12 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 염수를 첨가했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기층을 분리시키고, 염수로 세정하고, 건조 및 증발시켰다. DCM 중 5% MeOH 및 1% TEA 의 혼합물로 용리시키며, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득했다. MS (M+1) = 391.27; R_T = 1.34 분. *IC₅₀.

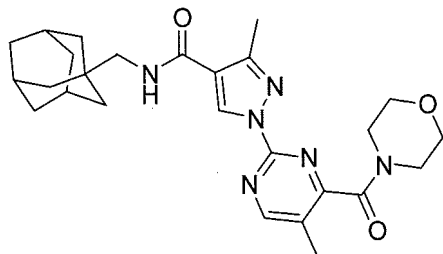
[0517] 단계 5. 2-{4-[(아다만탄-1-일메틸)-카르바모일]-3-메틸-피라졸-1-일}-5-메틸-피리미딘-4-카르복실산



[0518]

[0519] 진한 염산 (1 mL) 중 1-(4-시아노-5-메틸-피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드 (150 mg, 0.38 mmol) 의 용액을 80 °C 에서 하룻밤 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (3 mL) 을 첨가하고, 고체 표제 화합물을 여과에 의해 수득하고, 기건시켰다.

[0520] 단계 6. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-[5-메틸-4-(모르폴린-4-일카르보닐) 피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복사미드

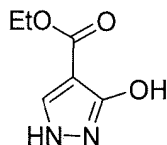


[0521]

[0522] BOP (88 mg, 8 mmol) 을 DCM (3 mL) 중 2-{4-[(아다만탄-1-일메틸)-카르바모일]-3-메틸-피라졸-1-일}-5-메틸-피리미딘-4-카르복실산 (41 mg, 0.1 mmol), 모르폴린 (13 mg, 0.15 mmol) 및 DIEA (39 mg, 0.3 mmol) 의 용액에 첨가했다. 용액을 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, EtOAc 및 탄산수소나트륨 포화 수용액 사이를 분획시켰다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조 및 증발시켰다. DCM 중 5% MeOH 및 1% TEA 의 혼합물로 용리시키며, PTLC 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득했다. ¹H NMR (CDCl₃): 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.29 (t, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.73 (m, 12H). MS (M+1) = 479.37; R_T = 1.30 분. *IC₅₀.

[0523] E. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메톡시-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 5)

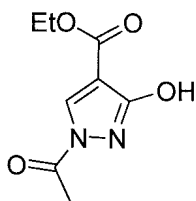
[0524] 단계 1. 에틸 3-하이드록시-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0525]

[0526] 200 mL 의 EtOH 중 디에틸 (에톡시메틸렌)말로네이트 (20 g, 92.5 mmol) 의 용액을 히드라진 (2.9 mL, 92.5 mmol) 의 적가에 의해 처리했다. 10 분 후, 100 mL 의 1 N NaOH 를 첨가하고 (약간의 발열), 반응 혼합물을 추가의 30 분 동안 교반했다. EtOH 를 진공에서 제거하고, 수성 용액을 조금 더의 물로 희석시키고, EtOAc 로 추출했다. 수성상을 0 °C 로 냉각시키고, 진한 HCl 를 이용해 pH=5 로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수거하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로서 수득했다.

[0527] 단계 2. 에틸 1-아세틸-3-하이드록시-1H-피라졸-4-카르복실레이트

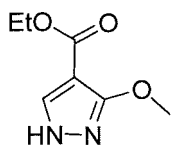


[0528]

[0529] 아세트산 무수물 (1.2 mL, 12.8 mmol) 을 30 mL 의 아세트산 중 에틸 3-하이드록시-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (2.0 g, 12.8 mmol) 의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔존 고체를 물로 세정하고, 진공 여과에 의해 수거하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (1H, s), 8.27 (1H, bs), 4.38 (2H, q), 2.64 (3H, s), 1.38 (3H, t).

[0530]

단계 3. 에틸 3-메톡시-1H-피라졸-4-카르복실레이트

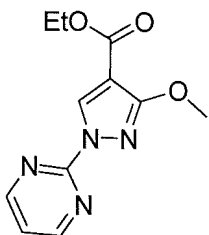


[0531]

[0532] 45 mL 의 DMF 중 에틸 1-아세틸-3-하이드록시-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (2.1 g, 10.6 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (1.5 g, 10.6 mmol) 의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 이후, 25 mL 의 DMF 중 디메틸 설페이트 (1.0 mL, 10.6 mmol) 를 10 분에 걸쳐 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 70 °C 로 4 시간 동안 가열했다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시키고, CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) 로 추출했다. 배합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 황색/갈색 오일을 수득했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (50% EtOAc/헥산으로부터 80% EtOAc/헥산으로의 구배), 표제 화합물을 투명한, 점성 오일로서 수득했고, 이를 정치시키자 서서히 고체화되었다.

[0533]

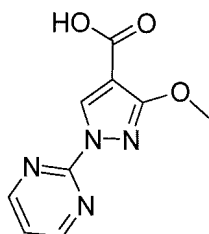
단계 4. 에틸 3-메톡시-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트



[0534]

[0535] 나트륨 하이드라이드 (광유 중 60%, 528 mg, 13.2 mmol) 을 40 mL 의 THF 중 에틸 3-메톡시-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.5 g, 8.81 mmol) 의 용액에 실온에서 분할 첨가했다. H_2 (g) 의 발생이 관찰되었다. 약 5~10 분 후, 2-클로로피리미딘 (1.0 g, 8.81 mmol) 을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 환류에서 15 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응을 10 mL 의 포화 NH_4Cl 및 10 mL 의 물로 킨칭시키고, CH_2Cl_2 (2 x 40 mL) 로 추출했다. 배합된 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 갈색 고체를 수득했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (50% EtOAc/헥산으로부터 EtOAc 으로 구배), 표제 화합물을 플러피(fluffy) 한 백색 고체로서 수득했다.

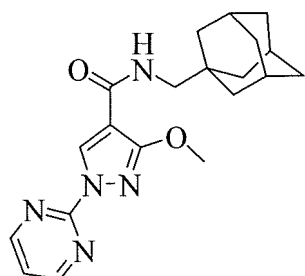
[0536] 단계 5. 3-메톡시-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산



[0537]

[0538] 1 N 수산화 나트륨 수용액 (10 mL) 을 30 mL 의 EtOH 중 에틸 3-메톡시-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (1.1 mg, 4.43 mmol) 의 슬러리에 첨가했다. 반응 혼합물이 균질해졌고, 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 물 (2~3 mL) 을 첨가하고, 용액을 0 °C 로 냉각시키고, 진한 HCl 을 이용해 pH=2~3 로 산성화시켰다. EtOH 의 대부분을 진공에서 제거하고, 생성된 혼합물을 여과했다. 수거된 고체를 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

[0539] 단계 6. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메톡시-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드

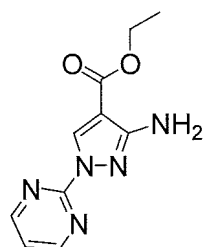


[0540]

[0541] 1.0 mL 의 DMF 중 3-메톡시-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (40 mg, 0.18 mmol) 의 혼합물에 DIEA (0.063 mL, 0.36 mmol), 1-아다만탄-1-일메탄-아민 (30 mg, 0.18 mmol) 및 BOP (97 mg, 0.22 mmol) 를 순차적으로 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (5 mL) 로 추출했다. EtOAc 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 갈색 고체로서 수득했다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (80% EtOAc/Hex 로부터 EtOAc 으로의 구배), 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (1H, s), 8.74 (2H, d, *J* 4.8), 7.19 (1H, t, *J* 4.8), 6.88 (1H, bs), 4.24 (3H, s), 3.12 (2H, d, *J* 6.4), 2.00 (3H, bs), 1.60 (12H, m). MS (M+1) = 368.07; R_T = 1.65 분. *IC₅₀.

[0542] F. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-아미노-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 6)

[0543] 단계 1. 에틸 3-아미노-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트

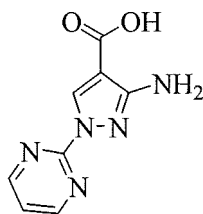


[0544]

[0545] 칼륨 *tert*-부톡사이드 (2.4 g, 21.23 mmol) 을 50 mL 의 무수 디옥산 중 에틸 3-아미노-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (3.0 g, 19.3 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (2.2 g, 19.3 mmol) 의 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 100 °C 로 가열하고, 2 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했고, 잔류물은 EtOAc 및 물 (각 50 mL) 사이에서 분획되었다. 수성층을 2 회 더 EtOAc (각 40 mL) 로 추출하고, 배합된 유기 추출물을 건조시

키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 황색/갈색 오일성 고체를 수득했다. 이러한 미정제 생성물을 EtOAc 로 가루화하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

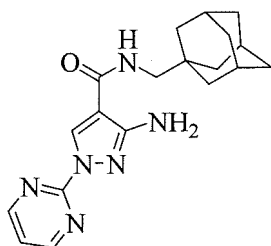
[0546] 단계 2. 3-아미노-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산



[0547]

[0548] 1 N 수산화 나트륨 수용액 (3.0 mL) 을 6.0 mL 의 EtOH 중 에틸 3-아미노-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (500 mg, 2.14 mmol) 의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 50 °C 로 16 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출했다. 수성층을 0 °C 로 냉각시킨 후, 진한 HCl 를 이용해 pH=2 로 산성화시켰다. 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수거하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로서 수득했다.

[0549] 단계 3. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-아미노-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드

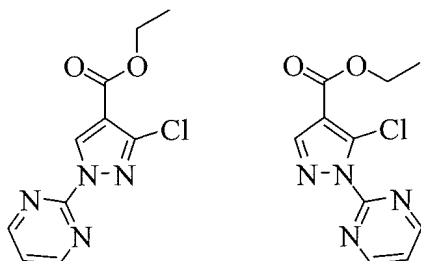


[0550]

[0551] 1.0 mL 의 DMF 중 3-아미노-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (50 mg, 0.24 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.08 mL, 0.48 mmol), 1-아다만탄-1-일메탄-아민 (40 mg, 0.24 mmol) 및 BOP (128 mg, 0.29 mmol) 를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 여과했다. 고체를 물로 잘 세정하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (1H, s), 8.75 (2H, s), 8.07 (1H, s), 7.33 (1H, s), 5.85 (2H, s), 2.90 (2H, d, J 5.2), 1.91 (3H, s), 1.61 (6H, m), 1.46 (6H, s). MS ($M+1$) = 353.23; R_f = 1.31 분. *IC₅₀.

[0552] G. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 7)

[0553] 단계 1. 에틸 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 에틸 5-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트



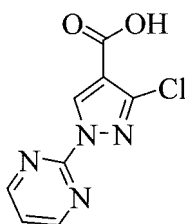
[0554]

[0555] 5.0 mL 의 물 중 나트륨 니트라이트 (1.0 g, 15.1 mmol) 의 용액을 18 mL 의 진한 HCl 중 에틸 3-아미노-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (2.7 g, 11.6 mmol) 의 용액에 -5 °C 에서 교반하면서 적가했다.

0 °C 에서 1 시간 후, 반응 혼합물을 18 mL 의 CHCl_3 중 구리 (I) 클로라이드 (1.8 g, 18.6 mmol) 의 현탁액에 실온에서 적가했다. 실온에서 1 시간 후, 물 (40 mL) 및 CHCl_3 (40 mL) 를 첨가했고, 층들을 분리시켰다.

유기층을 1 회 더 물 (40 mL) 로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 녹색이 도는 /황색 고체를 수득했다. 이 미정제 고체의 TLC 분석 (70% EtOAc/ CH_2Cl_2) 은 2 가지 생성물을 나타냈고, 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하여 (10% EtOAc/ CH_2Cl_2), 에틸 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 ($R_f \approx 0.7$) 를 백색 고체로서 수득했다. 더 적은 양의, 더욱 극성인 화합물 에틸 5-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 ($R_f \approx 0.5$) 를 또한 백색 고체로서 분리시켰다.

[0556] 단계 2. 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산

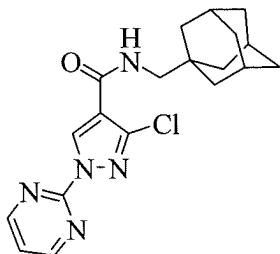


[0557]

[0558] 1 N 수산화 나트륨 수용액 (5.0 mL) 을 10.0 mL 의 EtOH 중 에틸 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (850 mg, 3.36 mmol) 의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다.

EtOH 의 대부분을 진공에서 제거하고, 수성 용액을 물로 희석시키고, EtOAc (3 x) 로 추출하고, 0 °C 로 냉각시키고, 진한 HCl 을 이용해 pH=2~3 로 산성화시켰다. 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수거하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

[0559] 단계 3. N-(아다만탄-1-일메틸)-3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드

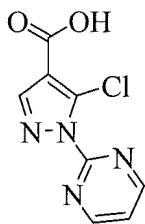


[0560]

[0561] 1.0 mL 의 DMF 중 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (50 mg, 0.22 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.08 mL, 0.44 mmol), 1-아다만탄-1-일메탄-아민 (36 mg, 0.22 mmol) 및 BOP (115 mg, 0.26 mmol) 을 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (5 mL) 로 추출했다. CH_2Cl_2 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (30% EtOAc/헥산으로부터 60% EtOAc/헥산으로의 구배), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.31 (1H, s), 8.91 (2H, d, J 4.8), 8.18 (1H, bs), 7.56 (1H, t, J 4.8), 2.92 (2H, d, J 5.6), 1.92 (3H, s), 1.60 (6H, m), 1.47 (6H, s). MS ($M+1$) = 372.18; R_T = 1.35 분. *IC₅₀.

[0562] H. N-(아다만탄-1-일메틸)-5-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 8)

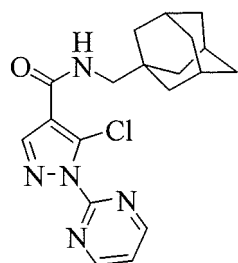
[0563] 단계 1. 5-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산



[0564]

[0565] 1 N 수산화 나트륨 수용액 (2.0 mL) 을 5.0 mL 의 EtOH 중 에틸 5-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (250 mg, 1.11 mmol) 의 현탁액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 용액을 EtOAc 로 세정했다. 수성층을 0 °C 로 냉각시키고, 진한 HCl 을 이용해 pH=2~3 으로 산성화시켰다. 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수거하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

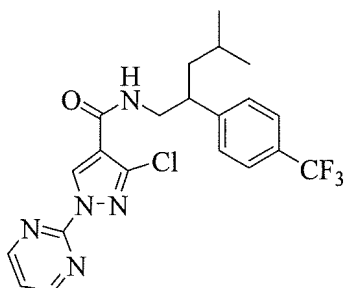
[0566] 단계 2. N-(아다만탄-1-일메틸)-5-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드



[0567]

[0568] 1.0 mL 의 DMF 중 5-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (50 mg, 0.22 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.08 mL, 0.44 mmol), 1-아다만탄-1-일메탄-아민 (36 mg, 0.22 mmol) 및 BOP (115 mg, 0.26 mmol) 을 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (5 mL) 로 추출했다. EtOAc 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켜, 적색이 도는/갈색 오일을 수득했다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (90% EtOAc/헥산으로부터 EtOAc 으로의 구배), 표제 화합물을 밝은 적색이 도는/갈색 고체를 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (2H, d, *J* 4.8), 8.28 (1H, s), 7.41 (1H, t, *J* 4.8), 6.47 (1H, bs), 3.18 (2H, d, *J* 6), 2.01 (3H, s), 1.69 (6H, m), 1.58 (6H, s). MS (M+1) = 372.19; R_T = 1.31 분. *IC₅₀.

[0569] I. 3-클로로-N-(4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸)-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 9)



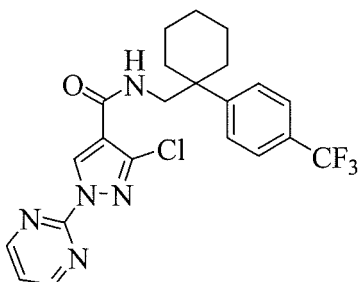
[0570]

[0571] 1.0 mL 의 DMF 중 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (50 mg, 0.22 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.08 mL, 0.44 mmol), 4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜탄-1-아민 (54 mg, 0.22 mmol) 및 BOP (115 mg, 0.26 mmol) 을 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ (5 mL) 로 추출했다. CH₂Cl₂ 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서

증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (20% EtOAc/Hex 로부터 60% EtOAc/Hex 으로의 구배), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (1H, s), 8.89 (2H, d, J 4.8), 8.33 (1H, bs), 7.64 (2H, d, J 8), 7.55 (1H, t, J 4.8), 7.46 (2H, d, J 7.6), 3.44 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.07 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.26 (1H, m), 0.81 (6H, d, J 6.4). MS (M+1) = 452.14; R_T = 1.36 분. *IC₅₀.

[0572]

J. 3-클로로-1-피리미딘-2-일-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 10)



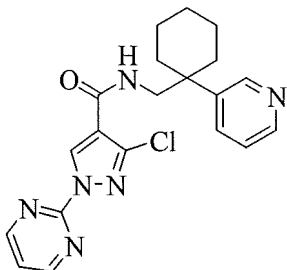
[0573]

[0574]

1.0 mL 의 DMF 중 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (50 mg, 0.22 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.08 mL, 0.44 mmol), 1-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메탄아민 (57 mg, 0.22 mmol) 및 BOP (115 mg, 0.26 mmol) 를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 여과했다. 고체를 물로 잘 세정하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (1H, s), 8.78 (2H, d, J 4.8), 7.65 (2H, d, J 8.4), 7.55 (2H, d, J 8.4), 7.31 (1H, t, J 4.8), 6.27 (1H, bs), 3.63 (2H, d, J 6), 2.17 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.42 (4H, m). MS (M+1) = 464.14; R_T = 1.37 분. *IC₅₀.

[0575]

K. 3-클로로-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 11)



[0576]

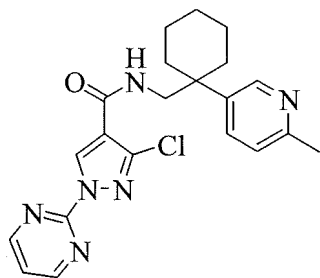
[0577]

1.0 mL 의 DMF 중 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (75 mg, 0.33 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol), 1-(1-피리딘-3-일시클로헥실)-메탄아민 (63 mg, 0.33 mmol) 및 BOP (177 mg, 0.40 mmol) 를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (5 mL) 로 추출했다. EtOAc 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 제조용 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5% MeOH/CH₂Cl₂), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (1H, s), 8.90 (2H, d, J 4.8), 8.58 (1H, s), 8.37 (1H, d, J 3.6), 8.05 (1H, s), 7.76 (1H, d, J 8.4), 7.56 (1H, t, J 4.8), 7.31 (1H, m), 2.16 (2H, m), 1.60 (4H, m), 1.43 (1H, m), 1.21 (5H, m). MS (M+1) = 397.16; R_T = 1.07 분. *IC₅₀.

[0578]

L. 3-클로로-N-([1-(6-메틸피리딘-3-일)시클로헥실]메틸)-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 12)



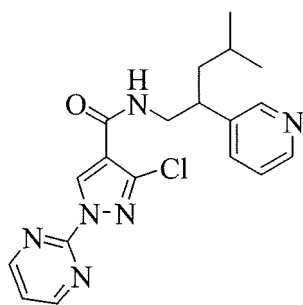
[0579]

[0580]

1.0 mL 의 DMF 중 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (75 mg, 0.33 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol), 1-[1-(6-메틸피리딘-3-일)-시클로헥실]메탄아민 (67 mg, 0.33 mmol) 및 BOP (177 mg, 0.40 mmol) 를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (5 mL) 로 추출했다. EtOAc 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 제조용 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2% MeOH/CH₂Cl₂), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (1H, s), 8.90 (2H, d, *J* 4), 8.43 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.64 (1H, d, *J* 8), 7.56 (1H, s), 7.18 (1H, d, *J* 7.6), 2.41 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.56 (5H, m), 1.22 (5H, m). MS (M+1) = 411.18; R_T = 1.08 분. *IC₅₀.

[0581]

M. 3-클로로-N-(4-메틸-2-피리딘-3-일펜틸)-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드 (화합물 13)



[0582]

[0583]

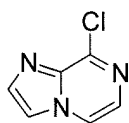
1.0 mL 의 DMF 중 3-클로로-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복실산 (75 mg, 0.33 mmol) 의 혼합물에 순차적으로 DIEA (0.11 mL, 0.66 mmol), 4-메틸-2-피리딘-3-일-펜탄-1-아민 (59 mg, 0.33 mmol) 및 BOP (177 mg, 0.40 mmol) 를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 물 (3 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (5 mL) 로 추출했다. EtOAc 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 제조용 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2% MeOH/CH₂Cl₂), 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (1H, s), 8.89 (2H, d, *J* 4.8), 8.39 (3H, m), 7.67 (1H, d, *J* 7.6), 7.55 (1H, t, *J* 4.4), 7.32 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.99 (1H, bs), 1.58 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.25 (1H, m), 0.81 (6H, d, *J* 6). MS (M+1) = 385.09; R_T = 1.25 분.

[0584]

N. 1-이미다조[1,2-A]피라진-8-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드 (화합물 14)

[0585]

단계 1. 8-클로로-이미다조[1,2-a]피라진



[0586]

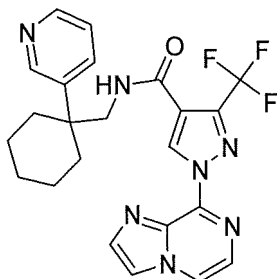
[0587]

HBr (H₂O 중 48%) 을 MeOH 및 H₂O (5 mL 및 10 mL) 중 2-아미노-3-클로로피라진 (1.2 g, 9.26 mmol) 및 BrCH₂CH(OEt)₂ (1.6 mL, 10 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 24 시간 동안 실온에서

교반하고, 이후, 40 °C 로 48 시간 동안 가열했다. 포화 Na_2CO_3 을 이용해 pH 를 7 로 조정했다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출했다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CH_2Cl_2 중 4%MeOH), 표제 화합물을 백색을 띠는 고체로서 수득했다.

[0588]

단계 2. 1-이미다조[1,2-a]피라진-8-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드



[0589]

[0590]

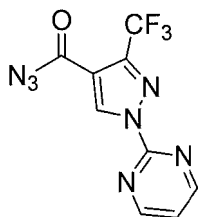
Cs_2CO_3 을 NMP 중 8-클로로-이미다조[1,2-a]피라진 (23 mg, 0.15 mmol) 및 3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드 (40 mg, 0.11 mmol) 의 용액에 첨가했다. 혼합물을 마이크로 반응기 내에서 160 °C 에서 3 시간 동안 가열했다. 혼합물을 H_2O 에 부었다. 미정제 생성물을 여과해내고, CH_2Cl_2 중 10% MeOH 에 용해시키고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 미정제 물질을 PTLC 에 의해 정제하여 (DCM 중 4%MeOH 로 용리), 표제 화합물을 수득했다. ^1H NMR (CD_3OD): 9.6 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.39-8.28 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.79-1.28 (m, 8H). MS (M+1) = 470.11; R_f = 1.09 분. *IC₅₀.

[0591]

0. 1-이미다조[1,2-A]피라진-8-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드 (화합물 15)

[0592]

단계 1. 1-피리미딘-2-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르보닐 아자이드



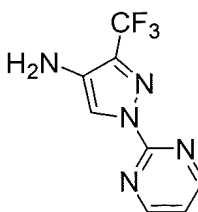
[0593]

[0594]

ClCOOMe (0.19 mL, 2.4 mmol) 을 아세톤 중 산 (545 mg, 2.1 mmol) 의 용액에 -10 °C 에서 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. H_2O 중 NaN_3 의 용액을 혼합물에 첨가하고, 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하여 건조시켰다. H_2O 를 첨가하고, 고체를 여과해내고, H_2O 로 세정한 후, 건조시켜, 미정제 생성물을 수득하고, 이를 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[0595]

단계 2. 1-피리미딘-2-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일아민



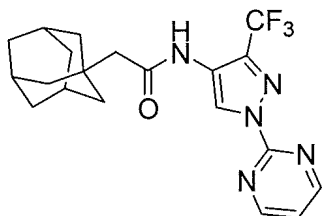
[0596]

[0597]

톨루엔 (5 mL) 중 1-피리미딘-2-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-카르보닐 아자이드 (564 mg, 1.99 mmol) 의 용액을 100 °C 로 1 시간 동안 가열했다. 진한 HCl 을 첨가하고, 110 °C 로 3 시간 동안 가열했다.

혼합물을 실온으로 냉각시켰다. TEA (1.2 mL) 및 CH₂Cl₂ (10 mL) 을 혼합물에 첨가했다. 유기상을 염수로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 물질을 PTLC 에 의해 정제하여 (CH₂Cl₂ 중 2% MeOH 로 용리), 표제 화합물을 수득했다.

[0598] 단계 3. 2-아다만탄-1-일-N-(1-피리미딘-2-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-아세트아미드

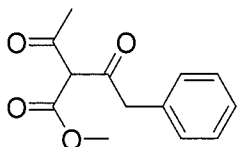


[0599]

[0600] BOP (35 mg, 0.08 mmol) 을 DMF (0.5 mL) 중 1-피리미딘-2-일-3-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일아민 (15 mg, 0.065 mmol), HOBt (5 mg), 1-아다만탄아세트산 (16 mg, 0.08 mmol) 및 DIEA (17 μ L, 0.1 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 6 시간 동안 교반했다. H₂O 를 혼합물에 첨가하고, EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출했다. 유기상을 건조시켰다. CH₂Cl₂ 중 4%MeOH 를 이용하여 PTLC 에 의해 미정제 물질을 정제하여, 표제 화합물을 수득했다. ¹H NMR (CDCl₃): 9.38 (s, 1H), 8.6-8.1 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 12H). MS (M+1) = 406.11; R_T = 1.4 분. *IC₅₀.

[0601] P. 5-벤질-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드 (화합물 16)

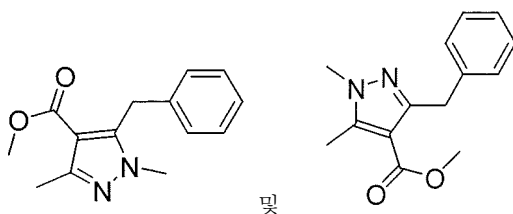
[0602] 단계 1. 2-아세틸-3-옥소-4-페닐-부티르산 메틸 에스테르



[0603]

[0604] H₂O 중 NaOH (10 N, 4.4 mL, 44 mmol) 을 THF 중 MeCOCH₂COOMe (5 g, 43.1 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. PhCH₂COC1 을 혼합물에 적가하고, 혼합물을 14 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL) 로 추출했다. 유기상을 건조시켰다. 헥산 중 3~5% EtOAc 를 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하여, 표제 화합물을 수득했다.

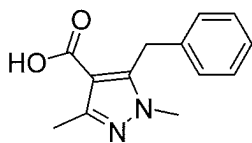
[0605] 단계 2. 5-벤질-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 및 3-벤질-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸 에스테르



[0606]

[0607] MeNHNH₂ (0.42 mL, 7.9 mmol) 을 toEtOH (15 mL) 중 2-아세틸-3-옥소-4-페닐-부티르산 메틸 에스테르 (1.84 g, 7.85 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 14 시간 동안 실온에서 교반했다. 용매를 제거하고, 헥산 중 10~25% EtOAc 를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 미정제 물질을 정제하여, 5-벤질-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (덜 극성임) 및 3-벤질-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (더 극성임) 를 수득했다.

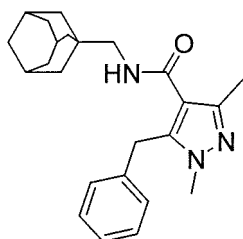
[0608] 단계 3. 5-벤질-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산



[0609]

[0610] NaOH (10 N, 7 mL) 를 MeOH (10 mL) 중 5-벤질-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (680 mg, 2.78 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 50 °C 로 4 시간 동안 가열했다. 용매를 제거하여 건조시켰다. H₂O 를 첨가하고, 수성 HCl 을 이용해 pH 를 5 로 조정했다. 고체를 여과하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0611] 단계 4. 5-벤질-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 (아다만탄-1-일메틸)-아미드



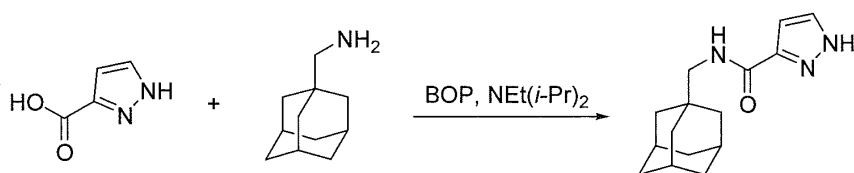
[0612]

[0613] BOP (44 mg, 0.1 mmol) 을 DMF (0.5 mL) 중 5-벤질-1,3-디메틸-1H 피라졸-4-카르복실산 (20 mg, 0.087 mmol), 아다만탄-1-일-메틸아민 (15 mg, 0.09 mmol), HOBt (5 mg) 및 DIEA (17 μL, 0.1 mmol) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 14 시간 동안 교반했다. H₂O 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출했다.

유기상을 건조시켰다. 헥산 중 20% EtOAc 를 이용하여 PTLC 에 의해 표제 화합물을 수득했다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.29-7.21 (m, 3H), 7.12-7.11 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.94 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 12H). MS (M+1) = 378.22; R_T = 1.67 분. *IC₅₀.

[0614] Q. N-(아다만탄-1-일메틸)-1-벤질-1H-피라졸-5-카르복사미드 및 N-(아다만탄-1-일메틸)-1-벤질-1H-피라졸-3-카르복사미드 (화합물 17 및 18)

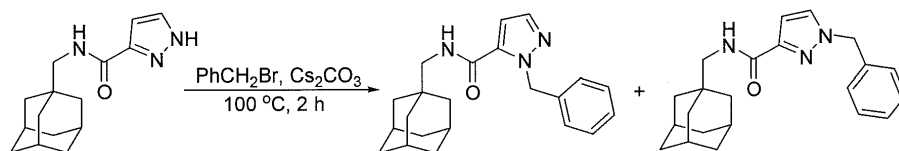
[0615] 단계 1. N-(1-아다만틸메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드



[0616]

[0617] 20 mL ACN 중 1H-피라졸-3-카르복실산 (594 mg, 5.3 mmol) 의 용액에 2.3 mL 의 DIEA (13.25 mmol) 을 첨가한 후, 1.28 g 의 아다만틸메틸아민 하이드로클로라이드 염 (6.36 mmol) 을 첨가했다. 생성된 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반했다. 2.81 g 의 BOP (6.36 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc 로 역추출했다. 배합된 유기층을 염수로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 으로 가루화하고, 기건시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0618] 단계 2. N-(아다만탄-1-일메틸)-1-벤질-1H-피라졸-5-카르복사미드 및 N-(아다만탄-1-일메틸)-1-벤질-1H-피라졸-3-카르복사미드



[0619]

[0620]

DMSO (4 mL) 중 *N*-(1-아다만틸메틸)-1*H*-피라졸-3-카르복사미드 (152 mg, 0.586 mmol), 벤질 브로마이드 (0.14 mL, 1.17 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (382 mg, 1.17 mmol) 의 혼합물을 100 °C 에서 2 시간 동안 가열했다.

실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc 로 역 추출했다. 배합된 유기층을 물 및 염수로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류 물을 PTLC 로 정제하여 (헥산 중 20% EtOAc), 표제 화합물을 수득했다. *N*-(아다만탄-1-일메틸)-1-벤질-1*H*-피라졸-3-카르복사미드: MS (M+1) = 350.26; *R*_T = 1.4 분. ¹H-NMR (δ, ppm, 내부 표준으로서 CDCl₃): 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 5H), 6.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.94 (m, br, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1.44 (m, 6H).

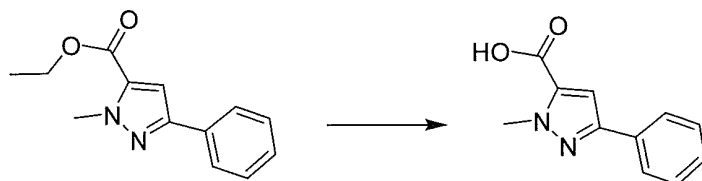
N-(아다만탄-1-일메틸)-1-벤질-1*H*-피라졸-5-카르복사미드: MS (M+1) = 350.26; *R*_T = 1.39 분. ¹H-NMR (δ, ppm, 내부 표준으로서 CDCl₃): 7.40-7.31 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.96 (m, br, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.73-1.56 (m, 12H). *IC₅₀ (*N*-(아다만탄-1-일메틸)-1-벤질-1*H*-피라졸-5-카르복사미드에 대하여).

[0621]

R. 1-메틸-3-페닐-*N*-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-1*H*-피라졸-5-카르복사미드 (화합물 19)

[0622]

단계 1. 2-메틸-5-페닐-2*H*-피라졸-3-카르복실산



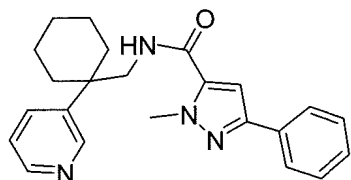
[0623]

[0624]

MeOH (30 mL) 중 2-메틸-5-페닐-2*H*-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (2.3 g, 10 mmol) 의 용액에 1 N NaOH (12 mL) 를 한번에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. MeOH 의 대부분을 회전식 증발기로 제거하고, 남은 수성 용액을 물 (12 mL) 로 희석시키고, 1 N HCl 을 이용해 pH = 5 로 중화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득했다. ¹H NMR (CDCl₃): 7.26 - 7.82 (m, 6H), 4.26 (s, 3H); LC/MS (M+1) = 203.29; *R*_T = 1.54 분.

[0625]

단계 2. 1-메틸-3-페닐-*N*-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-1*H*-피라졸-5-카르복사미드

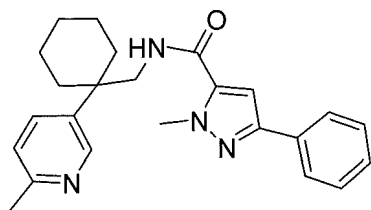


[0626]

[0627]

DCM 중 DMC 의 용액 (1.2 mL, 0.1 M, 1.2 당량) 을 DCM (1.0 mL) 중 2-메틸-5-페닐-2*H*-피라졸-3-카르복실산 (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), (1-피리딘-3-일-시클로헥실)-메틸아민 (19 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량) 및 TEA (33 μL, 0.24 mmol, 2.4 당량) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 하룻밤 동안 실온에서 정치시킨 후, 반응 혼합물을 PTLC 에 의해 정제하여 (EtOAc/헥산/TEA 50/50/1), 표제 화합물을 수득했다. LC/MS (M+1) = 375.16; *R*_T = 1.38 분. *IC₅₀.

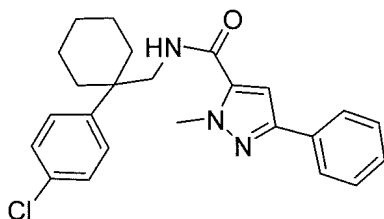
[0628] S. 1-메틸-3-페닐-N-([1-(메틸피리딘-3-일)시클로헥실]메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드 (화합물 20)



[0629]

[0630] 본질적으로는 실시예 1R 에서와 같이 하고, 단 출발 물질을 확연히 변경하여 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 389.18; R_T = 1.37 분. *IC₅₀.

[0631] T. 1-메틸-3-페닐-N-([1-(4-클로로페닐)시클로헥실]메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드 (화합물 21)



[0632]

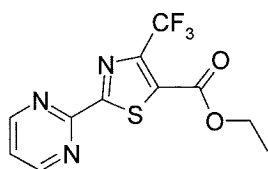
[0633] 본질적으로는 실시예 1R 에서와 같이 하고, 단 출발 물질을 확연히 변경하고 EtOAc/TEA 100:1 을 이용하는 PTLC 에 의해, 상기 화합물을 제조했다. LC/MS (M+1) = 408.13; R_T = 1.75 분. *IC₅₀.

[0634] 실시예 2

[0635] 추가적 대표 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물의 합성

[0636] 이 실시예는 추가적 대표 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 본원에 제공된 관련 화합물뿐 아니라 이러한 화합물의 제조에 유용한 특정 중간체의 합성을 예시한다.

[0637] A. 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르



[0638]

[0639] 방법 A:

[0640] 단계 1. 2-피리미딘카르보티오아미드

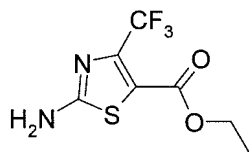
[0641] DMF 중 10% 진한 HCl 의 100 mL 중 2-시아노피리미딘 (15 g) 및 티오아세트아미드 (20 g) 의 혼합물을 교반하면서 90 °C 에서 3 시간 동안 가열하고, 냉각했다. 고체를 여과에 의해 수거하고, 물로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0642] 단계 2. 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르

[0643] 10 mL 의 DMF 중 2-피리미딘카르보티오아미드 (2 g) 및 2-클로로-4,4,4-트리플루오로-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르 (3.2 g) 의 혼합물을 110 °C 에서 교반하면서 하룻밤 동안 가열했다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여, 표제 화합물을 수득했다.

[0644] 방법 B:

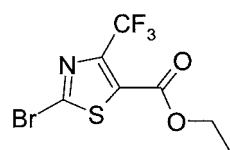
[0645] 단계 1. 2-아미노-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르



[0646]

[0647] 200 mL 의 EtOH 중 티오우레아 (8.7 g) 및 2-클로로-4,4,4-트리플루오로-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르 (25 g) 의 혼합물을 교반하면서 3 시간 동안 가열했다. 용매를 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하고, NaHCO₃ 로 염기화시켰다. 고체를 여과하여 수거하고, 물 및 헥산으로 세정하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0648] 단계 2. 2-브로모-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르



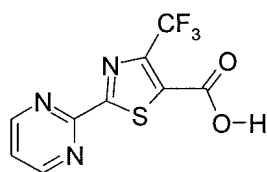
[0649]

[0650] 0 °C 에서의 48% HBr (75 mL) 중 2-아미노-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (10 g) 의 용액에 물 (50 mL) 중 나트륨 니트라이트 (4.25 g) 의 용액을 1 시간에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 추가적 30 분 동안 교반한 후, 48% HBr (50 mL) 중 CuBr (6 g) 의 용액을 30 분에 걸쳐 적가했다. 반응 혼합물을 추가적 30 분 동안 0 °C 에서 및 2 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 3 회 추출했다. 배합된 유기 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 (실리카 겔, 헥산으로부터 3% EtOAc/헥산), 표제 화합물을 수득했다.

[0651] 단계 3. 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르

[0652] 디옥산 (5 mL) 중 2-브로모-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (303 mg), 2-트리부틸스탄 나일-피리미딘 (553 mg) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II) (70 mg) 의 혼합물을 110 °C 에서 밀봉된 관에서 하룻밤 동안 가열했다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 칼륨 플루오라이드 용액 및 EtOAc 를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 여과했다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc 로 1 회 추출했다. 배합된 추출물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 (실리카 겔, 4:1 헥산 및 EtOAc), 표제 화합물을 수득했다.

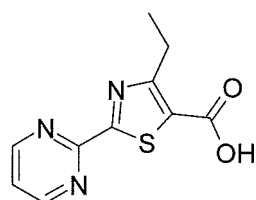
[0653] B. 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산



[0654]

[0655] MeOH (10 mL) 및 물 (3 mL) 중 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (1.6 g) 및 수산화 나트륨 (1.2 g) 의 혼합물을 50 °C 에서 교반하면서 30 분 동안 가열하고, 냉각시키고, 증발시켰다. 잔류물을 시트르산 용액으로 산성화시키고, EtOAc 로 6 회 추출했다. 배합된 추출물을 1 회 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

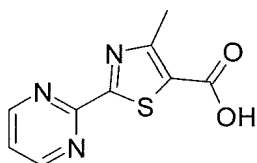
[0656] C. 4-에틸-2-피리미딘-2-일-티아졸-5-카르복실산



[0657]

[0658] 본질적으로 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산에 대해 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.

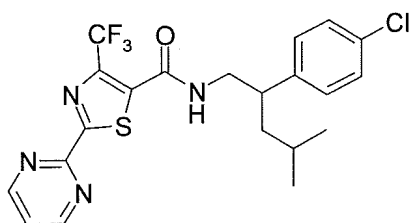
[0659] D. 4-메틸-2-피리미딘-2-일-티아졸-5-카르복실산



[0660]

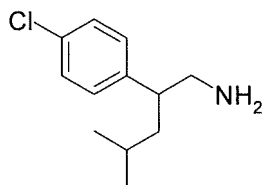
[0661] 본질적으로 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산에 대해 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.

[0662] E. 4-트리플루오로메틸-2-피리미딘-2-일-티아졸-5-카르복실산 [2-(4-클로로-페닐)-4-메틸-펜틸]-아미드 (화합물 22)



[0663]

[0664] 단계 1. 2-(4-클로로-페닐)-4-메틸-펜틸아민



[0665]

[0666] THF (100 mL) 및 DMSO (100 mL) 중 (4-클로로-페닐)-아세트니트릴 (20 g) 및 1-요오도-3-메틸-부탄 (24.3 g) 의 혼합물에 NaH (광유 중 60%, 5.28 g) 을 0 °C 에서 1 시간에 걸쳐 분할 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가 온하고, 하룻밤 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc 로 2 회 추출했다. 추출물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-피리딘-3-일-시클로헥산카르보니트릴을 수득했다.

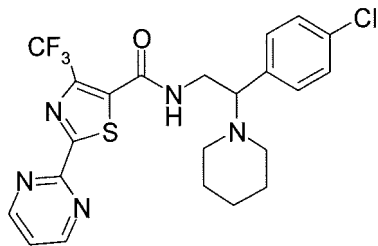
[0667] MeOH 중 7.0 N NH₃ 의 40 mL 중 상기 생성물 (15 g) 의 용액에 레이니 니켈의 슬러리 (30 g) 를 조심스럽게 첨 가했다. 혼합물을 50 psi 에서 하룻밤 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공에 서 농축시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0668] 단계 2. 4-트리플루오로메틸-2-피리미딘-2-일-티아졸-5-카르복실산 [2-(4-클로로-페닐)-4-메틸-펜틸]-아미드

[0669] ACN (1 mL) 중 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (15 mg), 2-(4-클로로-페닐)-4-메틸-펜틸아민 하이드로클로라이드 (14 mg), BOP (25 mg) 및 TEA (20 mg) 의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했 다. EtOAc 및 물을 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리시키고, 물로 2 회 세정하고, 진공에서 농축시켰다.

잔류물을 PTLC 에 의해 정제하여 (1:1 EtOAc/헥산), 표제 화합물을 수득했다. MS (M+1) = 469.11; R_T = 1.36 분. *IC₅₀.

[0670] F. N-[2-(4-클로로페닐)-2-피페리딘-1-일에틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미 드 (화합물 23)



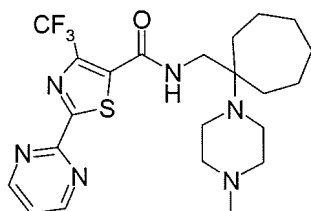
[0671]

[0672]

ACN (1 mL) 중 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (60 mg), 2-(4-클로로-페닐)-2-피페리딘-1-일-에틸아민 (60 mg), BOP (100 mg) 및 TEA (40 mg) 의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. EtOAc 및 물을 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리시키고, 물로 2 회 세정하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 PTLC 에 의해 정제하여 (메틸렌 클로라이드 중 10% MeOH), 표제 화합물을 수득했다. MS (M+1) = 496.09; R_T = 1.14 분. *IC₅₀.

[0673]

G. N-([1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로헥틸]메틸)-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 24)



[0674]

[0675]

단계 1. 4-(1-시아노-시클로헥틸)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르

[0676]

에테르 (1 mL) 중 시클로헥타논 (1 g) 및 트리메틸실릴 시아나이드 (0.85 g) 의 용액에 아연 요오다이드 (2 mg) 를 0 °C 에서 첨가하고, 용액을 동일한 온도에서 15 분 동안 교반했다. 상기 용액에 10 mL 의 MeOH 중 *t*-Boc-피페라진 (1.6 g) 의 용액을 실온에서 적가했다. 생성된 반응 혼합물을 환류에서 3 시간 동안 가열하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 이후, 혼합물을 농축 건조시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0677]

단계 2. [1-(4-메틸-피페라진-1-일)-시클로헥틸]-메틸아민

[0678]

THF 중 LAH 의 용액 (1M, 27 mL) 에 THF (1 mL) 중 4-(1-시아노-시클로헥틸)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (1 g) 의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 물을 첨가하여, 과잉의 LAH 를 퀸칭시키고, 혼합물을 Na₂SO₄ 로 처리하고, 셀라이트를 통해 여과했다. EtOAc 를 이용해 셀라이트 패드를 철저히 세정하고, 여액을 진공에서 농축시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0679]

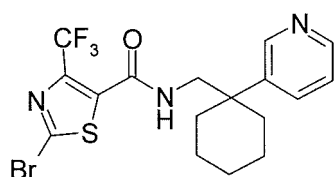
단계 3. N-([1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로헥틸]메틸)-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드

[0680]

ACN (1 mL) 중 2-피리미딘-2-일-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (15 mg), 2-(4-클로로-페닐)-2-피페리딘-1-일-에틸아민 (15 mg), BOP (25 mg) 및 TEA (10 mg) 의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. EtOAc 및 물을 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리시키고, 물로 2 회 세정하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 PTLC 에 의해 정제하여 (메틸렌 클로라이드 중 10% MeOH), 표제 화합물을 수득했다. MS (M+1) = 483.21; R_T = 1.15 분. *IC₅₀.

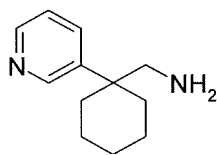
[0681]

H. 2-브로모-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드 (화합물 25)



[0682]

[0683] 단계 1. (1-피리딘-3-일-시클로헥실)-메틸아민



[0684]

[0685] THF (450 mL) 및 DMSO (450 mL) 중 피리딘-3-일-아세트니트릴 (14.65 g) 및 1,5-디브로모-펜탄 (28.52 g) 의 혼합물에 NaH (광유 중 60%, 10.42 g) 를 0 °C 에서 1 시간에 걸쳐 분할 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온 하고, 하룻밤 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc 로 2 회 추출했다. 추출물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 1-피리딘-3-일-시클로헥산카르보니트릴을 수득했다.

[0686] MeOH 중 7.0 N NH₃ 의 140 mL 중 상기 생성물 (18.5 g) 의 용액에 레이니 니켈 (16 g) 의 슬러리를 조심스럽게 첨가했다. 혼합물을 50 psi 에서 하룻밤 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0687] 단계 2. 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르

[0688] THF (100 mL) 중 2-아미노-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (9.69 g), 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (10.6 g) 및 4-디메틸아미노피리딘 (500 mg) 의 혼합물을 환류에서 하룻밤 동안 가열했다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 (실리카 겔, 헥산 중 5~10% EtOAc), 표제 화합물을 수득했다.

[0689] 단계 3. 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-티아졸-5-카르복실산

[0690] MeOH (80 mL) 중 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (4.3 g) 및 수산화나트륨 (10 N, 2.5 mL) 의 혼합물을 50 °C 에서 하룻밤 동안 가열했다. 혼합물을 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 물로 희석하고, 2 N HCl 을 이용해 pH 4~5 로 산성화시켰다. 고체를 여과에 의해 수거하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0691] 단계 4. 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드

[0692] DMF (30 mL) 중 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 (1.56 g), (1-피리딘-3-일-시클로헥실)-메틸아민 (1 g), BOP (2.66 g) 및 TEA (0.84 mL) 의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 얼음물에 부엌다. 고체를 여과에 의해 수거하고, 건조시켜, 표제 화합물을 수득했다. MS (M+1) = 485.21; R_f = 1.18 분.

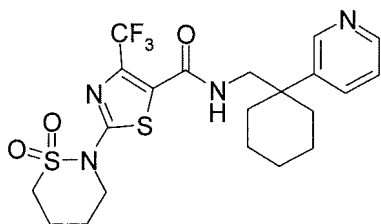
[0693] 단계 5. 2-아미노-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드

[0694] 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-티아졸-5-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드 (2.45 g) 및 TFA (10 mL) 의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 물을 잔류물에 첨가하고, Na₂CO₃ 용액을 이용해 혼합물을 염기화시키고, EtOAc 로 추출했다. 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고, 진공에서 농축시켜, 표제 화합물을 수득했다.

[0695] 단계 6. 2-브로모-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드

[0696] 40 mL 의 ACN 중 CuBr₂ (746 mg) 의 교반 혼합물에 *tert*-부틸 니트라이트 (0.63 mL) 및 이후 2-아미노-4-트리플루오로메틸-티아졸-5-카르복실산 (1-피리딘-3-일-시클로헥실메틸)-아미드 (1.36 g) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, EtOAc 및 물을 첨가했다. 유기층을 분리시키고, 암모늄 하이드록사이드 희석 용액 및 염수로 세정하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드 중 5% MeOH), 표제 화합물을 수득했다. MS (M+1) = 449.77; R_f = 1.38 분.

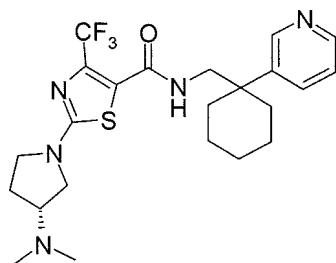
[0697] I. 2-(1,1-디옥시도-1,2-티아지난-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 26)



[0699]

[0700]

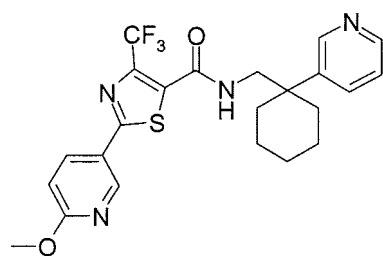
[0701]



[0702]

[0703]

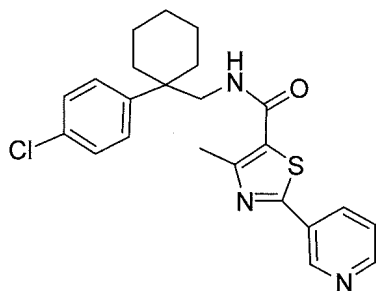
[0704]



[0705]

- 87 -

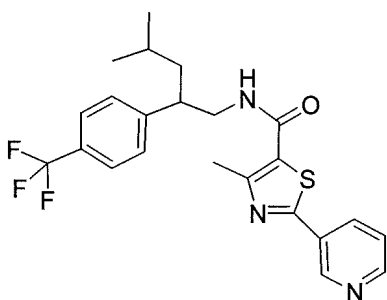
[0706] L. N-([1-(4-클로로페닐)시클로헥실}메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 29)



[0707]

[0708] DCM 중 DMC 의 용액 (1.2 mL, 0.1 M, 1.2 당량) 을 DCM (1.0 mL) 중 2-(3-피리딜)-4-메틸티아졸-5-카르복실산 (21 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량), [1-(4-클로로페닐)시클로헥실}-메틸아민 (22 mg, 0.1 mmol, 1.0 당량) 및 TEA (33 μ L, 0.24 mmol, 2.4 당량) 의 용액에 실온에서 첨가했다. 하룻밤 동안 실온에서 정치시킨 후, 반응 혼합물을 PTLC 에 의해 정제하여 (EtOAc/MeOH/TEA 100/5/3), 표제 화합물을 수득했다. LC/MS (M+1) = 426.25; R_T = 1.36 분. *IC₅₀.

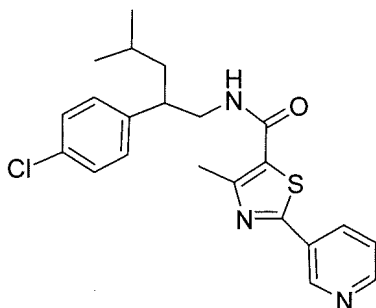
[0709] M. N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 30)



[0710]

[0711] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다. LC/MS: (M+1) = 448.26; R_T = 1.36 분. *IC₅₀.

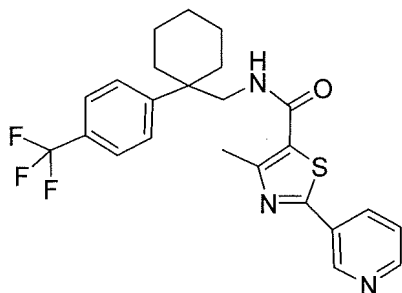
[0712] N. N-[2-(4-클로로페닐)-4-메틸펜틸}-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 31)



[0713]

[0714] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다. LC/MS: (M+1) = 414.23; R_T = 1.36 분. *IC₅₀.

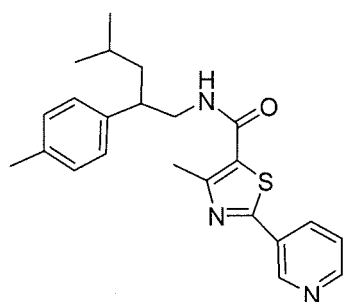
[0715] O. N-([1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 32)



[0716]

[0717] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 460.26; R_T = 1.37 분. *IC₅₀.

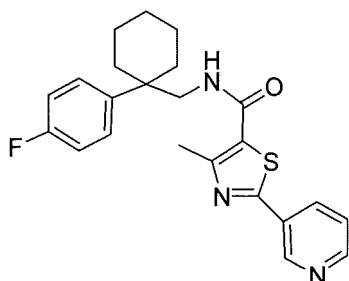
[0718] P. N-[4-메틸-2-(4-메틸페닐)펜틸]-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 33)



[0719]

[0720] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 394.28; R_T = 1.3 분. *IC₅₀.

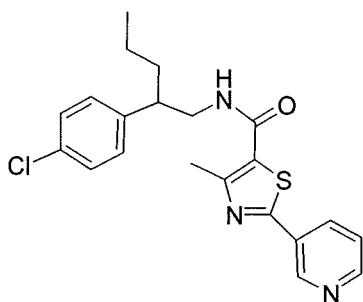
[0721] Q. N-([1-(4-플루오로페닐)시클로헥실]메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 34)



[0722]

[0723] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 410.21; R_T = 1.28 분. *IC₅₀.

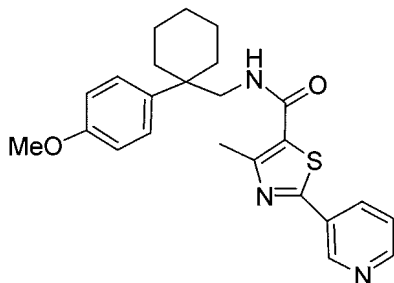
[0724] R. N-[2-(4-클로로페닐)펜틸]-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 35)



[0725]

[0726] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 400.17; R_T = 1.29 분. *IC₅₀.

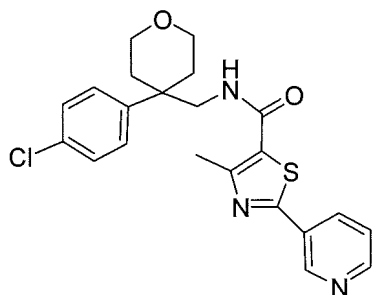
[0727] S. N-([1-(4-메톡시페닐)시클로헥실]메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 36)



[0728]

[0729] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 422.27; R_T = 1.29 분. *IC₅₀.

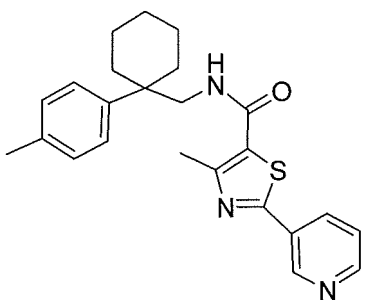
[0730] T. N-([4-(4-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-일]메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 37)



[0731]

[0732] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 428.17; R_T = 1.2 분. *IC₅₀.

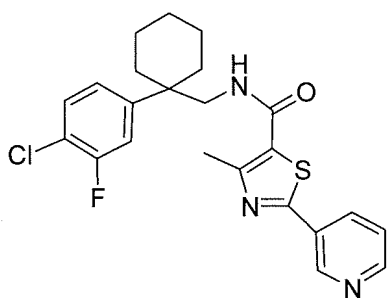
[0733] U. N-([1-(4-메틸페닐)시클로헥실]메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 38)



[0734]

[0735] 본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 406.24; R_T = 1.33 분. *IC₅₀.

[0736] V. N-([1-(4-클로로-3-플루오로페닐)시클로헥실]메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 39)



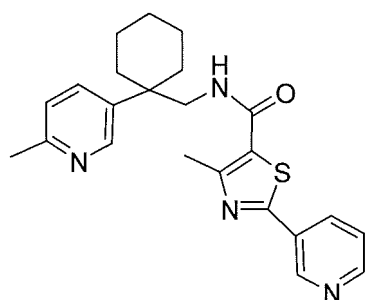
[0737]

[0738]

본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 444.15; R_T = 1.33 분. *IC₅₀.

[0739]

W. N-([1-(6-메틸피리딘-3-일)시클로헥실]메틸)-4-메틸-2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드 (화합물 40)



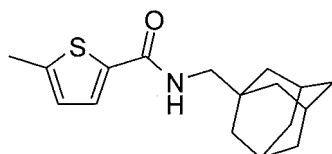
[0740]

[0741]

본질적으로 실시예 2L 에 기술된 바와 같이 하여, 단 출발 물질을 확연히 변경하여, 상기 화합물을 제조했다.
LC/MS: (M+1) = 407.21; R_T = 1.03 분. *IC₅₀.

[0742]

X. N-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸티오펜-2-카르복사미드 (화합물 41)



[0743]

[0744]

2 mL 반응 바이알에 아다만틸메틸아민 (0.15 mL, 톨루엔 중 0.2M), 5-메틸티오펜-2-카르복실산 (0.15 mL, 디메틸아세트아미드 중 0.2M), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리늄 클로라이드 (0.20 mL, ACN 중 0.2M) 및 TEA (0.20 mL, 톨루엔 중 0.2M) 를 첨가했다. 혼합물을 진탕기 상에 배치하고, 50 °C 로 16 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M 수산화 나트륨 수용액 (0.5 mL) 으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 50% EtOAc-헥산 (3 x 0.5 mL) 로 추출하고, 벤젠설폰산 이온 교환 수지 상에서 정제하여 (50% EtOAc-헥산으로 용리), 표제 화합물을 수득했다. LC/MS: (M+1) = 290.19; R_T = 1.33 분.

[0745]

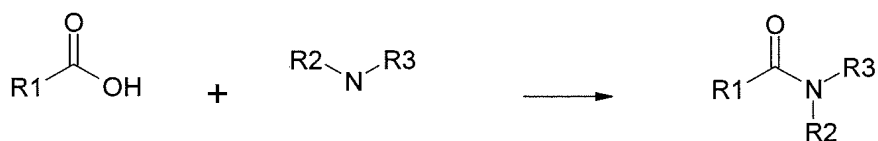
실시예 3

[0746]

추가적인 대표 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물의 합성

[0747]

카르복실산 (1.2 당량) 및 아민 (1.0 당량) 의 DMC (2 당량) 커플링에 의해 추가적 5-원 헤테로시클릭 아미드 및 관련 화합물을 합성했다:



[0748]

[0749]

아민 (톨루엔 중 0.2 M; 0.10 mL) 및 산 (DMA 중 0.2 M; 0.12 mL) 를 DMC 3 (ACN 중 0.2 M, 새로이 제조된 것; 0.2 mL) 과 함께 바이얼에 첨가하고, TEA (톨루엔 중 0.3 M; 0.10 mL) 을 바이얼에 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 인큐베이션시켰다. 이후, 반응 혼합물을 1 N NaOH (0.5 mL) 및 EtOAc (0.5 mL) 로 추출했다. 상부 유기층을 제거하고, 농축시켜 건조시켰다. 25%MeOH/EtOAc (4.0 mL) 로 용리시키는 고체상 추출 크로마토 그래피를 통해 잔류물을 정제하여, 표제 화합물을 수득했다.

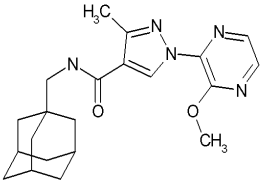
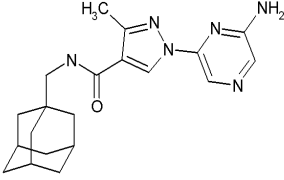
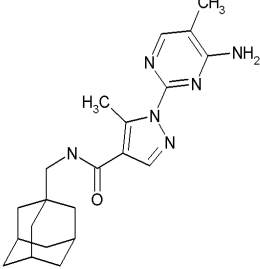
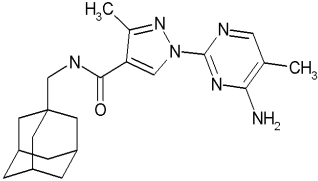
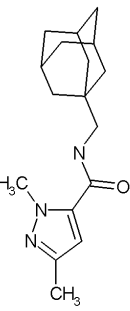
[0750]

통상의 변형을 사용하여, 출발 물질을 변화시키고, 부가적인 단계를 이용하여, 본원에서 제공된 기타 화합물을 생성할 수 있었다. 표 I 에 나열된 화합물들은 상기와 같은 방법을 사용하여 제조하였다. 표 I 의 "IC₅₀" 로 표시된 컬럼에서, "*" 는 실시예 4A 에서 기술된 바와 같이 결정된 IC₅₀ 가 2 μ M 이하임을 나타낸다 (즉, 80 μ M 의 (2'(3')-O-(4-벤조일-벤조일)아데노신 5'-트리포세페이트에 노출시킨 세포의 형광 반응에서 50% 감소를 제공하는데 요구되는 상기 화합물의 농도가 2 μ M 이하임). 질량 분석 데이터는 "MS" 로 표시된 컬럼에서 (M+1) 로서 제시하였다. 체류 시간은 R_t 로 표시된 컬럼에서 분으로 제시하였다. 표 I 및 본원

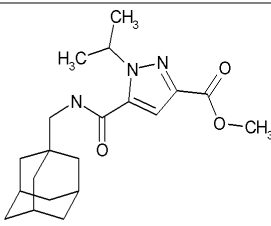
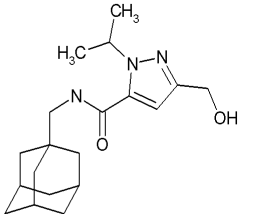
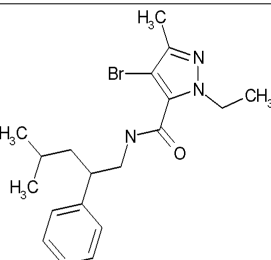
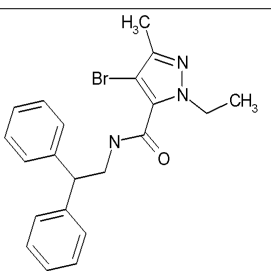
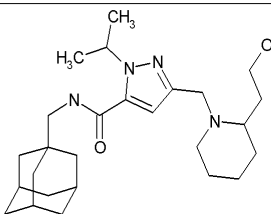
의 도처에서  로 표시된 아민은  와 동일함이 명백할 것이다.

표 I

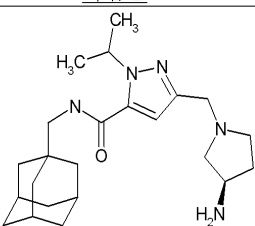
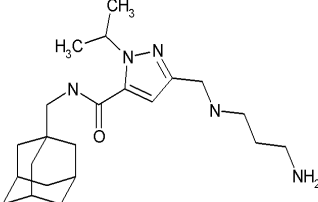
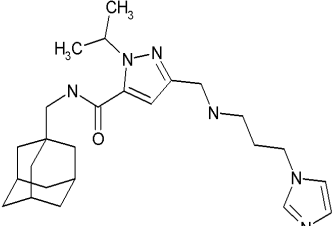
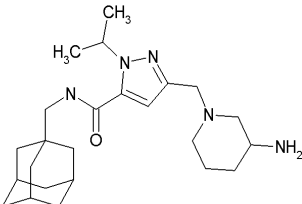
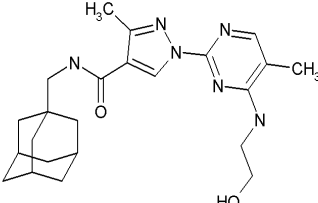
대표적 5-원 헤테로환형 아미드 및 관련 화합물

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
42		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(3-메톡시피라진-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	382.23	1.35	*
43		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(6-아미노피라진-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	367.45	1.33	*
44		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	381.30	1.33	
45		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	381.29	1.29	*
46		N-(아다만탄-1-일메틸)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드	288.27	1.35	*

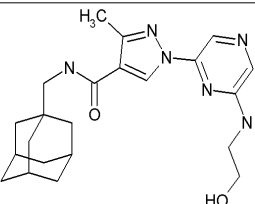
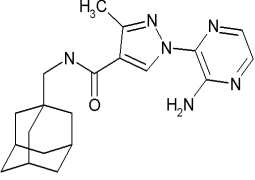
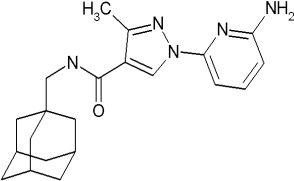
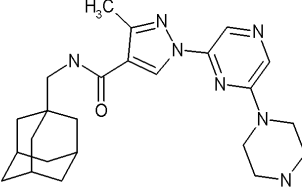
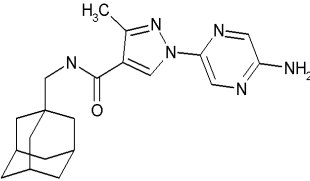
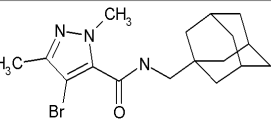
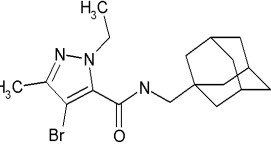
[0751]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
47		메틸 5-[(아다만탄-1-일메틸)카르바모일]-1-이소프로필-1H-피라졸-3-카르복실레이트	360.30	1.38	*
48		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-(하이드록시메틸)-1-이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사미드	332.20	1.26	
49		4-브로모-1-에틸-3-메틸-N-(4-메틸-2-페닐펜틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드	392.14	1.32	*
50		4-브로모-N-(2,2-디페닐에틸)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드	412.11	1.28	*
51		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-[[2-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]메틸]-1-이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사미드	443.30	1.19	

[0752]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
52	 Chiral	N-(아다만탄-1-일메틸)-3-(((3R)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-1-이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사미드	400.28	1.14	
53		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-(((3-아미노프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사미드	388.29	1.13	
54		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)-1-이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사미드	439.27	1.2	
55		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-(((3-아미노피페리딘-1-일)메틸)-1-이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사미드	414.27	1.21	*
56		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-{4-[(2-하이드록시에틸)아미노]-5-메틸피리미딘-2-일}-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	425.20	1.29	*

[0753]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
57		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-{6-[(2-하이드록시에틸)아미노]피라진-2-일}-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	411.20	1.35	
58		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(3-아미노피라진-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	367.21	1.38	*
59		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(6-아미노피리딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	366.22	1.34	*
60		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(6-피페라진-1-일피라진-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	436.22	1.26	
61		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(5-아미노피라진-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	367.21	1.33	*
62		N-(아다만탄-1-일메틸)-4-브로모-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드	366.10	1.42	*
63		N-(아다만탄-1-일메틸)-4-브로모-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드	380.11	1.43	*

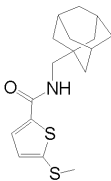
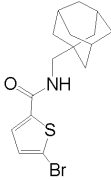
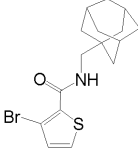
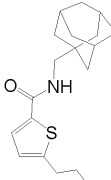
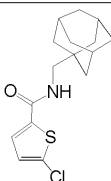
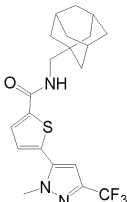
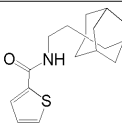
[0754]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
64		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(2-아미노-6-메틸피리미딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	381.22	1.29	*
65		N-(아다만탄-1-일메틸)-4-클로로-2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	455.05	1.46	*
66		N-(아다만탄-1-일메틸)-2-[2-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	404.21	1.28	
67		N-(아다만탄-1-일메틸)-2-[2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	421.15	1.34	*
68		3-{4-[(아다만탄-1-일메틸)카르바모일]-5-이소프로필-1,3-티아졸-2-일}벤조산	439.20	1.48	

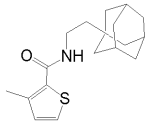
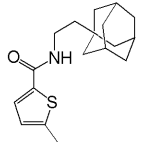
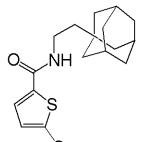
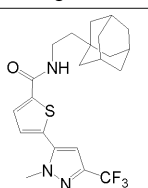
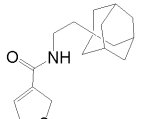
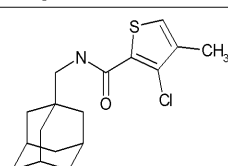
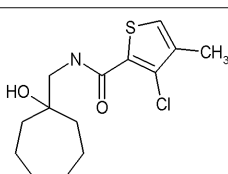
[0755]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
69		N-(아다만탄-1-일메틸)-2-메틸-4-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티오]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	403.20	1.23	*
70		N-(아다만탄-1-일메틸)-4-메틸-2-(피페리딘-4-일옥시)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	390.27	1.26	*
71		N-(아다만탄-1-일메틸)-2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복사미드	419.46	1.23	
72		N-(아다만탄-1-일메틸)-4-메틸-2-피페라진-1-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	375.25	1.22	*
73		N-(1-아다만틸메틸)-3-메틸티오펜-2-카르복사미드	290.19	1.33	*
74		N-(1-아다만틸메틸)-3-클로로티오펜-2-카르복사미드	310.14	1.37	

[0756]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
75		N-(1-아다만틸메틸)-5-(메틸티오)티오펜-2-카르복사미드	322.16	1.35	*
76		N-(1-아다만틸메틸)-5-브로모티오펜-2-카르복사미드	356.09	1.37	*
77		N-(1-아다만틸메틸)-3-브로모티오펜-2-카르복사미드	356.08	1.37	
78		N-(1-아다만틸메틸)-5-프로필티오펜-2-카르복사미드	318.22	1.39	*
79		N-(1-아다만틸메틸)-5-클로로티오펜-2-카르복사미드	310.15	1.36	
80		N-(1-아다만틸메틸)-5-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]티오펜-2-카르복사미드	424.17	1.39	*
81		N-[2-(1-아다만틸)에틸]티오펜-2-카르복사미드	290.19	1.34	

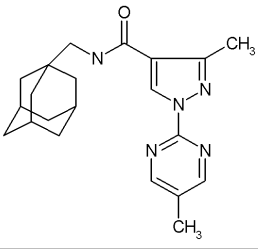
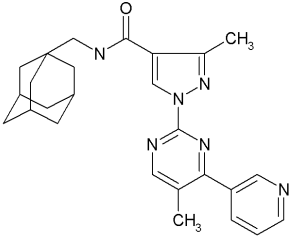
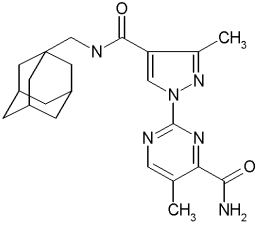
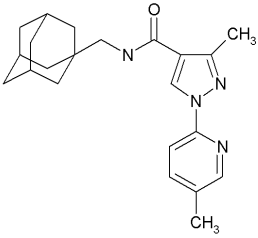
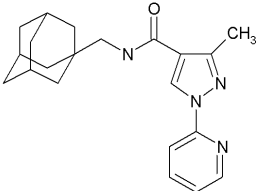
[0757]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
82		N-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-메틸티오펜-2-카르복사미드	304.20	1.36	
83		N-[2-(1-아다만틸)에틸]-5-메틸티오펜-2-카르복사미드	304.20	1.37	
84		N-[2-(1-아다만틸)에틸]-5-(메틸티오)티오펜-2-카르복사미드	336.18	1.39	
85		N-[2-(1-아다만틸)에틸]-5-[1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]티오펜-2-카르복사미드	438.20	1.43	*
86		N-[2-(1-아다만틸)에틸]티오펜-3-카르복사미드	290.20	1.34	
87		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-클로로-4-메틸티오펜-2-카르복사미드	324.12	1.45	*
88		3-클로로-N-[(1-하이드록시시클로헵틸)메틸]-4-메틸티오펜-2-카르복사미드	302.09	1.32	

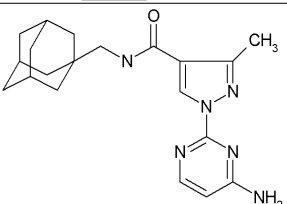
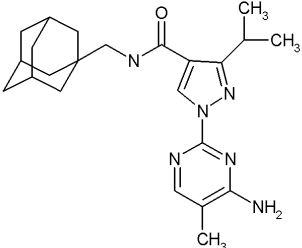
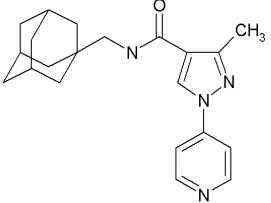
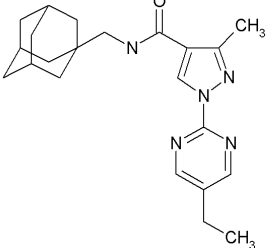
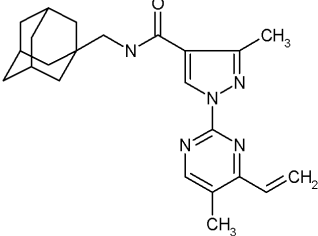
[0758]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
89		N-(아다만탄-1-일메틸)-4-[(4-클로로페닐)티오]티오펜-3-카르복사미드	418.06	1.48	
90		1-tert-부틸-3-메틸-N-(4-메틸-2-페닐페닐)-1H-피라졸-5-카르복사미드	342.21	1.3	
91		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-브로모-5-메틸피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	444.10	1.33	*
92		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-[5-메틸-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복사미드	395.20	1.21	*
93		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸-4-페닐피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	442.32	1.41	*

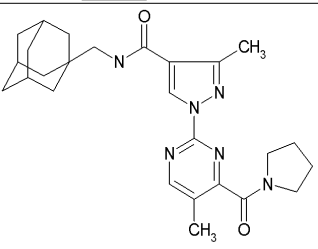
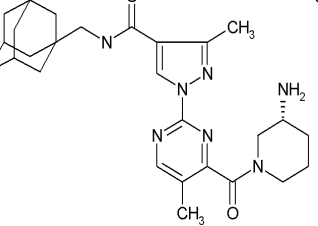
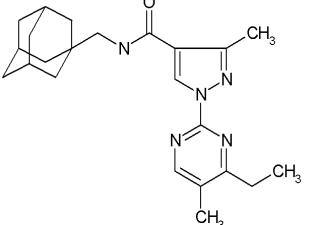
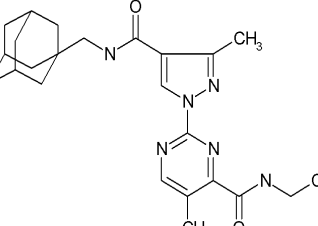
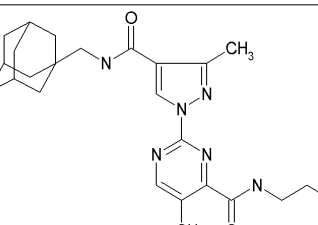
[0759]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
94		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	366.28	1.34	*
95		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸-4-피리딘-3-일피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	443.28	1.32	*
96		2-{4-[(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1H-피라졸-1-일]-5-메틸피리미딘-4-카르복사미드	409.32	1.32	*
97		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	365.28	1.38	*
98		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드	351.26	1.36	*

[0760]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
99		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	367.29	1.26	*
100		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복사미드	409.35	1.30	*
101		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-피리딘-4-일-1H-피라졸-4-카르복사미드	351.29	1.25	*
102		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(5-에틸피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	380.32	1.35	*
103		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸-4-비닐피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	392.33	1.37	*

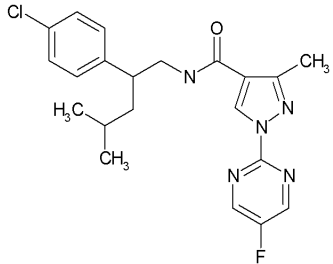
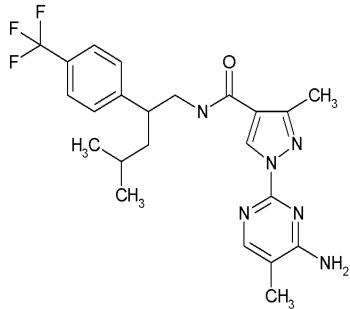
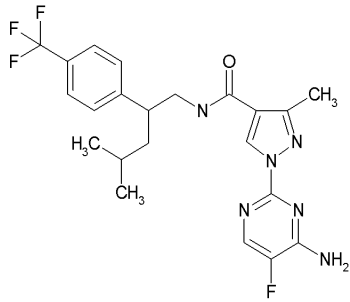
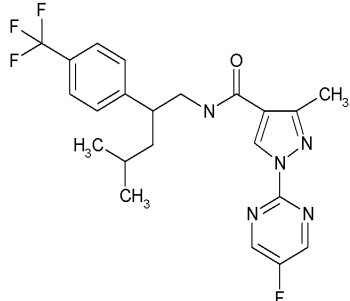
[0761]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
104		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-[5-메틸-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복사미드	463.38	1.32	*
105		Chiral N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]카르보닐)-5-메틸피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	492.41	1.23	*
106		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-에틸-5-메틸피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	394.34	1.38	*
107		2-{4-[(아다만탄-1-일메틸)카르바모일]-3-메틸-1H-피라졸-1-일}-N-에틸-5-메틸피리미딘-4-카르복사미드	437.36	1.37	*
108		2-{4-[(아다만탄-1-일메틸)카르바모일]-3-메틸-1H-피라졸-1-일}-5-메틸-N-프로필피리미딘-4-카르복사미드	451.37	1.41	*

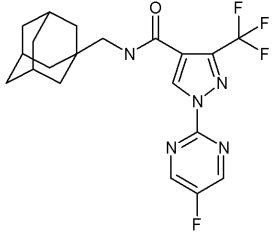
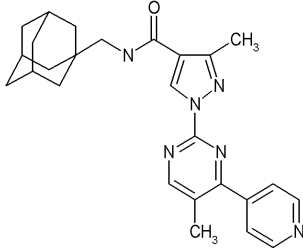
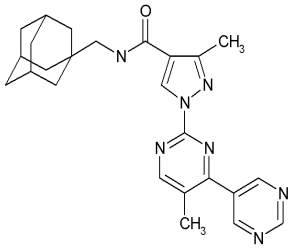
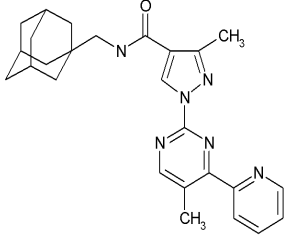
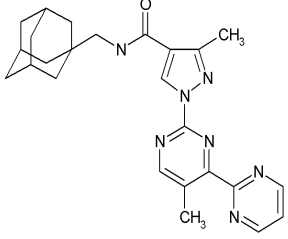
[0762]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
109		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-N-[2-(4-클로로페닐)-4-메틸페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	427.31	1.31	*
110		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	385.33	1.31	*
111		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	420.30	1.38	*
112		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	370.30	1.32	*
113		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[2-(4-클로로페닐)-4-메틸페닐]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	431.27	1.34	*

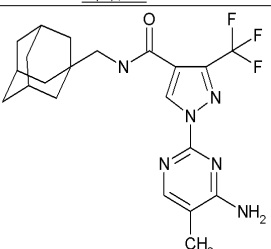
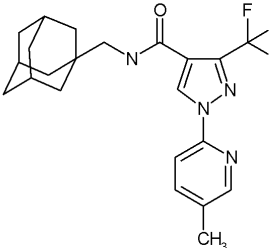
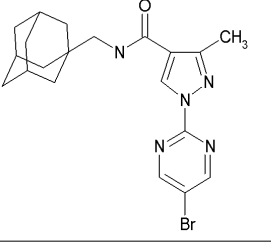
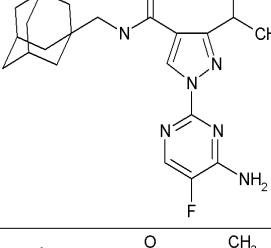
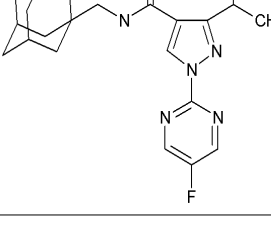
[0763]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
114		N-[2-(4-클로로페닐)-4-메틸펜틸]-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	416.27	1.35	*
115		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-1H-피라졸-4-카르복사미드	461.33	1.32	*
116		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-1H-피라졸-4-카르복사미드	465.30	1.34	*
117		1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-1H-피라졸-4-카르복사미드	450.28	1.35	*

[0764]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
118		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	424.28	1.34	*
119		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸-4-피리딘-4-일피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	443.36	1.31	*
120		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸-4,5'-bi 피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	444.35	1.35	*
121		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5-메틸-4-피리딘-2-일피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	443.35	1.39	*
122		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-메틸-1-(5'-메틸-2,4'-bi 피리미딘-2'-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	444.35	1.35	*

[0765]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
123		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	435.30	1.35	*
124		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(5-메틸피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	419.29	1.43	*
125		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(5-브로모피리미딘-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드	430.22	1.38	*
126		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복사미드	413.35	1.36	*
127		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-이소프로필-1H-피라졸-4-카르복사미드	398.32	1.38	*

[0766]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
128		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(6-아미노-5-메틸피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	435.27	1.37	*
129		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	406.24	1.34	*
130		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	421.24	1.33	*
131		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(3-아미노피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	420.25	1.37	*
132		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(3-메틸피리딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	419.26	1.38	*

[0767]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
133		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-이소프로필-1-(1,3-티아졸-2-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	385.30	1.43	*
134		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	328.26	1.32	*
135		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(1,3-티아졸-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	411.23	1.39	*
136		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-피라진-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	406.27	1.37	*
137		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(6-아미노피라진-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	421.28	1.36	*

[0768]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
138		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[[1-(6-메틸피리딘-3-일)시클로헥실]메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	478.29	1.12	*
139		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-(4-메틸-2-피리딘-3-일페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	452.27	1.13	*
140		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[2-(4-클로로페닐)-4-메틸페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	485.24	1.36	*
141		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[[1-(4-클로로페닐)시클로헥실]메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	497.24	1.37	*
142		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	408.28	1.34	*

[0769]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
143		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-이소프로필-1-(6-메톡시피리다진-3-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드	410.34	1.40	*
144		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[(1-모르폴린-4-일)에틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	472.25	1.07	*
145		N-(아다만탄-1-일메틸)-3-시클로프로필-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드	378.30	1.35	*
146		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(4-아미노피리미딘-2-일)-3-시클로프로필-1H-피라졸-4-카르복사미드	393.31	1.29	*
147		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(3-아미노피라진-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	421.25	1.35	*

[0770]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
148		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(5-아미노피라진-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	421.24	1.37	*
149		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[2-(4-클로로페닐)프로필]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	465.15	1.28	*
150		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[2-(4-클로로페닐)펜틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	471.18	1.34	*
151		N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	431.23	1.09	*
152		1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	449.23	1.09	*

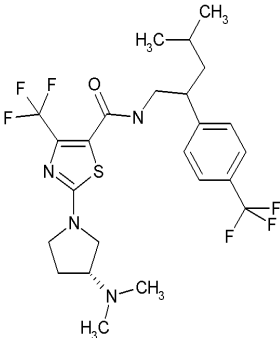
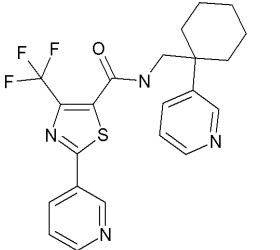
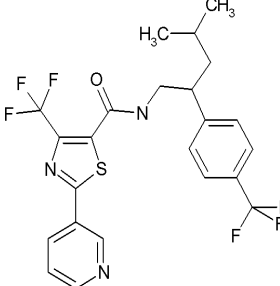
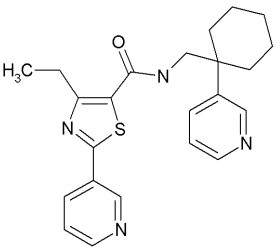
[0771]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
153		N-(아다만탄-1-일메틸)-1-(6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	422.21	1.33	*
154		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[(1-하이드록시시클로헵틸)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	417.02	1.45	*
155		1-(4-아미노피리미딘-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	446.05	1.21	*
156		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	460.06	1.26	*
157		1-(3-아미노피라진-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	446.04	1.28	*

[0772]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
158		N-[(1-(6-메틸피리딘-3-일)시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	462.16	1.11	*
159		N-[(1-(모르폴린-4-일)시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	456.21	1	*
160		N-[2-(4-클로로페닐)펜틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	455.10	1.34	*
161		N-[(1-피리딘-3-일)시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	448.19	1.1	*
162		N-[(1-[(3R)-3-아미노피롤리딘-1-일]시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	455.18	1.02	*

[0773]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
163	 Chiral	2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]헨틸}-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	537.27	1.28	*
164		2-피리딘-3-일-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	447.20	1.13	*
165		N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]헨틸}-2-피리딘-3-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	502.20	1.38	*
166		4-에틸-2-피리딘-3-일-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	407.21	1.11	*

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
167		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	469.18	1.27	*
168		1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-N-[[1-(4-메톡시페닐)시클로헥실]메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	493.27	1.28	*
169		N-(2-아다만탄-1-일-2-하이드록시에틸)-1-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	469.26	1.25	*
170		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-메틸-N-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)시클로헥실)메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	473.29	1.27	*

[0775]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
171		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	515.19	1.36	*
172		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	527.19	1.37	*
173		1-(4-아미노피리미딘-2-일)-3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-1H-피라졸-4-카르복사미드	447.22	1.32	*
174		3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-1-피라진-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드	432.19	1.38	*

[0776]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
175		1-(4-아미노피리미딘-2-일)-3-메틸-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	459.21	1.32	*
176		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-tert-부틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]헨틸}-1H-피라졸-4-카르복사미드	560.85	1.35	*
177		1-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-3-tert-부틸-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	515.26	1.33	*
178		3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]헨틸}-1-피리미딘-2-일-1H-피라졸-4-카르복사미드	432.19	1.35	*

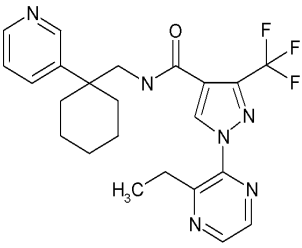
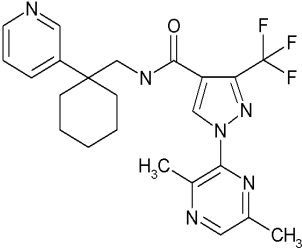
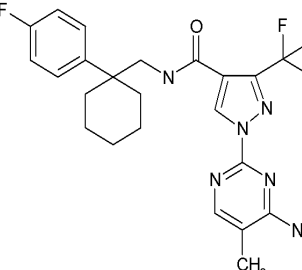
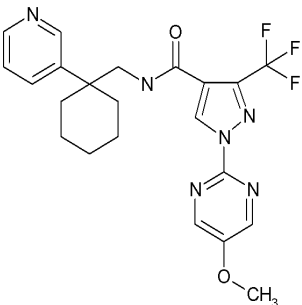
[0777]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
179		1-(3-아미노피라진-2-일)-3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-1H-피라졸-4-카르복사미드	447.20	1.38	*
180		1-(6-아미노피라진-2-일)-3-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-1H-피라졸-4-카르복사미드	447.21	1.36	*
181		3-메틸-1-피리미딘-2-일-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	444.19	1.36	*
182		1-(3-아미노피라진-2-일)-3-메틸-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	459.19	1.40	*

[0778]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
183		1-(6-아미노피라진-2-일)-3-메틸-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	459.20	1.37	*
184		3-메틸-1-피라진-2-일-N-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]시클로헥실}메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	444.19	1.40	*
185		1-(4-메톡시피리미딘-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	461.24	1.13	*
186		1-(3-메틸피라진-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	445.25	1.15	*
187		1-(6-메틸피라진-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	445.25	1.16	*

[0779]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
188		1-(3-에틸피라진-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	459.25	1.18	*
189		1-(3,6-디메틸피라진-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	459.25	1.17	
190		1-(4-아미노-5-메틸피라진-2-일)-N-[(1-(4-플루오로페닐)시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	477.18	1.34	*
191		1-(5-메톡시피라진-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	461.18	1.12	*

[0780]

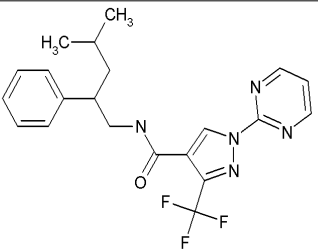
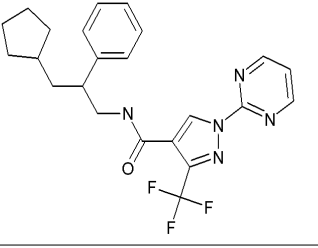
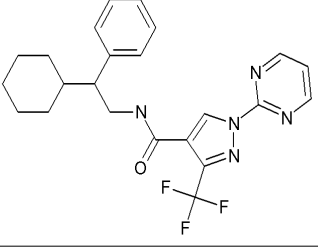
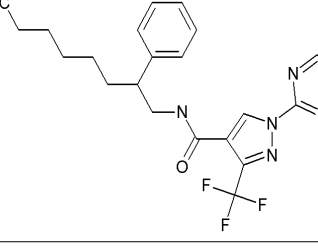
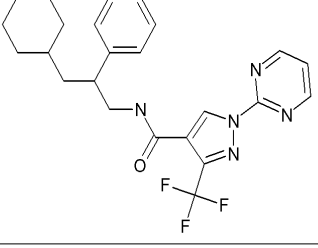
	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
192		1-(5-클로로피리미딘-2-일)-N-[(1-피리딘-3-일)에틸]피라졸-3-일-1H-피라졸-4-카르복사미드	465.13	1.14	*
193		N-(2-아다만탄-1-일)에틸-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	420.22	1.37	*
194		N-([(2R)-6,6-디메틸바이시클로[3.1.1]헵트-2-일]메틸)-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	394.20	1.33	*
195		N-[(1-(4-클로로페닐)시클로헥실)메틸]-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	464.16	1.37	*
196		1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-N-[(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)시클로헥실)메틸]-1H-피라졸-4-카르복사미드	498.18	1.36	*
197		N-[(4-(4-클로로페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸]-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	466.14	1.25	*

[0781]

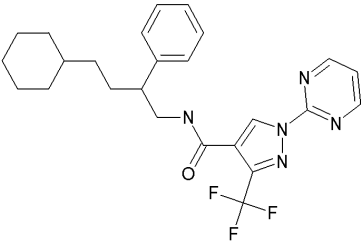
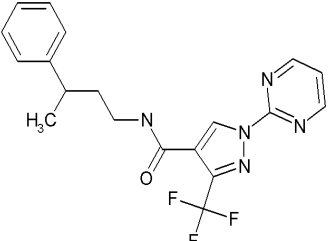
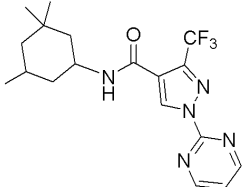
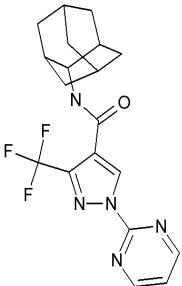
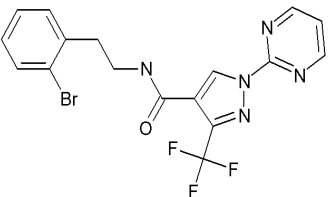
	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
198		N-[(1-(4- 일시클로헥실)메틸] -1-피리미딘-2-일-3- (트리플루오로메틸) -1H-피라졸-4- 카르복사미드	439.22	1.05	*
199		N-[[1-(4- 메톡시페닐)시클로헥 실]메틸} -1-피리미딘-2-일-3- (트리플루오로메틸) -1H-피라졸-4- 카르복사미드	460.20	1.33	*
200		N-{4-메틸-2-[4- (트리플루오로메틸)페 닐]헨틸} -1-피리미딘-2-일-3- (트리플루오로메틸) -1H-피라졸-4- 카르복사미드	486.18	1.36	*
201		N-[2-(4- 클로로페닐)헨틸]-1- 피리미딘-2-일-3- (트리플루오로메틸)- 1H-피라졸-4- 카르복사미드	438.15	1.33	*
202		N-[2-(4- 클로로페닐)프로필]-1- 피리미딘-2-일-3- (트리플루오로메틸)- 1H-피라졸-4- 카르복사미드	410.13	1.28	*

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
203		N-(4-메틸-2-피리딘-3-일페닐) -1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸) -1H-피라졸-4-카르복사미드	419.19	1.12	*
204		N-[[1-(4-클로로페닐)시클로부틸]메틸] -1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸) -1H-피라졸-4-카르복사미드	436.12	1.33	*
205		N-(2-아다만탄-1-일-2-하이드록시에틸) -1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸) -1H-피라졸-4-카르복사미드	436.21	1.30	*
206		N-(3-메틸부틸)-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	328.17	1.22	*
207		N-(2-페닐부틸)-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	390.18	1.27	*
208		N-(2-페닐노닐)-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	460.23	1.42	*

[0783]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
209		N-(4-메틸-2-페닐에틸)-2-(2,3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4- 카르복사미드	418.20	1.32	*
210		N-(3-시클로펜틸-2-페닐프로필)-2-(2,3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4- 카르복사미드	444.21	1.36	*
211		N-(2-시클로헥실-2-페닐에틸)-2-(2,3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4- 카르복사미드	444.21	1.36	*
212		N-(2-페닐옥틸)-2-(2,3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4- 카르복사미드	446.22	1.39	*
213		N-(3-시클로헥실-2-페닐프로필)-2-(2,3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-3- (트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4- 카르복사미드	458.22	1.39	*

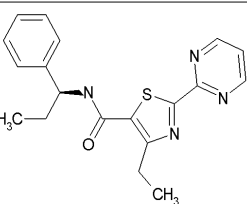
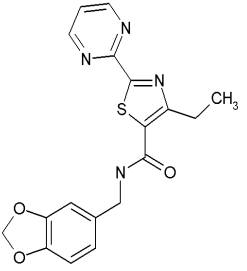
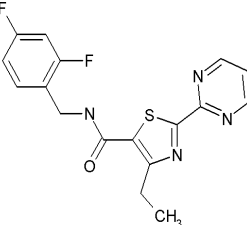
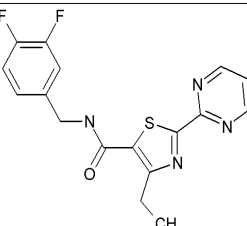
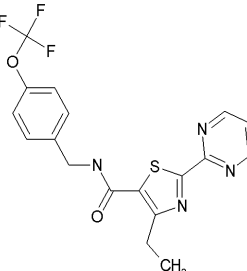
[0784]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
214		N-(4-시클로헥실-2-페닐부틸)-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	472.24	1.42	*
215		N-(3-페닐부틸)-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	390.19	1.27	*
216		1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-N-(3,3,5-트리메틸시클로헥실)-1H-피라졸-4-카르복사미드	382.21	1.31	*
217		N-아다만탄-2-일-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	392.18	1.32	*
218		N-[2-(2-브로모페닐)에틸]-1-피리미딘-2-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드	440.05	1.26	*

[0785]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
219		4-에틸-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	408.18	1.1	*
220		4-에틸-N-[4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	463.16	1.37	*
221		N-(3,4-디클로로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	393.03	1.3	
222		N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	351.13	1.26	
223		4-에틸-N-(4-메틸시클로헥실)-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	331.16	1.28	
224		4-에틸-N-[(1R)-1-페닐프로필]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	353.15	1.25	

[0786]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
225	 Chiral	4-에틸-N-[(1S)-1-페닐프로필]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	353.15	1.25	
226		N-(1,3-벤조다옥솔-5-일메틸)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	369.11	1.2	
227		N-(2,4-디플루오로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	361.10	1.23	
228		N-(3,4-디플루오로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	361.10	1.24	
229		4-에틸-2-피리미딘-2-일-N-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	409.10	1.28	

[0787]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
230		N-(2-클로로-6-메틸벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	373.10	1.27	
231		N-(2-클로로-4-플루오로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	377.08	1.27	*
232		N-(2,4-디클로로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	393.04	1.31	
233		N-(2,4-디메톡시벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	385.14	1.22	
234		N-(3,5-디메톡시벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	385.15	1.21	

[0788]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
235		N-(4-tert-부틸시클로헥실)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	373.21	1.37	
236		4-에틸-2-피리미딘-2-일-N-(3,3,5-트리메틸시클로헥실)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	359.20	1.34	*
237		N-[(1S,2S)-2-(벤질옥시)시클로헥실]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	423.18	1.27	
238		N-[(1R,2R)-2-(벤질옥시)시클로펜틸]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	409.18	1.28	
239		4-에틸-2-피리미딘-2-일-N-[1-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]피페리딘-4-일]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	464.14	1.3	

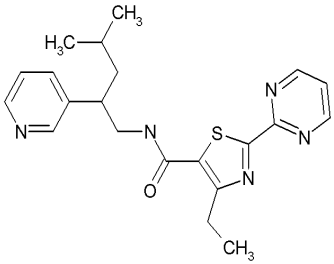
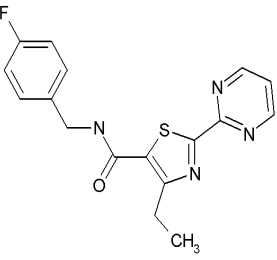
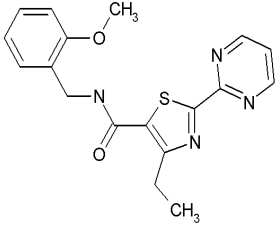
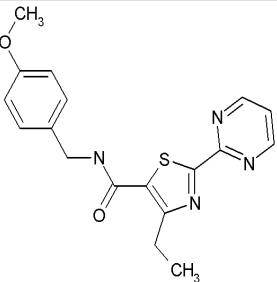
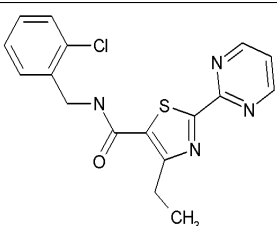
[0789]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
240		N-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	408.20	1.09	
241		4-에틸-N-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	411.10	1.29	
242		N-(4-클로로-2-플루오로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	377.08	1.27	
243		N-(2,5-디클로로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	393.04	1.29	
244		N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	461.08	1.33	

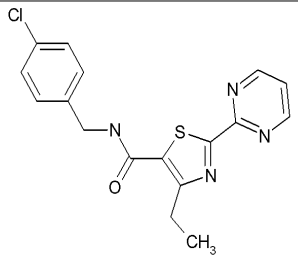
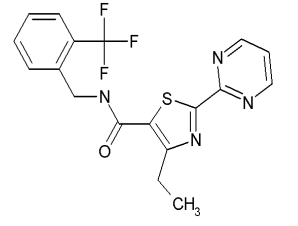
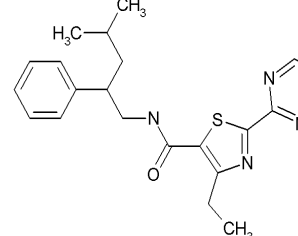
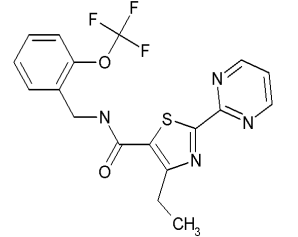
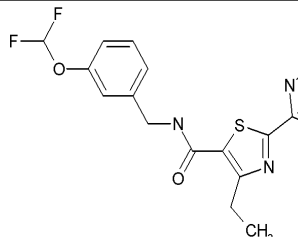
[0790]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
245		N-(3,5-디플루오로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	361.11	1.24	
246		4-에틸-2-피리미딘-2-일-N-[3-(트리플루오로메톡시)벤질]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	409.10	1.28	
247		N-(아다만탄-1-일메틸)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	383.20	1.36	*
248		N-([(2R)-6,6-디메틸바이시클로[3.1.1]헵트-2-일)메틸]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	371.20	1.35	*
249		N-[2-(4-클로로페닐)-4-메틸페닐]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	429.14	1.37	*
250		4-에틸-N-[(1-(4-메톡시페닐)시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	437.20	1.35	*

[0791]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
251		4-에틸-N-(4-메틸-2-피리딘-3-일페닐)-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	396.20	1.13	
252		4-에틸-N-(4-플루오로벤질)-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	343.12	1.22	
253		4-에틸-N-(2-메톡시벤질)-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	355.14	1.22	
254		4-에틸-N-(4-메톡시벤질)-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	355.14	1.2	
255		N-(2-클로로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	359.09	1.24	

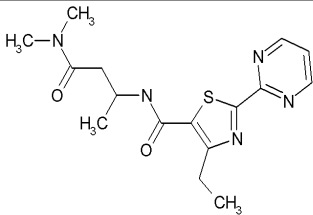
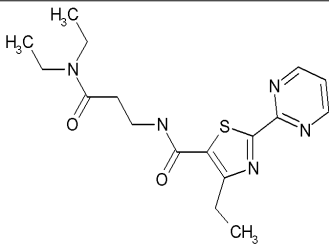
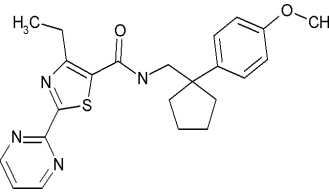
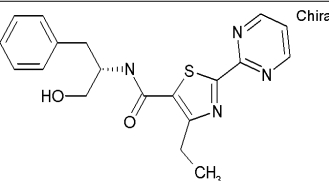
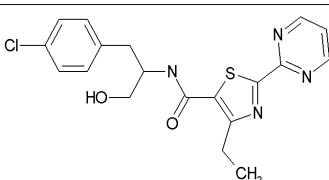
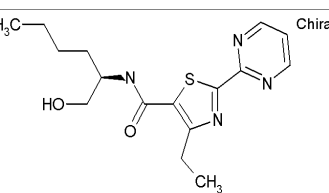
[0792]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
256		N-(4-클로로벤질)-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	359.09	1.26	
257		4-에틸-2-피리미딘-2-일-N-[2-(트리플루오로메틸)벤질]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	393.11	1.26	
258		4-에틸-N-(4-메틸-2-페닐페닐)-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	395.20	1.33	*
259		4-에틸-2-피리미딘-2-일-N-[2-(트리플루오로메톡시)벤질]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	409.09	1.27	
260		N-[3-(디플루오로메톡시)벤질]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	391.11	1.22	

[0793]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
261		N-[2-(3,4- 디클로로페닐)에틸]-4- 에틸-2-피리미딘-2-일- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	407.05	1.31	
262		4-에틸-N-(2-피리딘-4- 일에틸)-2-피리미딘-2- 일-1,3-티아졸-5- 카르복사미드	340.14	1	
263		에틸 N-[(4-에틸-2- 피리미딘-2-일-1,3- 티아졸-5- 일)카르보닐]-베타- 알라니네이트	335.13	1.15	
264		4-에틸-N-(2-모르폴린- 4-일벤질)-2-피리미딘- 2-일-1,3-티아졸-5- 카르복사미드	410.16	1.21	
265		N-(3,3-디메틸부틸)-4- 에틸-2-피리미딘-2-일- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	319.17	1.28	
266		N-(시클로헵틸메틸)- 4-에틸-2-피리미딘-2- 일-1,3-티아졸-5- 카르복사미드	345.19	1.31	

[0794]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
267		N-[3-(디메틸아미노)-1-메틸-3-옥소프로필]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	348.16	1.1	
268		N-[3-(디에틸아미노)-3-옥소프로필]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	362.18	1.16	
269		4-에틸-N-[(1-(4-메톡시페닐)시클로펜틸)메틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	423.18	1.33	*
270		N-[(1S)-1-벤질-2-하이드록시에틸]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	369.20	1.18	
271		N-[1-(4-클로로벤질)-2-하이드록시에틸]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	403.16	1.23	
272		4-에틸-N-[(1R)-1-(하이드록시메틸)펜틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	335.21	1.2	

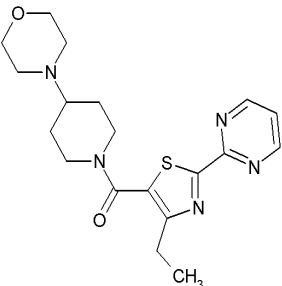
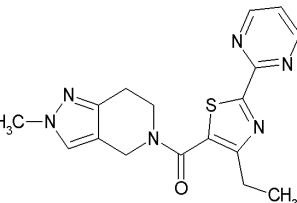
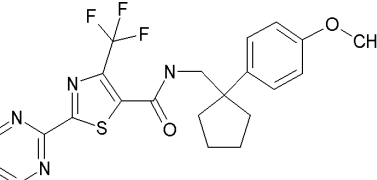
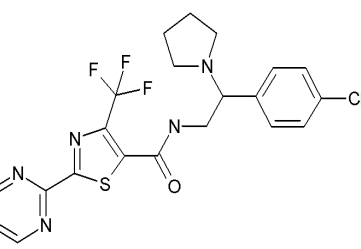
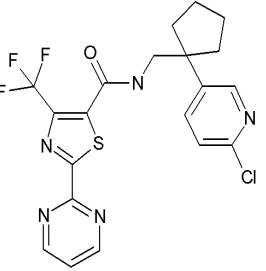
[0795]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
273		4-에틸-N-[(1S)-1-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸프로필]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	335.21	1.18	
274		4-에틸-N-(2-하이드록시-3,3-디메틸부틸)-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	335.21	1.2	
275		4-에틸-N-[4-메틸-2-(4-메틸페닐)페닐]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	409.25	1.37	*
276		N-[1-(4-클로로페닐)시클로헥실]메틸-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	441.20	1.38	*
277		N-[2-(4-클로로페닐)펜틸]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	415.16	1.35	*

[0796]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
278		4-에틸-N-[2-(4-플루오로페닐)-1,1-디메틸에틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	385.19	1.29	
279		4-에틸-N-[2-(3-페녹시페닐)에틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	431.17	1.32	
280		1'-[(4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-일)카르보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]	407.17	1.28	
281		2-(4-에틸-5-[[4-(2-메톡시페녹시)피페리딘-1-일]카르보닐]-1,3-티아졸-2-일)피리미딘	425.18	1.24	
282		2-(5-[[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피페리딘-1-일]카르보닐]-4-에틸-1,3-티아졸-2-일)피리미딘	423.16	1.29	

[0797]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
283		4-{1-[(4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-일)카르보닐]피페리딘-4-일}모르폴린	388.22	0.64	
284		5-[(4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-일)카르보닐]-2-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸 o[4,3-c]피리딘	355.16	1.1	
285		N-[[1-(4-메톡시페닐)시클로펜틸]메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	463.17	1.31	*
286		N-[2-(4-클로로페닐)-2-피롤리딘-1-일에틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	482.14	1.13	*
287		N-[[1-(6-클로로피리딘-3-일)시클로펜틸]메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	468.09	1.26	*

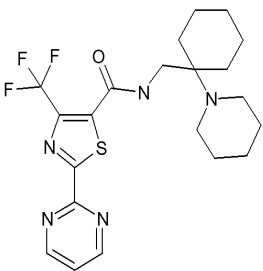
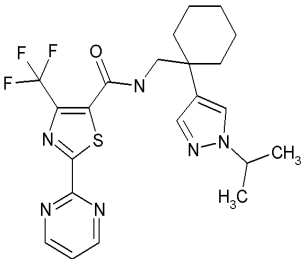
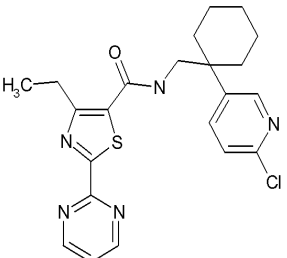
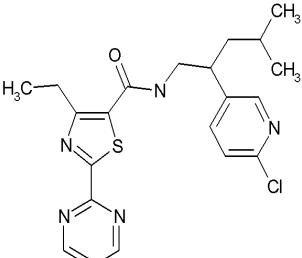
[0798]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
288		N-[[1-(6-클로로피리딘-3-일)시클로펜틸]메틸]-4-에틸-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	428.15	1.26	*
289		4-메틸-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	394.23	1.08	*
290		4-메틸-N-{4-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]펜틸}-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	449.16	1.36	*
291		N-[[1-(6-클로로피리딘-3-일)시클로헥실]메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	482.11	1.28	*

[0799]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
292		N-[2-(6-클로로피리딘-3-일)-4-메틸펜틸]-2-피리딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	470.12	1.28	*
293		2-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	463.14	1.16	*
294		2-모르폴린-4-일-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	455.20	1.12	*
295		2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	469.20	1.11	*

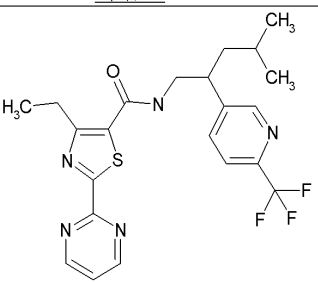
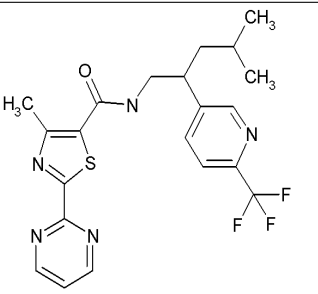
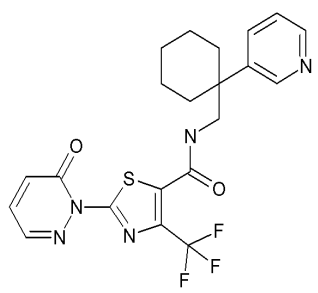
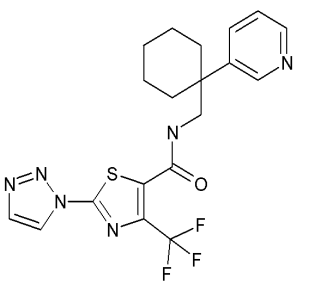
[0800]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
296		N-[(1-(4-(2-(2-(2,2,2- 트리플루오로메틸)- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	454.21	1.1	*
297		N-[(1-(1-(1-이소프로필- 1H-피라졸-4- 일)시클로헥실)메틸]- 2-피리미딘-2-일-4- (트리플루오로메틸)- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	479.20	1.27	*
298		N-[(1-(6- 클로로피리딘-3- 일)시클로헥실)메틸]- 4-에틸-2-피리미딘-2- 일-1,3-티아졸-5- 카르복사미드	442.17	1.27	*
299		N-[2-(6-클로로피리딘- 3-일)-4-메틸헵틸]-4- 에틸-2-피리미딘-2-일- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	430.17	1.28	*

[0801]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
300		2-피페라진-1-일-N- [(1-피리딘-3- 일시클로헥실)메틸]-4- (트리플루오로메틸)- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	454.22	1.04	*
301		tert-부틸 {1-[5-[(1- 피리딘-3- 일시클로헥실)메틸]카 르바모일]-4- (트리플루오로메틸)- 1,3-티아졸-2- 일]피페리딘-4- 일}카르바메이트	568.27	1.2	*
302		N-[(1-피리딘-3- 일시클로헥실)메틸]-2- (4-피롤리딘-1- 일피페리딘-1-일)-4- (트리플루오로메틸)- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	522.28	1.06	*
303		2-(4-아미노피페리딘- 1-일)-N-[(1-피리딘-3- 일시클로헥실)메틸]-4- (트리플루오로메틸)- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	468.26	0.99	*
304		N-{4-메틸-2-[6- (트리플루오로메틸)피 리딘-3-일]헨틸}-2- 피리딘-2-일-4- (트리플루오로메틸)- 1,3-티아졸-5- 카르복사미드	504.22	1.24	*

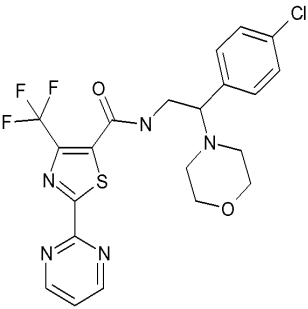
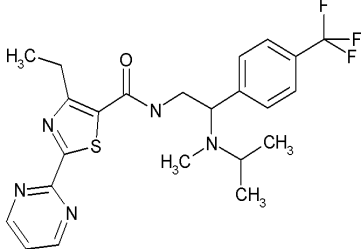
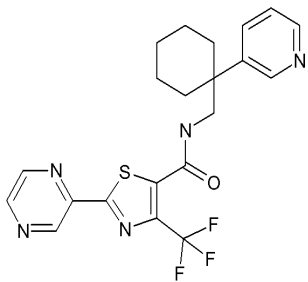
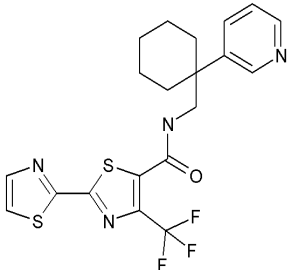
[0802]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
305		4-에틸-N-{4-메틸-2-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]페닐}-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	464.25	1.24	*
306		4-메틸-N-{4-메틸-2-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]페닐}-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	450.23	1.22	*
307		2-(6-옥소피리다진-1(6H)-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	464.14	1.02	*
308		N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-2-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	437.15	1.05	*

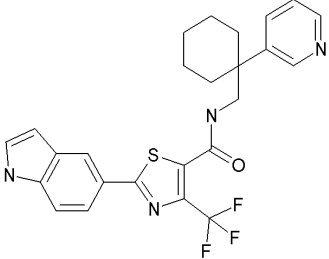
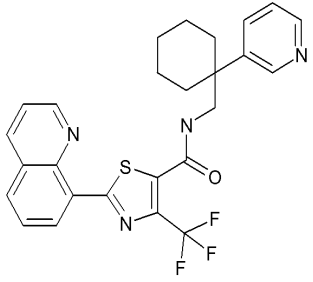
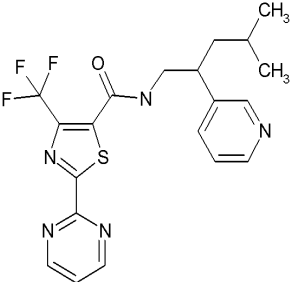
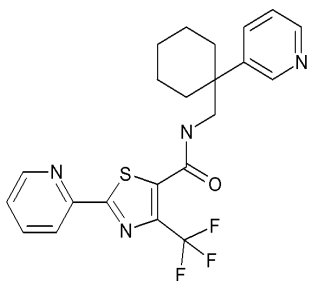
[0803]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
309		N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	437.14	1.06	*
310		N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	437.16	1.05	*
311		4-메틸-2-피리딘-3-일-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-1,3-티아졸-5-카르복사미드	393.21	1.02	*
312		N-[(1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	469.21	1.06	*
313		N-[(1-피페라진-1-일시클로헥실)메틸]-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	455.19	1.05	*

[0804]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
314		N-[2-(4-클로로페닐)-2-모르폴린-4-일에틸]-2-(트리플루오로메틸)-2-피리미딘-2-일-4-(1,3-티아졸-5-카르복사미드	498.14	1.06	*
315		4-에틸-N-[2-[이소프로필(메틸)아미노]-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-2-피리미딘-2-일-1,3-티아졸-5-카르복사미드	478.19	1.08	*
316		2-피라진-2-일-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	448.17	1.08	*
317		N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-2,2'-바이-1,3-티아졸-5-카르복사미드	453.13	1.1	*

[0805]

	화합물	명칭	MS	R _T	IC ₅₀
318		2-(1H-인돌-5-일)-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	485.20	1.13	*
319		N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-2-퀴놀린-8-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드	497.20	1.16	*
320		N-(4-메틸-2-피리딘-3-일펜틸)-2-피리미딘-2-일-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드			*
321		2-피리딘-2-일-N-[(1-피리딘-3-일시클로헥실)메틸]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복사미드			*

실시예 4

P2X₇ 칼슘 유동 검정

본 실시예는 아고니스트 및 안타고니스트 활성화에 대해 시험 화합물을 평가하는데 사용되는 대표적인 칼슘 유동 검정을 예시한다.

A. P2X₇ 수용체의 고 처리율 검정

SH-SY5Y 세포, ATCC 번호 CRL-2266, (American Type Culture Collection, Manassas, VA) 를 5% CO₂ 및 37 °C 에서, 10% FBS, 및 10 mM HEPES (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) 가 보충된 DMEM/High 매질 하에서 배양하였다. 실험 전 날, 세포를 96 웰 흑색/투명 TC 플레이트 (Corning® Costar®, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO) 내에 100,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅하였다. 실험 시작시, 상기 배양 배지를 제거하고, 세포를 검정 용액 (5 mM KCl, 9.6 mM NaH₂PO₄·H₂O, 25 mM HEPES, 280 mM 수크로오스, 5 mM 글루코오스, 및 0.5 mM CaCl₂; pH 는 NaOH 를 이용하여 7.4 로 조정) 중에서 50 µL 의 2.3 µM Fluo-4 AM 염료 (Invitrogen Corp.) 로 37 °C 에서, 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 1 시간 염료 인큐베이션 후, 웰을 50 µL 의 검정 용액으로

한 번 행군 후, 시험 화합물을 함유한 100 μ L 의 검정 용액으로 실온에서, 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 상기 시험 화합물의 최종 농도는 일반적으로는 1 내지 2500 nM 의 범위였고; 양성 대조군 세포에 대해서는, 시험 화합물을 첨가하지 않았다. 1 시간 인큐베이션 후, 플레이트를 칼슘 유동 분석을 위해 FLIPR^{TETRA} 기기 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 로 이동시켰다.

[0812] 안타고니스트 활성의 측정을 위해, 검정 용액 중의 50 μ L 의 P2X₇ 아고니스트 (2'(3')-O-(4-벤조일-벤조일)아데노신 5'-트리포스페이트 (BzATP; Sigma-Aldrich) 를 FLIPR 을 사용하여 플레이트 내로 이동시켜, 최종 아고니스트 농도가 80 μ M (약 EC₅₀) 이 되도록 하였다. 음성 대조군 세포에 있어서는, 아고니스트 부재의 50 μ L 의 검정 용액을 상기 단계에서 첨가하였다. 그 후, 2 분 기간에 걸쳐 피크 형광 신호를 측정하였다.

[0813] 상기 데이터는 하기와 같이 분석하였다. 첫째, 음성 대조군 웰 (아고니스트 부재) 로부터의 평균 최대 상대적 형광 단위 (RFU) 반응값을 각각의 다른 실험 웰에 대하여 검출된 최대 반응값에서 감하였다. 둘째, 평균 최대 RFU 반응값을 양성 대조군 웰 (아고니스트 웰) 에 대하여 계산하였다. 그 후, 각각의 시험 화합물에 대한 억제%를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[0814] 억제% = 100 - 100 × (시험 세포의 피크 신호/대조군 세포의 피크 신호).

[0815] 상기 억제% 데이터를 시험 화합물 농도의 함수로서 그래프화하고, 시험 화합물 IC₅₀ 를 선형 회귀 (여기서, x 는 ln(시험 화합물의 농도) 이고, y 는 ln(억제%/(100 - 억제%) 임) 를 이용하여 결정했다.

[0816] 90% 초과 또는 15% 미만의 억제%를 갖는 데이터는 제외하여, 상기 회귀에 사용하지 않았다. IC₅₀ 는 e^(-절편/기울기) 이었다.

[0817] 대안적으로는, KALEIDAGRAPH 소프트웨어 (Synergy Software, Reading, PA) 를 사용할 때 얻어지는 것과 같은 시그모이드형 적합화 (sigmoidal fit) 를 사용할 수 있는데, 이는 하기 방정식에 대한 데이터의 최적화를 결정한다:

$$y = m_1 * (1 / (1 + (m_2 / m_0)^{m_3}))$$

[0818]

[0819] [식 중, y 는 억제%이고, m₀ 는 아고니스트의 농도이고, m₁ 은 최대 RFU 이고, m₂ 는 시험 화합물 IC₅₀ (아고니스트 존재 하 및 안타고니스트 부재 하에서 관찰된 반응과 비교하여, 50% 감소를 제공하는데 요구되는 농도) 에 해당하고, m₃ 은 힐(Hill) 계수임].

[0820] P2X₇ 수용체의 안타고니스트에 대하여, 계산된 IC₅₀ 은 바람직하게는 20 μ M 미만, 더욱 바람직하게는 10 μ M 미만, 보다 더 바람직하게는 5 μ M 미만, 가장 바람직하게는 1 μ M 미만이다.

[0821] 유사한 검정을 상기 시험 화합물의 아고니스트 활성의 측정을 위해 첨가된 아고니스트의 부재 하에서 수행하였다. 상기와 같은 검정에서, P2X₇ 수용체의 아고니스트로서 작용하는 시험 화합물의 능력은 화합물 농도의 함수로서 시험 화합물에 의해 유도된 형광 반응을 측정하여 결정하였다. 검출가능한 아고니스트 활성을 나타내지 않는 P2X₇ 수용체 안타고니스트는 2,500 nM 의 농도에서 검출가능한 형광 반응을 유도해내지 못했다.

[0822] B. P2X₇ 수용체에 대한 전기생리학적 검정

[0823] SH-SY5Y 세포를 5% CO₂ 및 37 °C 에서, 10% FBS, 및 10 mM HEPES (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) 가 보충된 DMEM/High 매질 하에서 배양하고, 실험 1 일 전, 35 mm 접시 내에 130K 세포/접시의 밀도로 12 mm 의 둥근 폴리-D-리신 (PDL) 코팅된 커버슬립 (BD Biosciences, San Jose, CA) 상에 분할하였다. 전체 세포 전압 클램프 기록을 Axopatch-200B 증폭기 (Axon Instruments, Foster City, CA) 를 이용하여 수득하였다. 상기 기록 전극은 수평 풀러 (puller) (Sutter Instrument 모델 P-87) 상에서 보로실리케이트 피펫 (World Precision Instruments, Sarasota, FL) 으로부터 당겨졌고, 내부 용액으로 재충전하였을 때 2 내지 3 M Ω 범위의 저항을 가졌다. 모든 전압 프로토콜은 pClamp 8 (Axon Instruments) 소프트웨어를 사용하여 생성하였다. 데이터는 1 또는 5 kHz 에서 디지털화하였고, 추가적인 분석을 위해 PC 에 기록하였다. 데이터는 Clampfit (Axon Instruments), Excel (Microsoft, Redmond, WA) 및 Origin Software (MicroCal, LLC; Northampton,

MA) 를 사용하여 분석하였다. 모든 전체-세포 기록화는 실온에서 수행하였다. 내부 용액은 하기를 함유했다 (mM 단위): 100 KF, 40 KCl, 5 NaCl, 10 EGTA 및 10 HEPES (pH = 7.4, KOH 로 조정). 외부 용액은 70 mM NaCl, 0.3 mM CaCl_2 , 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 10 mM 글루코오스 및 134 mM 수크로오스 (pH = 7.4, NaOH 로 조정) 를 함유하였다. 모든 화학약품은 다른 언급이 없는 한, Sigma 제품을 사용하였다.

[0824] P2X_7 수용체를 200 μM 의 P2X_7 아고니스트, BzATP 로 활성화시켰다. -80 mV 의 전위를 유지한 채, 활성화된 내향 전류를 시험 화합물의 존재 및 부재 하에서 기록하였다. 그 후, 각각의 시험 화합물에 대한 억제% 를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[0825] 억제% = $100 - 100 \times (\text{화합물에서의 전류 진폭} / \text{대조군에서의 전류 진폭})$.

[0826] P2X_7 수용체에 대한 시험 화합물의 IC_{50} 를 전기생리학적으로 결정하기 위해, 상기 화합물의 몇몇의 농도를 시험하고, P2X_7 전류에 대한 이의 억제를 상기와 같이 계산하였다. 이러한 투여량-반응 곡선을 Origin software (Microcal, MA) 를 사용하여 하기 방정식으로 최적화하였다:

[0827]
$$\text{억제\%} = 100 / (1 + (\text{IC}_{50} / \text{C})^N)$$

[0828] [식 중, C 는 안타고니스트의 농도이고, N 은 힐 계수이고, IC_{50} 는 P2X_7 수용체에 대한 화합물 IC_{50} 값을 나타냄].

[0829] 실시예 5

[0830] 통증 경감 측정을 위한 카라기난 (Carrageenan) 유도성 기계적 감각과민 (발 압력) 검정

[0831] 본 실시예는 시험 화합물에 의해 제공되는 통증 경감의 정도를 평가하기 위한 대표적인 방법을 예시한다.

[0832] 성체 수컷의 프래그 돌리(Sprague Dawley) 래트 (200~300g; Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis, IN 사로부터 입수) 를 임의로 사료 및 물이 공급되는 12 시간 명/암 주기(light/dark cycle) 하에서 사육하였다.

본 검정을 위해, 모든 동물을 한번 습관화하고, 두번 기준화하고, 한번 시험하였다 (각각의 절차는 개별적인 날에 수행함). 각 날의 절차 전, 동물을 절차의 시작 전에 시험 장소에서 1 시간 이상 동안 순응시켰다.

습관화를 위해, 각각의 동물을 시험을 위해 요구되는 그대로 상기 동물 앞에 연속적으로 연장된 각각의 뒷발로 부드럽게 억제하였다. 이러한 절차를 뒷발을 교대로하여 수행하고, 각각의 뒷발에 대해 3 번 반복하였다.

그 후, 동물을 연속된 날에 1차 기준, 2차 기준 및 시험에 적용시켰다. 각각의 기준화를 위하여, 상기 동물을 습관화 세션에서와 같이 억제시키고, 발 압력 시험 기구 (Digital Randall Selitto, IITC Inc., Woodland Hills, CA) 를 사용하여 발을 시험하였다. 동물을 10 마리의 군으로 기준화 및 시험하고, 각각의 동물을 왼쪽 및 오른쪽 뒷발에 1 번 시험하고, 뒤이어 다음 연속된 동물에 시험하였다. 이러한 절차를 각각의 뒷발에 대한 총 3 번의 측정에 대해 3 번 반복하였다. 주어진 발에 대한 임의의 개별 기록이 기타 두 번의 기록과 완전히 상이한 (약 100 g 초과로 상이) 경우, 상기 뒷발을 4 번째로 재시험하고, 가장 일관된 3 개 점수의 평균을 사용하였다. 시험 당일, 모든 동물에게 시험 3 시간 전, 0.1 mL 0.5% ~ 1.5% 카라기난 (식염수 중에 용해) 을 백서의 족부 (intraplantar) 에 주입하였다. 시험 화합물 또는 비히클은 시험 전 다양한 시간지점에서 다양한 경로로 투여할 수 있으나, 임의의 특정한 검정에서는, 경로 및 시간지점은 시험 화합물이 투여되는 각각의 처리군 내 동물 (상이한 용량의 시험 화합물이 상기 각각의 군에 투여될 수 있음) 및 비히클 대조군이 투여되는 처리군의 동물에 있어서 동일하였다. 화합물이 경구적으로 투여되는 경우, 상기 동물을 시험 전 저녁에 금식시켰다. 기준화와 마찬가지로, 각각의 뒷발을 3 번 시험하고, 상기 결과를 분석을 위해 기록하였다.

[0833] 통각 과민 값을 시험 당일 왼발 무게 힘 점수 (left foot gram force score) 의 방법으로서 각각의 처리군에 대하여 계산하였다 (왼발만 (left foot only) 또는 LFO 점수). 처리군 사이의 통계적 유의성을 시험 이후에 최소 유의차 검정 (LSD) 에 따라 LFO 점수에 대한 ANOVA 를 이용하여 결정하였다. $p < 0.05$ 는 통계적 유의차가 있는 것으로 고려된다.

[0834] 화합물을 시험 바로 전 단일 거환약 (bolus) 로서, 또는 시험 전 며칠 동안: 1일 1 또는 2 또는 3 번 (0.01~50 mg/kg, 경구적으로, 비경구적으로 또는 국소적으로) 투여하는 경우, 앞서 기술된 바와 같이 결정되는, 비히클 대조군과 비교하여 화합물이 통각 과민 값에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내는 경우, 상기 화합물이 모델에서 통증을 경감시키는 것으로 해석하였다.