

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0021218 (43) 공개일자 2009년02월27일
(51) Int. Cl. <i>C07D 495/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-7000621 (22) 출원일자 2009년01월12일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2009년01월12일 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/013776 국제출원일자 2007년06월12일 (87) 국제공개번호 WO 2007/146284 국제공개일자 2007년12월21일 (30) 우선권주장 60/812,765 2006년06월12일 미국(US)	(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 미국 매사추세츠주 02139-4242 캄브리지 웨이벌리 스트리트 130 (72) 발명자 패닝 레프 티.디. 미국 캘리포니아주 92078 산 마르코스 돌 웨이 115 조쉬 프라모드 미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 라이프 웨이 12767 (뒷면에 계속) (74) 대리인 이범래

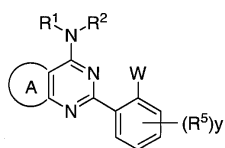
전체 청구항 수 : 총 238 항

(54) 이온 채널의 조절제로서 유용한 티에노피리미딘

(57) 요약

본 발명은 이온 채널의 억제제로서 유용한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 각종 장애의 치료에 대한 상기 조성물의 사용 방법을 제공한다.

화학식 I



(72) 발명자

크레네티스키 폴

미국 캘리포니아주 92126 샌 디에고 알론다 코트
11045

터민 안드레아스

미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 원더링 로드
2080

월슨 던

미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 피펴로 스트리트
9317

장 올리안

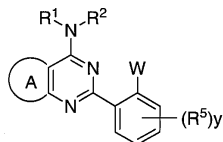
미국 펜실베이니아주 19067 야들리 아스펜 우즈 드
라이브 571

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

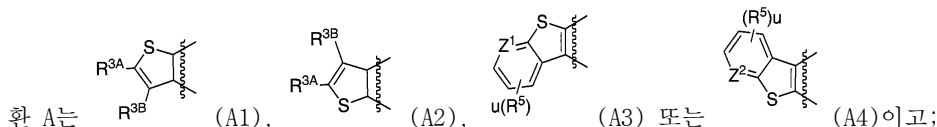
화학식 I



위의 화학식 I에서,

W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;



y는 0 내지 4이고;

u는 0 내지 3이고;

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

각각의 R^{3A}, R^{3B}, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 쇠이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹이며; 각각의 R^V는 독립적으로 -R^V, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^V, -SR^V, -N(R^V)₂, -NR^VCOR^V, -NR^VCON(R^V)₂, -NR^VCO₂R^V, -COR^V, -CO₂R^V, -OCOR^V, -CON(R^V)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^V)₂, -SOR^V, -SO₂R^V, -SO₂N(R^V)₂, -NR^VSO₂R^V, -NR^VSO₂N(R^V)₂, -COCOR^V, -COCH₂COR^V, -OP(O)(OR^V)₂, -P(O)(OR^V)₂, -OP(O)₂OR^V, -P(O)₂OR^V, -PO(R^V)₂ 및 -OPO(R^V)₂로부터 선택되며, 여기서, R^V는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족이고;

각각의 R'는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z는 독립적으로 -R^T, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^T, -SR^T, -N(R^T)₂, -NR^TCOR^T, -NR^TCON(R^T)₂, -NR^TCO₂R^T, -COR^T, -CO₂R^T,

$-\text{OCOR}^T$, $-\text{CON}(\text{R}^T)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^T)_2$, $-\text{SOR}^T$, $-\text{SO}_2\text{R}^T$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$, $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{R}^T$, $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$, $-\text{COCOR}^T$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^T$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^T)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^T)_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^T$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^T$, $-\text{PO}(\text{R}^T)_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^T)_2$ 로부터 선택되며; 여기서, R^T 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-\text{R}^Q$, 할로젠, $=\text{O}$, $=\text{NR}^Q$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^Q$, $-\text{SR}^Q$, $-\text{N}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{NR}^Q\text{COR}^Q$, $-\text{NR}^Q\text{CON}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{NR}^Q\text{CO}_2\text{R}^Q$, $-\text{COR}^Q$, $-\text{CO}_2\text{R}^Q$, $-\text{OCOR}^Q$, $-\text{CON}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{SOR}^Q$, $-\text{SO}_2\text{R}^Q$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{R}^Q$, $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{COCOR}^Q$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^Q$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^Q$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^Q$, $-\text{PO}(\text{R}^Q)_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^Q)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^Q 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R' , 2개의 R , 또는 2개의 R' 는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-\text{R}^S$, 할로젠, $=\text{O}$, $=\text{NR}^S$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^S$, $-\text{SR}^S$, $-\text{N}(\text{R}^S)_2$, $-\text{NR}^S\text{COR}^S$, $-\text{NR}^S\text{CON}(\text{R}^S)_2$, $-\text{NR}^S\text{CO}_2\text{R}^S$, $-\text{COR}^S$, $-\text{CO}_2\text{R}^S$, $-\text{OCOR}^S$, $-\text{CON}(\text{R}^S)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^S)_2$, $-\text{SOR}^S$, $-\text{SO}_2\text{R}^S$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^S)_2$, $-\text{NR}^S\text{SO}_2\text{R}^S$, $-\text{NR}^S\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^S)_2$, $-\text{COCOR}^S$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^S$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^S)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^S)_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^S$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^S$, $-\text{PO}(\text{R}^S)_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^S)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다);

단,

A. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 치환되지 않은 피페라진 환을 형성하고, 환 A가 환 A1이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 수소이고, W가 할로이고, y가 1 내지 4인 경우, R^5 는 니트로, 할로, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시가 아니고;

B. 환 A가 환 A1이고, R^{3A} 가 수소, CO_2H 또는 CONH_2 이고, R^{3B} 가 수소 또는 메틸이고, R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하고(여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 $-\text{R}^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, z는 0 내지 5이다), W가 플루오로이고, y가 1 내지 2이고, Q가 결합인 경우, R^X 는 할로젠이 아니고;

C. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 치환되지 않은 아제파닐 환을 형성하고, 환 A가 환 A1이고, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 수소인 경우, W는 NMe_2 , OMe 또는 F가 아니고;

D. 환 A가 환 A1이고, R^{3A} 가 수소이고, R^{3B} 는 메틸이고, R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소로부터 선택된 추가의 헤테로 원자를 0 내지 1개 갖는 임의로 치환된 6원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하고(여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황에서 독립적인 z개의 $-\text{R}^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, z는 0 내지 5이다), y가 2이고, Q가 결합이고, R^X 가 할로젠인 경우, W는 $\text{N}(\text{R}')_2$ 가 아니고;

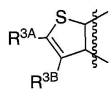
E. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자

를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하고(여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z 개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, z 는 0 내지 5이다), W가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, 환 A가 환 A2이고, R^{3B} 는 $Q-R^X$ 인 경우, R^{3A} 는 시아노가 아니고;

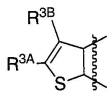
F. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z 개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환된, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 옥사제판 또는 티아제판 환을 형성하고(여기서, z 는 0 내지 5이다), W가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, 환 A가 환 A1 또는 환 A2이고, R^{3A} 및 R^{3B} 중의 하나 또는 둘 다가 $Q-R^X$ 이고, Q가 결합 또는 C_1 알킬리덴 채인 경우, R^X 는 $-N(R')_2$ 가 아니고;

G. 환 A가 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 $Q-R^X$ 이고, W가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^X$ 인 경우, R^1 및 R^2 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 4-치환된 피페리딘 환을 형성하지 않으며, 여기서, z 는 1이고, $-R^4$ 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'SO_2R'$ 이거나, 여기서, z 는 1이고, $-R^4$ 는 1-메톡시메틸, 1-메톡시프로판-2-올 또는 1-에톡시프로판-2-올이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 환 A가 환 A1  (여기서, R^{3A} 및 R^{3B} 는 제1항에서 정의한 바와 같다)인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 환 A가 환 A2  (여기서, R^{3A} 및 R^{3B} 는 제1항에서 정의한 바와 같다)인, 화합물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, R^{3A} 및 R^{3B} 가 $Q-R^X$ 이며, Q가 결합이고, R^X 가 $-R'$ 인, 화합물.

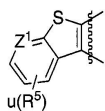
청구항 5

제4항에 있어서, R^{3A} 및 R^{3B} 가 $Q-R^X$ 이고; Q가 결합이고; R^X 가 $-R'$ 이고; $-R'$ 가 수소; 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환된 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^{3A} 및 R^{3B} 가 $Q-R^X$ 이고; Q가 결합이고; R^X 가 $-R'$ 이고; $-R'$ 가 수소; 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환된 5 내지 6원 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7



제1항에 있어서, 환 A가 환 A3 (여기서, Z^1 , R^5 및 u 는 제1항에서 정의한 바와 같다)인, 화합물.

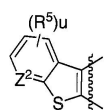
청구항 8

제7항에 있어서, Z^1 이 N이고, u 가 1 내지 3이고, R^5 가 $Q-R^x$ 이며, Q 가 결합이고, R^x 가 $-R'$ 이고, $-R'$ 가 0 내지 5개의 R^z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 및 수소로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, Z^1 이 N이고, u 가 1 내지 3이고, R^5 가 $Q-R^x$ 이고, Q 가 결합이고, R^x 는 $-R'$ 이고, $-R'$ 가 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10



제1항에 있어서, 환 A가 환 A4 (여기서, Z^1 , R^5 및 u 는 제1항에서 정의한 바와 같다)인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 aa의 아제티디닐 환을 형성하는, 화합물.

화학식 aa



청구항 12

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 bb의 피롤리디닐 환을 형성하는, 화합물.

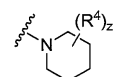
화학식 bb



청구항 13

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 cc의 피페리디닐 환을 형성하는, 화합물.

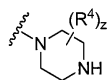
화학식 cc



청구항 14

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 dd의 피페라지닐 환을 형성하는, 화합물.

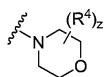
화학식 dd



청구항 15

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 ee의 모르폴리닐 환을 형성하는, 화합물.

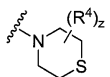
화학식 ee



청구항 16

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 ff의 티오모르폴리닐 환을 형성하는, 화합물.

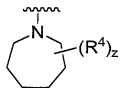
화학식 ff



청구항 17

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 gg의 아제파닐 환을 형성하는, 화합물.

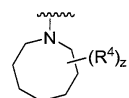
화학식 gg



청구항 18

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 hh의 아조카닐 환을 형성하는, 화합물.

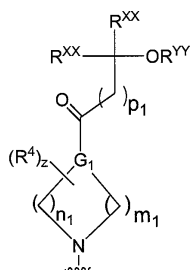
화학식 hh



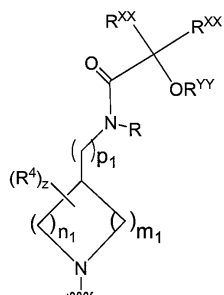
청구항 19

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 ii 또는 화학식 jj의 환을 형성하는, 화합물.

화학식 ii



화학식 jj



위의 화학식 ii 및 jj에서,

G_1 은 $-N-$, $-CH-NH-$ 또는 $-CH-CH_2-NH-$ 이고;

각각의 m_1 및 n_1 은 독립적으로 0 내지 3이고, m_1+n_1 은 2 내지 6이고;

p_1 은 0 내지 2이고;

z 는 0 내지 4이고;

각각의 R^{XX} 는 수소; C_{1-6} 지방족 그룹; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며; 여기서, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이고; 단, R^{XX} 는 둘 다 동시에 수소가 아니고;

R^{YY} 는 수소, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-P(O)(OR')_2$, $-P(O)_2OR'$ 또는 $-PO(R')$ 이고;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

청구항 20

제19항에 있어서, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 수소가 아닌, 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, R^{XX} 가 둘 다 수소가 아닌, 화합물.

청구항 22

제19항에 있어서, p_1 이 0인, 화합물.

청구항 23

제19항에 있어서, p_1 이 1인, 화합물.

청구항 24

제19항에 있어서, p_1 이 2인, 화합물.

청구항 25

제19항에 있어서, m_1 및 n_1 이 각각 1인, 화합물.

청구항 26

제19항에 있어서, m_1 및 n_1 이 각각 2인, 화합물.

청구항 27

제19항에 있어서, m_1 및 n_1 이 각각 3인, 화합물.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{xx} 가 C_{1-6} 지방족 그룹이며, 여기서, R^{xx} 는 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3인, 화합물.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{xx} 가 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 그룹이며, 여기서, w_1 은 0 내지 3인, 화합물.

청구항 30

제19항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{xx} 가 C_1-C_6 알킬 그룹인, 화합물.

청구항 31

제19항에 있어서, R^{xx} 가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R^{xx} 가 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 이 0 내지 3인, 화합물.

청구항 32

제19항에 있어서, R^{xx} 가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환이며, 여기서, R^{xx} 가 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 이 0 내지 3인, 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, R^{xx} 가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R^{xx} 는 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 이 0 내지 3인, 화합물.

청구항 34

제19항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{yy} 가 수소, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-P(O)(OR')_2$, $-P(O)_2OR'$ 또는 $-PO(R')$ 인, 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, R^{yy} 가 수소인, 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서, R^{YY} 가 $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-P(O)(OR')_2$, $-P(O)_2OR'$ 또는 $-PO(R')$ 인, 화합물.

청구항 37

제19항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

청구항 38

제19항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 39

제19항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸인, 화합물.

청구항 40

제19항에 있어서, R^{YY} 가 수소이고, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 41

제19항에 있어서, p_1 이 0이고, R^{YY} 가 수소이고, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

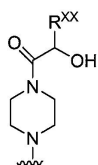
청구항 42

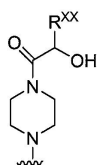
제19항에 있어서, R^{YY} 가 수소이고, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 43

제19항에 있어서, p_1 이 0이고, R^{YY} 가 수소이고, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 44



제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 화학식 의 환을 형성하는, 화합물.

청구항 45

제44항에 있어서, R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

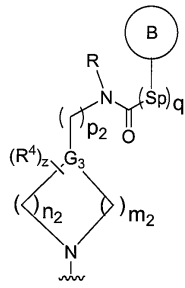
청구항 46

제45항에 있어서, R^{XX} 가 메틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸인, 화합물.

청구항 47

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 kk의 환을 형성하는, 화합물.

화학식 kk



위의 화학식 kk에서,

G₃은 -N- 또는 CH이고;

각각의 m₂ 및 n₂는 독립적으로 0 내지 3이고, m₂+n₂는 2 내지 6이고;

p₂는 0 내지 2이며; 단, G₃이 N인 경우, p₂는 0이 아니고;

q₂는 0 또는 1이고;

z는 0 내지 4이고;

Sp는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 링커이며, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -C(=N-CN), -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂- 또는 -NR'SO₂NR'-에 의해 대체되고;

환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며; 여기서, 환 B는 독립적인 w₂개의 -R¹²에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₂는 0 내지 4이고; 각각의 R¹²는 독립적으로 Q-R^x이다.

청구항 48

제47항에 있어서, G₃이 N인, 화합물.

청구항 49

제47항에 있어서, G₃이 CH인, 화합물.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중의 어느 한 항에 있어서, p₂가 0인, 화합물.

청구항 51

제47항 내지 제49항 중의 어느 한 항에 있어서, p₂가 1인, 화합물.

청구항 52

제47항 내지 제49항 중의 어느 한 항에 있어서, p₂가 2인, 화합물.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서, q₂가 0인, 화합물.

청구항 54

제47항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서, q_2 가 1인, 화합물.

청구항 55

제47항에 있어서, p_2 가 1이고, q_2 가 1인, 화합물.

청구항 56

제47항에 있어서, G_3 이 CH이고, p_2 가 0이고, q_2 가 1인, 화합물.

청구항 57

제47항 내지 제56항 중의 어느 한 항에 있어서, m_2 및 n_2 가 각각 1인, 화합물.

청구항 58

제47항 내지 제56항 중의 어느 한 항에 있어서, m_2 및 n_2 가 각각 2인, 화합물.

청구항 59

제47항 내지 제58항 중의 어느 한 항에 있어서, Sp 가 -O-, -S- 및 -NR'-로부터 선택되는, 화합물.

청구항 60

제47항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, Sp 가 -O-인, 화합물.

청구항 61

제47항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, Sp 가 -NR'-인, 화합물.

청구항 62

제47항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서, Sp 가 -NH-인, 화합물.

청구항 63

제47항 내지 제62항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B가 0, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_2 가 0 내지 4인, 화합물.

청구항 64

제47항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B가 0, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_2 가 0 내지 4인, 화합물.

청구항 65

제47항 내지 제64항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B가 0, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_2 가 0 내지 4인, 화합물.

청구항 66

제47항 내지 제65항 중의 어느 한 항에 있어서, w_2 가 0인, 화합물.

청구항 67

제47항 내지 제66항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B가 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 68

제47항에 있어서, Sp가 결합, 0 또는 -O-CH₂-이고, p₂가 1이고, R이 수소이고, n₂ 및 m₂가 둘 다 동시에 1 또는 2인, 화합물.

청구항 69

제47항 내지 제68항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, R이 C₁-C₆ 알킬인, 화합물.

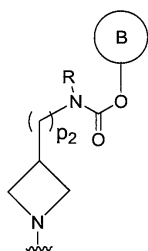
청구항 71

제70항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸인, 화합물.

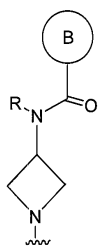
청구항 72

제1항에 있어서, 함께 결합된 R¹ 및 R²가 화학식 kk-i 또는 화학식 kk-ii의 환을 형성하는, 화합물.

화학식 kk-i



화학식 kk-ii



청구항 73

제72항에 있어서, 환 B가 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w₂개의 -R¹²에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₂가 0 내지 4인, 화합물.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

청구항 75

제74항에 있어서, R이 수소이고, 환 B가 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

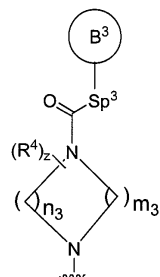
청구항 76

제72항 내지 제75항 중의 어느 한 항에 있어서, Sp^3 가 결합, $-O-$ 또는 $-O-CH_2-$ 인, 화합물.

청구항 77

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 11의 환을 형성하는, 화합물.

화학식 11



위의 화학식 11에서,

각각의 m_3 및 n_3 은 독립적으로 0 내지 3이고, m_3+n_3 은 2 내지 6이고;

z 는 0 내지 4이고;

Sp^3 은 $-O-$, $-S-$, $-NR'-$ 또는 C_1-C_6 알킬리텐 링커이며, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-CS-$, $-COCO-$, $-CONR'-$, $-CONR'NR'-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR'CO_2-$, $-NR'CONR'-$, $-OCONR'-$, $-NR'NR'$, $-NR'NR'CO-$, $-NR'CO-$, $-SO$, $-SO_2-$, $-NR'-$, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$ 또는 $-NR'SO_2NR'-$ 에 의해 대체되며, 단 Sp^3 은 탄소 이외의 원자를 통하여 카보닐 그룹에 결합되고;

환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이고;

각각의 $-R^{13}$ 은 독립적으로 $Q-R^x$ 이다.

청구항 78

제77항에 있어서, Sp^3 이 $-O-$, $-S-$ 및 $-NR'-$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, Sp^3 이 $-O-$ 인, 화합물.

청구항 80

제77항에 있어서, Sp^3 이 $-O-CH_2-$ 인, 화합물.

청구항 81

제78항에 있어서, Sp^3 이 $-NR'-$ 인, 화합물.

청구항 82

제78항에 있어서, Sp^3 이 $-NH-$ 인, 화합물.

청구항 83

제78항에 있어서, Sp^3 이 $-NH-CH_2-$ 인, 화합물.

청구항 84

제77항 내지 제83항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 m_3 및 n_3 이 1인, 화합물.

청구항 85

제77항 내지 제83항 중의 어느 한 항에 있어서, m_3 및 n_3 이 2인, 화합물.

청구항 86

제77항 내지 제85항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B^3 이 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 이 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 이 0 내지 4인, 화합물.

청구항 87

제86항에 있어서, 환 B^3 이 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 이 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 이 0 내지 4인, 화합물.

청구항 88

제77항 내지 제85항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B^3 이 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 이 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 이 0 내지 4인, 화합물.

청구항 89

제77항 내지 제88항 중의 어느 한 항에 있어서, w_3 이 0인, 화합물.

청구항 90

제77항 내지 제89항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B^3 이 테트라하이드로푸라닐인, 화합물.

청구항 91

제77항에 있어서, Sp^3 이 결합, O 또는 $-O-CH_2-$ 이고, R이 수소이고, n_3 및 m_3 이 둘 다 동시에 1 또는 2인, 화합물.

청구항 92

제77항 내지 제91항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

청구항 93

제77항 내지 제92항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 94

제93항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸인, 화합물.

청구항 95

제77항 내지 제94항 중의 어느 한 항에 있어서, z가 0인, 화합물.

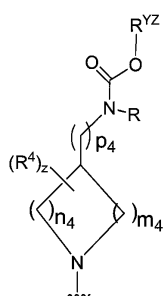
청구항 96

제77항 내지 제85항 중의 어느 한 항에 있어서, 환 B³이 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B³이 독립적인 w₃개의 -R¹³에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₃이 0 내지 4인, 화합물.

청구항 97

제1항에 있어서, 함께 결합된 R¹ 및 R²가 화학식 mm의 환을 형성하는, 화합물.

화학식 mm



위의 화학식 mm에서,

각각의 m₄ 및 n₄는 독립적으로 0 내지 3이고, m₄+n₄는 2 내지 6이고;

p₄는 1 내지 2이고;

R^{YZ}는 독립적인 w₄개의 -R¹⁴에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹이며, 여기서, w₄는 0 내지 3이고;

각각의 R¹⁴는 독립적으로 Q-R^x이다.

청구항 98

제97항에 있어서, p₄가 1인, 화합물.

청구항 99

제98항에 있어서, p₄가 2인, 화합물.

청구항 100

제96항 내지 제99항 중의 어느 한 항에 있어서, m₄ 및 n₄가 각각 1인, 화합물.

청구항 101

제96항 내지 제99항 중의 어느 한 항에 있어서, m₄ 및 n₄가 각각 2인, 화합물.

청구항 102

제96항 내지 제99항 중의 어느 한 항에 있어서, m₄ 및 n₄가 각각 3인, 화합물.

청구항 103

제97항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{yz} 가 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서, w_4 가 0 내지 3인, 화합물.

청구항 104

제103항에 있어서, R^{yz} 가 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이며, 여기서, w_4 가 0 내지 3인, 화합물.

청구항 105

제103항에 있어서, R^{yz} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 106

제96항 내지 제105항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 수소인, 화합물.

청구항 107

제96항 내지 제105항 중의 어느 한 항에 있어서, R이 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

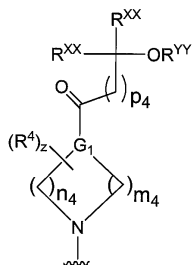
청구항 108

제107항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸인, 화합물.

청구항 109

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 결합되어 화학식 nn의 환을 형성하는, 화합물.

화학식 nn



청구항 110

제109항에 있어서, G_1 이 -N-인, 화합물.

청구항 111

제109항에 있어서, G_1 이 -CH-NH-인, 화합물.

청구항 112

109항에 있어서, G_1 이 -CH-CH₂-NH-인, 화합물.

청구항 113

제109항 내지 제112항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{yy} 가 수소이고, 하나의 R^{xx} 가 수소이고, 나머지 R^{xx} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

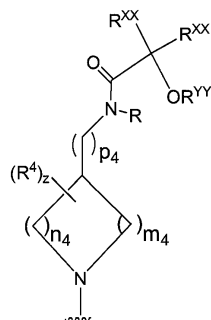
청구항 114

제109항 내지 제113항 중의 어느 한 항에 있어서, p_4 가 0이고, R^{YY} 가 수소이고, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 115

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 결합되어 화학식 pp의 환을 형성하는, 화합물.

화학식 pp



청구항 116

제115항에 있어서, R^{YY} 가 수소이고, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 117

제109항 내지 제116항 중의 어느 한 항에 있어서, p_4 가 0이고, R^{YY} 가 수소이고, 하나의 R^{XX} 가 수소이고, 나머지 R^{XX} 가 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중의 어느 한 항에 있어서, W가 OR'인, 화합물.

청구항 119

제118항에 있어서, W가 OH인, 화합물.

청구항 120

제1항 내지 제119항 중의 어느 한 항에 있어서, W가 SR'인, 화합물.

청구항 121

제120항에 있어서, W가 SH인, 화합물.

청구항 122

제1항 내지 제119항 중의 어느 한 항에 있어서, W가 $N(R')_2$ 인, 화합물.

청구항 123

제122항에 있어서, W가 NHR'인, 화합물.

청구항 124

제123항에 있어서, W가 NH_2 인, 화합물.

청구항 125

제1항 내지 제119항 중의 어느 한 항에 있어서, W가 CHF₂ 또는 CH₂F인, 화합물.

청구항 126

제125항에 있어서, W가 CHF₂인, 화합물.

청구항 127

제125항에 있어서, W가 CH₂F인, 화합물.

청구항 128

제1항 내지 제127항 중의 어느 한 항에 있어서, z가 0 내지 5인, 화합물.

청구항 129

제128항에 있어서, z가 1 내지 3인, 화합물.

청구항 130

제129항에 있어서, z가 1 내지 2인, 화합물.

청구항 131

제130항에 있어서, z가 1인, 화합물.

청구항 132

제1항 내지 제131항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁴가 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂이거나; 또는 C₁-C₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬, 사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인, 화합물.

청구항 133

제132항에 있어서, R⁴가 독립적으로 Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂(CH₂)₃CH₃, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₂CH₃, -C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCOOCH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₃이거나; 또는 -피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노, C₁₋₄ 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질, 벤질옥시, -CH₂ 사이클로헥실, 피리딜, -CH₂ 피리딜 및 -CH₂ 티아졸릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인, 화합물.

청구항 134

제1항에 있어서, 함께 결합된 R¹ 및 R²가 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z가 1 또는 2이고, 하나 이상의 R⁴가 -NRSO₂R', -NRCOOR' 또는 -NRCOR'인, 화합물.

청구항 135

제134항에 있어서, 함께 결합된 R¹ 및 R²가 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z가 1이고, R⁴가 -NRSO₂R'인, 화합물.

청구항 136

제134항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z 가 1이고, R^4 가 $-NRCOOR'$ 인, 화합물.

청구항 137

제134항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z 가 1이고, R^4 가 $-NRCOR'$ 인, 화합물.

청구항 138

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(화학식 bb)이며, 위의 화학식 bb에서, z 가 1 또는 2이고, R^4 가 Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ 또는 $-CH_2OR'$ 인, 화합물.

청구항 139

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 가 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 가 Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ 또는 $-CH_2OR'$, $-NRSO_2R'$, $-NRCOOR'$, 또는 $-OCON(R')_2$ 인, 화합물.

청구항 140

제139항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 가 1이고, R^4 가 F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ 또는 $-CH_2OR'$ 인, 화합물.

청구항 141

제139항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 가 1이고, R^4 가 $-NRSO_2R'$ 인, 화합물.

청구항 142

제139항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 가 1이고, R^4 가 $-NRCOOR'$ 인, 화합물.

청구항 143

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 가 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 가 $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ 또는 $-COOR'$ 인, 화합물.

청구항 144

제143항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 가 1이고, R^4 가 $-SOR'$ 인, 화합물.

청구항 145

제143항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 가 1이고, R^4 가 $-COOR'$ 인, 화합물.

청구항 146

제143항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{CON}(R')_2$ 인, 화합물.

청구항 147

제143항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$ 인, 화합물.

청구항 148

제143항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{COR}'$ 인, 화합물.

청구항 149

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 가 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 가 $-\text{SOR}'$, $-\text{CON}(R')_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$, $-\text{COR}'$ 또는 $-\text{COOR}'$ 인, 화합물.

청구항 150

제149항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{SOR}'$ 인, 화합물.

청구항 151

제149항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{COOR}'$ 인, 화합물.

청구항 152

제149항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{CON}(R')_2$ 인, 화합물.

청구항 153

제149항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$ 인, 화합물.

청구항 154

제149항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 가 1이고, R^4 가 $-\text{COR}'$ 인, 화합물.

청구항 155

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 가 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 가 $-\text{SOR}'$, $-\text{CON}(R')_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$, $-\text{COR}'$ 또는 $-\text{COOR}'$ 인, 화합물.

청구항 156

제155항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 가 1이고, R^4 가 -SOR'인, 화합물.

청구항 157

제155항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 가 1이고, R^4 가 -COOR'인, 화합물.

청구항 158

제155항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 가 1이고, R^4 가 -CON(R')₂인, 화합물.

청구항 159

제155항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 가 1이고, R^4 가 -SO₂N(R')₂인, 화합물.

청구항 160

제155항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 가 1이고, R^4 가 -COR'인, 화합물.

청구항 161

제1항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 가 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 가 -SOR', -CON(R')₂, -SO₂N(R')₂, -COR' 또는 -COOR'인, 화합물.

청구항 162

제161항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 는 1이고, R^4 는 -SOR'인, 화합물.

청구항 163

제161항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 가 1이고, R^4 가 -COOR'인, 화합물.

청구항 164

제161항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 가 1이고, R^4 가 -CON(R')₂인, 화합물.

청구항 165

제161항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 가 1이고, R^4 가 -SO₂N(R')₂인, 화합물.

청구항 166

제161항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 임의로 치환된 아조칸-1-일(hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z가 1이고, R^4 가 -COR'인, 화합물.

청구항 167

제133항 내지 제166항 중의 어느 한 항에 있어서, y가 0 내지 4인, 화합물.

청구항 168

제167항에 있어서, y가 0인, 화합물.

청구항 169

제167항에 있어서, y가 1 내지 3인, 화합물.

청구항 170

제169항에 있어서, y가 1 내지 2인, 화합물.

청구항 171

제170항에 있어서, y가 1인, 화합물.

청구항 172

제133항 내지 제171항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -NRCOR', -CON(R')₂, -S(O)₂N(R')₂, -OCOR', -COR', -CO₂R', -OCON(R')₂, -NR'SO₂R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂, -PO₂(R')₂이거나; 또는 C₁-C₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬, 사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인, 화합물.

청구항 173

제172항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로 Cl, Br, F, CF₃, Me, Et, CN, -COOH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂, -N(iPr)₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCOCH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHC(CH₃)₂, -OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-피페라진-1-일, -OCOCH(CH₃)₂, -OCO(사이클로펜틸), -COCH₃, 임의로 치환된 페녹시 또는 임의로 치환된 벤질옥시인, 화합물.

청구항 174

제173항에 있어서, R^5 가 F인, 화합물.

청구항 175

제172항에 있어서, R^5 가 OR'인, 화합물.

청구항 176

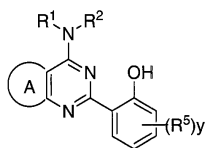
제175항에 있어서, R^5 가 OH인, 화합물.

청구항 177

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 I-A인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합

물.

화학식 I-A



위의 화학식 I-A에서,

R^1 , R^2 , R^5 , y 및 환 A는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 178

제177항에 있어서, 환 A가 환 A1 또는 환 A2인 경우, R^{3A} 및 R^{3B} 중의 하나가 수소이거나 R^{3A} 및 R^{3B} 가 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 179

제178항에 있어서, 환 A1 또는 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B} 가 독립적으로 $Q-R^X$ 인, 화합물.

청구항 180

제179항에 있어서, Q가 C_1-C_6 알킬리덴인, 화합물.

청구항 181

제179항에 있어서, Q가 C_1-C_4 알킬리덴인, 화합물.

청구항 182

제179항에 있어서, Q가 $-CH_2-$ 인, 화합물.

청구항 183

제179항에 있어서, Q가 결합이고, 각각의 R^X 가 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 184

제179항에 있어서, Q가 결합이고, 각각의 R^X 가 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ 이거나; 또는 C_1-C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인, 화합물.

청구항 185

제183항에 있어서, 각각의 R^X 가 독립적으로 R' 인, 화합물.

청구항 186

제177항에 있어서, 환 A가 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 가 수소인, 화합물.

청구항 187

제177항에 있어서, 환 A가 환 A3 또는 A4이며, u가 1 내지 3이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^X$ 인, 화합물.

청구항 188

제187항에 있어서, Q가 C_1-C_6 알킬리텐인, 화합물.

청구항 189

제187항에 있어서, Q가 C_1-C_4 알킬리텐인, 화합물.

청구항 190

제187항에 있어서, Q가 $-CH_2-$ 인, 화합물.

청구항 191

제187항에 있어서, Q가 결합이고, R^X 가 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 192

제191항에 있어서, R^X 가 R' 인, 화합물.

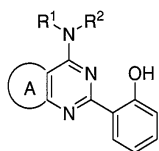
청구항 193

제187항에 있어서, Q가 결합이고, 각각의 R^X 가 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$ 또는 C_1-C_6 지방족이거나, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인, 화합물.

청구항 194

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 I-A-i인, 화합물.

화학식 I-A-i

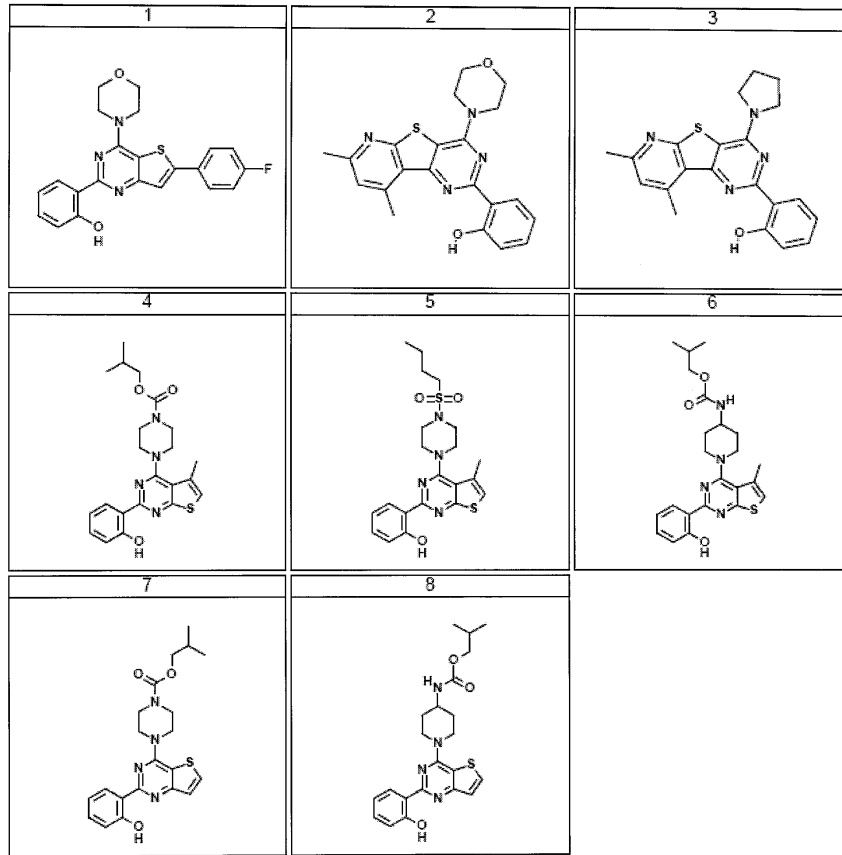


위의 화학식 I-A-i에서,

R^1 , R^2 및 환 A는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 195

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 하기 화학식의 화합물로부터 선택되는 화합물.



청구항 196

제1항 내지 제195항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 보조제 또는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 197

급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능(ataxia), 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금(incontinence), 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통(radicular pain), 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는 중증의 질환, 장애 또는 상태를 앓는 환자에게 제196항에 따르는 조성물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는,

급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 198

제197항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가 전압-개폐 나트륨 채널의 활성화 또는 과다활동에 관련된, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 199

제197항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증인, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 200

제197항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통인, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 201

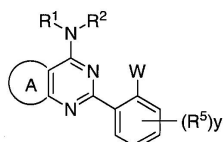
제197항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가, 중증의 또는 난치성 통증, 급성 통증, 수술 후 통증, 등 통증 또는 암 통증인, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 202

급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는 중증의 질환, 장애 또는 상태를 앓는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는,

급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

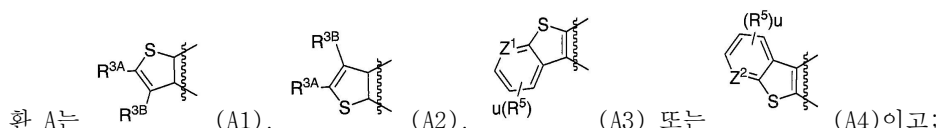
화학식 I



위의 화학식 I에서,

W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;



y는 0 내지 4이고;

u는 0 내지 3이고;

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^4 및 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1 - C_6 알킬리텐 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ 또는 $-POR-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^V 는 독립적으로 $-R^V$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^V$, $-SR^V$, $-N(R^V)_2$, $-NR^V COR^V$, $-NR^V CON(R^V)_2$, $-NR^V CO_2R^V$, $-COR^V$, $-CO_2R^V$, $-OCOR^V$, $-CON(R^V)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^V)_2$, $-SOR^V$, $-SO_2R^V$, $-SO_2N(R^V)_2$, $-NR^V SO_2R^V$, $-NR^V SO_2N(R^V)_2$, $-COCOR^V$, $-COCH_2COR^V$, $-OP(O)(OR^V)_2$, $-P(O)(OR^V)_2$, $-OP(O)_2OR^V$, $-P(O)_2OR^V$, $-PO(R^V)_2$ 및 $-OPO(R^V)_2$ 로부터 선택되며, 여기서, R^V 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이고;

각각의 R' 는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z 는 독립적으로 $-R^T$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^T$, $-SR^T$, $-N(R^T)_2$, $-NR^T COR^T$, $-NR^T CON(R^T)_2$, $-NR^T CO_2R^T$, $-COR^T$, $-CO_2R^T$, $-OCOR^T$, $-CON(R^T)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^T)_2$, $-SOR^T$, $-SO_2R^T$, $-SO_2N(R^T)_2$, $-NR^T SO_2R^T$, $-NR^T SO_2N(R^T)_2$, $-COCOR^T$, $-COCH_2COR^T$, $-OP(O)(OR^T)_2$, $-P(O)(OR^T)_2$, $-OP(O)_2OR^T$, $-P(O)_2OR^T$, $-PO(R^T)_2$ 및 $-OPO(R^T)_2$ 로부터 선택되며; 여기서, R^T 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3 개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-R^Q$, 할로젠, $=O$, $=NR^Q$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^Q$, $-SR^Q$, $-N(R^Q)_2$, $-NR^Q COR^Q$, $-NR^Q CON(R^Q)_2$, $-NR^Q CO_2R^Q$, $-COR^Q$, $-CO_2R^Q$, $-OCOR^Q$, $-CON(R^Q)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^Q)_2$, $-SOR^Q$, $-SO_2R^Q$, $-SO_2N(R^Q)_2$, $-NR^Q SO_2R^Q$, $-NR^Q SO_2N(R^Q)_2$, $-COCOR^Q$, $-COCH_2COR^Q$, $-OP(O)(OR^Q)_2$, $-P(O)(OR^Q)_2$, $-OP(O)_2OR^Q$, $-P(O)_2OR^Q$, $-PO(R^Q)_2$ 및 $-OPO(R^Q)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^Q 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R' , 2개의 R, 또는 2개의 R' 는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-R^S$, 할로젠, $=O$, $=NR^S$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^S$, $-SR^S$, $-N(R^S)_2$, $-NR^S COR^S$, $-NR^S CON(R^S)_2$, $-NR^S CO_2R^S$, $-COR^S$, $-CO_2R^S$, $-OCOR^S$, $-CON(R^S)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^S)_2$, $-SOR^S$, $-SO_2R^S$, $-SO_2N(R^S)_2$, $-NR^S SO_2R^S$, $-NR^S SO_2N(R^S)_2$, $-COCOR^S$, $-COCH_2COR^S$, $-OP(O)(OR^S)_2$, $-P(O)(OR^S)_2$, $-OP(O)_2OR^S$, $-P(O)_2OR^S$, $-PO(R^S)_2$ 및 $-OPO(R^S)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다);

단,

G. 환 A가 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 $Q-R^X$ 이고, W가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y가 0 내

지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^X$ 인 경우, R^1 및 R^2 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 4-치환된 피페리딘 환을 형성하지 않으며, 여기서, z 는 1이고, $-R^4$ 는 $Q-R^X$ 이고, Q 는 결합이고, R^X 는 $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'SO_2R'$ 이거나, 여기서, z 는 1이고, $-R^4$ 는 1-메톡시메틸, 1-메톡시프로판-2-올 또는 1-에톡시프로판-2-올이다.

청구항 203

제202항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가 전압-개폐 나트륨 채널의 활성화 또는 과다활동에 관련된, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 204

제202항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증인, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 205

제202항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통인, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 206

제202항에 있어서, 상기 질환, 상태 또는 장애가, 중증의 또는 난치성 통증, 급성 통증, 수술 후 통증, 등 통증 또는 암 통증인,

중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

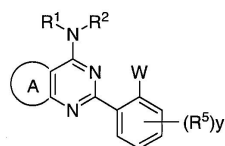
청구항 207

제202항에 있어서, 상기 질환이 대퇴골암 통증; 비-악성의 만성 골 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추 협착증; 신경병성 요통; 신경병성 요통; 근막통증증후군; 섬유성 근육통; 측두하악 관절통; 복통을 포함한 만성 내장 통증; 채장 통증; IBS 통증; 만성 두통; 편두통; 군발성 두통을 포함한 긴장성 두통; 포진 후 신경통을 포함한 만성 신경병성 통증; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리 투스 신경병증; 유전성 감각 신경병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경증; 이소성 근위 및 원위 배출(ectopic proximal and distal discharges); 신경근병증; 화학치료 유도 신경병성 통증; 방사선치료-유도 신경병성 통증; 유방절제술 후 통증; 중추성 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중 후 통증; 시상 통증; 복합 부위 통증증후군; 환상통(phantom pain); 난치성 통증; 급성 통증, 급성 수술 후 통증; 급성 근골격통; 관절통; 기계적 요통; 경부통; 측두근긴염; 손상/운동 통증; 복통을 포함한 급성 내장 통증; 신우신염; 충수염; 담낭염; 장 폐쇄; 헤르니아 등; 심장통을 포함한 흉통; 골반 통증, 신 산통(renal colic pain), 분만 통증을 포함한 급성 산과적 통증; 제왕절개 통증; 급성 염증성, 작열통 및 외상 통증; 자궁내막증을 포함한 급성 간혈성 통증; 급성 대상 포진 통증; 겸상 세포 빈혈; 급성 채장염; 돌발성 통증; 부비동염 통증, 치통을 포함한 구강안면 통증; 다발성 경화증(MS) 통증; 우울증시의 통증; 나병; 베체트병 통증; 동통성 지방증; 플레비틱(phlebitic) 통증; 길랑-바레 통증; 동통성 다리 및 움직이는 발가락(painful legs and moving toes); 해글런드 증후군(Haglund syndrome); 홍색 사지통; 파브리병 통증; 요실금을 포함한 방광 및 비뇨생식 질환; 과다활동 방광; 통증방광증후군; 간질성 방광염(IC); 또는 전립선염으로부터 선택되는, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법.

청구항 208

환자(a)에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 단계, 또는 생물학적 시료(b)를 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자(a) 또는 생물학적 시료(b)에서의 $NaV1.1$, $NaV1.2$, $NaV1.3$, $NaV1.4$, $NaV1.5$, $NaV1.6$, $NaV1.7$, $NaV1.8$, $NaV1.9$ 또는 $CaV2.2$ 활성 중의 하나 이상을 억제시키는 방법.

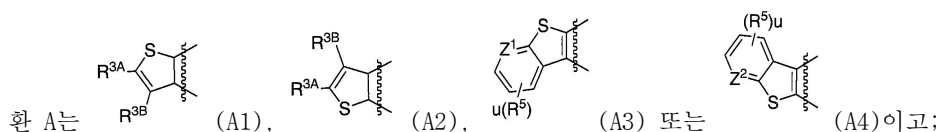
화학식 I



위의 화학식 I에서,

W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;



y는 0 내지 4이고;

u는 0 내지 3이고;

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

각각의 R^{3A}, R^{3B}, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹이며; 각각의 R^V는 독립적으로 -R^V, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^V, -SR^V, -N(R^V)₂, -NR^VCOR^V, -NR^VCON(R^V)₂, -NR^VCO₂R^V, -COR^V, -CO₂R^V, -OCOR^V, -CON(R^V)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^V)₂, -SOR^V, -SO₂R^V, -SO₂N(R^V)₂, -NR^VSO₂R^V, -NR^VSO₂N(R^V)₂, -COCOR^V, -COCH₂COR^V, -OP(O)(OR^V)₂, -P(O)(OR^V)₂, -OP(O)₂OR^V, -P(O)₂OR^V, -PO(R^V)₂ 및 -OPO(R^V)₂로부터 선택되며, 여기서, R^V는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족이고;

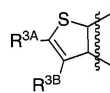
각각의 R'는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z는 독립적으로 -R^T, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^T, -SR^T, -N(R^T)₂, -NR^TCOR^T, -NR^TCON(R^T)₂, -NR^TCO₂R^T, -COR^T, -CO₂R^T, -OCOR^T, -CON(R^T)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^T)₂, -SOR^T, -SO₂R^T, -SO₂N(R^T)₂, -NR^TSO₂R^T, -NR^TSO₂N(R^T)₂, -COCOR^T, -COCH₂COR^T, -OP(O)(OR^T)₂, -P(O)(OR^T)₂, -OP(O)₂OR^T, -P(O)₂OR^T, -PO(R^T)₂ 및 -OPO(R^T)₂로부터 선택되며; 여기서, R^T는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3

개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-R^Q$, 할로젠, $=O$, $=NR^Q$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^Q$, $-SR^Q$, $-N(R^Q)_2$, $-NR^QCOR^Q$, $-NR^QCON(R^Q)_2$, $-NR^QCO_2R^Q$, $-COR^Q$, $-CO_2R^Q$, $-OCOR^Q$, $-CON(R^Q)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^Q)_2$, $-SOR^Q$, $-SO_2R^Q$, $-SO_2N(R^Q)_2$, $-NR^QSO_2R^Q$, $-NR^QSO_2N(R^Q)_2$, $-COCOR^Q$, $-COCH_2COR^Q$, $-OP(O)(OR^Q)_2$, $-P(O)(OR^Q)_2$, $-OP(O)_2OR^Q$, $-P(O)_2OR^Q$, $-PO(R^Q)_2$ 및 $-OPO(R^Q)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^Q 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-R^S$, 할로젠, $=O$, $=NR^S$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^S$, $-SR^S$, $-N(R^S)_2$, $-NR^SCOR^S$, $-NR^SCON(R^S)_2$, $-NR^SCO_2R^S$, $-COR^S$, $-CO_2R^S$, $-OCOR^S$, $-CON(R^S)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^S)_2$, $-SOR^S$, $-SO_2R^S$, $-SO_2N(R^S)_2$, $-NR^SSO_2R^S$, $-NR^SSO_2N(R^S)_2$, $-COCOR^S$, $-COCH_2COR^S$, $-OP(O)(OR^S)_2$, $-P(O)(OR^S)_2$, $-OP(O)_2OR^S$, $-P(O)_2OR^S$, $-PO(R^S)_2$ 및 $-OPO(R^S)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다);

단,

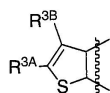
G. 환 A가 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 $Q-R^X$ 이고, W가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^X$ 인 경우, R^1 및 R^2 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 4-치환된 피페리딘 환을 형성하지 않으며, 여기서, z는 1이고, $-R^4$ 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'SO_2R'$ 이거나, 여기서, z는 1이고, $-R^4$ 는 1-메톡시메틸, 1-메톡시프로판-2-올 또는 1-에톡시프로판-2-올이다.

청구항 209



제202항 또는 제208항에 있어서, 환 A가 환 A1 (여기서, R^{3A} 및 R^{3B} 는 제202항 또는 제208항에서 정의한 바와 같다)인, 방법.

청구항 210



제202항 또는 제208항에 있어서, 환 A가 환 A2 (여기서, R^{3A} 및 R^{3B} 는 제202항 또는 제208항에서 정의한 바와 같다)인, 방법.

청구항 211

제209항 또는 제210항에 있어서, R^{3A} 및 R^{3B} 가 $Q-R^X$ 이고, Q가 결합이고, R^X 가 $-R'$ 인, 방법.

청구항 212

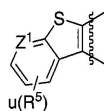
제211항에 있어서, R^{3A} 및 R^{3B} 가 $Q-R^X$ 이고; Q가 결합이고; R^X 가 $-R'$ 이고; $-R'$ 가 수소; 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환된 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터

터 선택되는, 방법.

청구항 213

제212항에 있어서, R^{3A} 및 R^{3B} 가 $Q-R^X$ 이고; Q가 결합이고; R^X 가 $-R'$ 이고; $-R'$ 가 수소; 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 3개의 R^U 에 의해 임의로 치환된 5 내지 6원 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터 선택되는, 방법.

청구항 214



제202항 또는 제208항에 있어서, 환 A가 환 A3 (여기서, Z^1 , R^5 및 u는 제202항 또는 제208항에서 정의한 바와 같다)인, 방법.

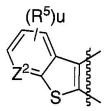
청구항 215

제214항에 있어서, Z^1 이 N이고, u가 1 내지 3이고, R^5 가 $Q-R^X$ 이고, Q가 결합이고, R^X 가 $-R'$ 이고, $-R'$ 가 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹 및 수소로부터 선택되는, 방법.

청구항 216

제215항에 있어서, Z^1 이 N이고, u가 1 내지 3이고, R^5 가 $Q-R^X$ 이고, Q가 결합이고, R^X 가 $-R'$ 이고, $-R'$ 가 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 217



제202항 또는 제208항에 있어서, 환 A가 환 A4 (여기서, Z^1 , R^5 및 u는 제1항에서 정의한 바와 같다)인 방법.

청구항 218

제202항 또는 제208항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 bb의 피롤리딘 환을 형성하는, 방법.

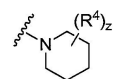
화학식 bb



청구항 219

제202항 또는 제208항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 cc의 피페리딘 환을 형성하는, 방법.

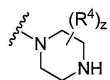
화학식 cc



청구항 220

제202항 또는 제208항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 dd의 피페라지닐 환을 형성하는, 방법.

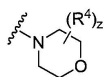
화학식 dd



청구항 221

제202항 또는 제208항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 ee의 모르폴리닐 환을 형성하는, 방법.

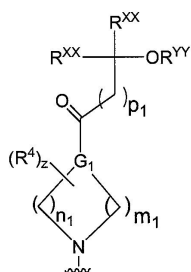
화학식 ee



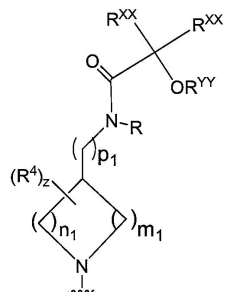
청구항 222

제202항 또는 제208항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 ii 또는 화학식 jj의 환을 형성하는, 방법.

화학식 ii



화학식 jj



위의 화학식 ii 및 jj에서,

G_1 은 $-N-$, $-CH-NH-$ 또는 $-CH-CH_2-NH-$ 이고;

각각의 m_1 및 n_1 은 독립적으로 0 내지 3이고, m_1+n_1 은 2 내지 6이고;

p_1 은 0 내지 2이고;

z 는 0 내지 4이고;

각각의 R^{XX} 는 수소; C_{1-6} 지방족 그룹; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며; 여기서, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이고; 단, R^{XX} 는 둘 다 동시에 수소가 아니고;

R^{YY} 는 수소, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-P(O)(OR')_2$, $-P(O)_2OR'$ 또는 $-PO(R')$ 이고;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

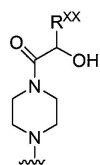
청구항 223

제222항에 있어서, R^{XX} 가 C_1 - C_6 알킬 그룹인, 방법.

청구항 224

제222항에 있어서, R^{YY} 가 수소인, 방법.

청구항 225



제222항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 화학식 mm의 환을 형성하는, 방법.

청구항 226

제225항에 있어서, R^{XX} 가 C_1 - C_6 알킬인, 방법.

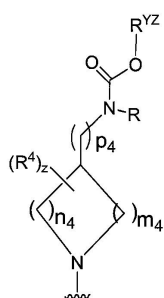
청구항 227

제226항에 있어서, R^{XX} 가 메틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸인, 방법.

청구항 228

제202항 또는 제208항에 있어서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 가 화학식 mm의 환을 형성하는, 방법.

화학식 mm



위의 화학식 mm에서,

각각의 m_4 및 n_4 는 독립적으로 0 내지 3이고, m_4+n_4 는 2 내지 6이고;

p_4 는 1 내지 2이고;

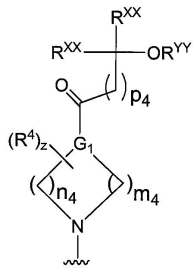
R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1 - C_6 지방족 그룹이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이고;

각각의 R^{14} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

청구항 229

제202항 또는 제208항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 결합되어 화학식 nn의 환을 형성하는, 방법.

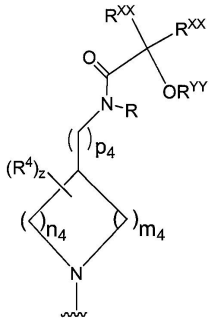
화학식 nn



청구항 230

제202항 또는 제208항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 결합되어 화학식 pp의 환을 형성하는, 방법.

화학식 pp



청구항 231

제202항 내지 제230항 중의 어느 한 항에 있어서, W가 OR'인, 방법.

청구항 232

제231항에 있어서, W가 OH인 방법.

청구항 233

제202항 내지 제232항 중의 어느 한 항에 있어서, y가 0인, 방법.

청구항 234

제202항 내지 제232항 중의 어느 한 항에 있어서, y가 1인, 방법.

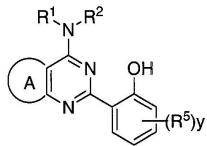
청구항 235

제234항에 있어서, R^5 가 F인, 방법.

청구항 236

제202항 또는 제208항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 I-A인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 방법.

화학식 I-A



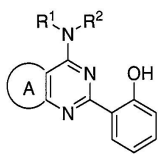
위의 화학식 I-A에서,

R^1 , R^2 , R^5 , y 및 환 A는 제202항 또는 제208항에서 정의한 바와 같다.

청구항 237

제202항 또는 제208항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 화학식 I-A-i의 화합물인, 방법.

화학식 I-A-i

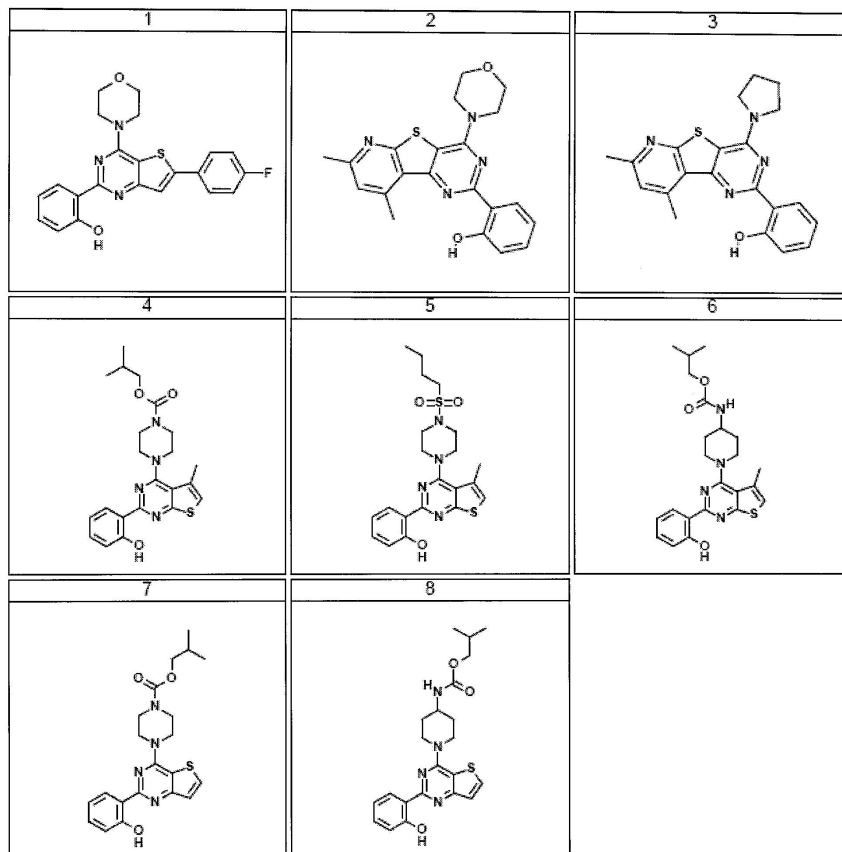


위의 화학식 I-A-i에서,

R^1 , R^2 및 환 A는 제202항 또는 제208항에서 정의한 바와 같다.

청구항 238

제202항 또는 제208항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 하기 화학식의 화합물로부터 선택되는 화합물인, 방법.



명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 이온 채널의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 당해 조성물을 각종 장애의 치료에 사용하는 방법을 제공한다.

배경기술

- <2> Na 채널은 뉴런 및 근섬유와 같은 모든 흥분 세포에서 활동 전위 발생의 중심이 된다. 이들은 뇌, 위장관의 평활근, 골격근, 말초 신경계, 척수 및 기도를 포함하여 흥분 조직에서 핵심 역할을 한다. 그 자체로 이들은 각종 질환 상태에서 핵심 역할을 하는데, 예를 들면, 간질(참조: Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91)), 통증(참조: Waxman, S. G., S. Dib-Hajj, et al. (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7635-9 and Waxman, S. G., T. R. Cummins, et al. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28), 근긴장증(참조: Meola, G. and V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61 and Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52), 조화운동불능(참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81), 다발성 경화증(참조: Black, J. A., S. Dib-Hajj, et al. (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci U S A 97(21): 11598-602, and Renganathan, M., M. Gelderblom, et al. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-42), 과민성 대장(참조: Su, X., R. E. Wachtel, et al. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, and Laird, J. M., V. Souslova, et al. (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6), 요실금 및 내장 통증(참조: Yoshimura, N., S. Seki, et al. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6)이 있으며, 이외에도 불안 및 우울증과 같은 다수의 정신 기능장애(참조: Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73)가 있다.
- <3> 전압 개폐(voltage gated) Na 채널은 9개의 다른 아형(NaV1.1 내지 NaV1.9)으로 이루어진 유전자족을 포함한다. 표 A에 나타난 바와 같이, 이들 아형은 조직 특이적 국제화 및 기능적 차이를 나타낸다(참조: Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). 유전자족 중 3개의 구성원(NaV1.8, 1.9, 1.5)은 공지된 Na 채널 차단제 TTX에 의한 차단에 저항하며, 이 유전자족내에서의 아형 특이성을 입증한다. 변이 분석에 의해 글루타메이트 387이 TTX 결합을 위한 결정적인 잔기(critical residue)로 확인되어 있다(참조: Noda, M., H. Suzuki, et al. (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxi toxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1): 213-6).

표 A

- <4> (약호: CNS=중추 신경계, PNS=말초 신경계, DRG=후근 신경절, TG=삼차 신경절)

Na 이소형 (isotype)	조직	TTX IC50	징후
NaV1.1	CNS, PNS 뉴런의 신경세포체	10nM	통증, 간질, 신경변성
NaV1.2	CNS, 축삭에서 높음	10nM	신경변성, 간질
NaV1.3	CNS, 배아의 손상된 신경	15nM	통증
NaV1.4	근육근	25nM	근긴장증

NaV1.5	심장	2 μ M	부정맥, QT 간격 연장(long QT)
NaV1.6	CNS 광범위하게 퍼져 있고, 가장 풍부함	6nM	통증, 운동 장애
NaV1.7	PNS, DRG, 말단 신경내분비	25nM	통증, 신경내분비 장애
NaV1.8	PNS, DRG & TG에서 작은 뉴런	> 50 μ M	통증
NaV1.9	PNS, DRG & TG에서 작은 뉴런	1 μ M	통증

<5> 일반적으로, 전압-개폐 나트륨 채널(NaV)들은 신경계에서 흥분 조직내 활동 전위의 빠른 업스트로크(upstroke)를 개시할 임무를 맡고 있으며, 이는 정상 및 이상적인 통증 감각을 구성하고 부호화하는 전기 신호를 전달한다. NaV 채널의 길항제는 이들 통증 신호를 약화(attenutate)시킬 수 있어, 각종 통증 상태를 치료하는데 유용한데, 이들 통증 상태에는 급성, 만성, 염증성 및 신경병성 통증이 비제한적으로 포함된다. 공지된 NaV 길항제, 예를 들면, TTX, 리도카인(참조: Mao, J. and L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87(1): 7-17), 부피바카인, 페니토인(참조: Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8), 라모트리진(참조: Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S25-32 and Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8) 및 카바마제핀(참조: Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" Neurology 59(5 Suppl 2): S14-7)이 사람 및 동물 모델에서 통증을 약화시키는 데 유용함이 밝혀져 있다.

<6> 조직 손상 또는 염증의 존재하에 발전되는 통각과민(통증을 주는 어떤 것에 대해 극도로 민감함)은 손상 부위를 신경자극하는 높은 문턱값의 1차 구심 신경의 흥분성 증가를, 적어도 일부 반영한다. 전압 감수성 나트륨 채널 활성화는 신경세포 활동 전위의 생성 및 전파에 중요하다. NaV 전류의 조절이 신경세포 흥분성을 제어하는 데 이용되는 내인성 기전임을 제시하는 증거가 되는 성장체가 있다(참조: Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). 동역학적 및 약리학적으로 구별되는 몇몇 전압-개폐 나트륨 채널이 후근 신경절(DRG) 뉴런에서 발견된다. TTX-저항 전류는 테트로도톡신의 마이크로몰 농도에 불감수성이며, 다른 전압-개폐 나트륨 채널에 비하여, 느린 활성화 및 비활성화 동역학 및 보다 탈분극화된 활성화 문턱값을 나타낸다. TTX-저항 나트륨 전류는 침해수용에 관여될 것 같은 감각 뉴런의 아집단(subpopulation)으로 주로 한정된다. 특히, TTX-저항 나트륨 전류는 세포체 직경이 작고; 작은 직경의 느리게 전도하는 축색을 발생시키는 뉴런에서만 거의 발현되며, 이 뉴런은 캡사이신에 반응한다. 실험상의 증거가 되는 대형체(large body)는 TTX-저항 나트륨 채널이 C-섬유상에 발현되며, 침해수용 정보의 척수에서의 전달에 중요함을 입증한다.

<7> TTX-저항 나트륨 채널(NaV1.8)의 특이 영역을 표적으로 하는 안티센스 올리고-데옥시뉴클레오타이드의 수막강내 투여는 PGE₂-유도 통각과민에서 유의한 감소를 가져왔다(참조: Khasar, S. G., M. S. Gold, et al. (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" Neurosci Lett 256(1): 17-20). 보다 최근에, 녹아웃 마우스 라인이 우드(Wood)와 그의 동료들에 의해 생성되었으며, 이는 기능적인 NaV1.8이 결핍된 것이다. 이 돌연변이는, 당해 동물의 항염증제 카라기난에 대한 반응을 평가하는 시험에서 진통효과를 갖는다(참조: Akopian, A. N., V. Souslova, et al. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" Nat Neurosci 2(6): 541-8.). 또한, 기계적 감수(mechanoreception) 및 열적 감수(thermoreception)의 결핍이 이들 동물에서 관찰되었다. NaV1.8 녹아웃 돌연변이체에 나타난 진통은 침해수용에서 TTX-저항 전류의 역할에 대한 관찰과 일치한다.

<8> 면역조직화학적, 제자리 부합화(in-situ hybridization) 및 시험관내 전기생리학 실험은 모두 나트륨 채널 NaV1.8이 후근 신경절 및 삼차 신경절의 작은 감각 뉴런에 선택적으로 국재화됨을 보여주어 왔다(참조: Akopian, A. N., L. Sivilotti, et al. (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel

expressed by sensory neurons" *Nature* 379(6562): 257-62). 이들 뉴런의 주요 역할은 침해수용 자극의 탐지와 전달이다. 또한, 안티센스 및 면역조직화학적 증거는 신경병성 통증에 있어서의 NaV1.8의 역할을 뒷받침하기도 한다(참조: Lai, J., M. S. Gold, et al. (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95(1-2): 143-52, and Lai, J., J. C. Hunter, et al. (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 314: 201-13). NaV1.8 단백질은 신경 손상 부근의 비손상된 C-섬유를 따라 상향조절된다. 안티센스 치료는 NaV1.8이 당해 신경을 따라 재분포되는 것을 방지하며, 신경병성 통증을 취소시킨다(reverse). 종합하면, 유전자-녹아웃 및 안티센스 데이터는 염증성 및 신경병성 통증의 탐지 및 전달에 있어서의 NaV1.8의 역할을 뒷받침한다.

<9> 신경병성 통증 상태에서는, Na 채널 분포 및 아형의, 개조(remodeling)가 있다. 손상된 신경에서는, NaV1.8 및 NaV1.9의 발현은 크게 감소되는 반면, TTX 감수성 서브유닛 NaV1.3의 발현은 5 내지 10배 상향조절된다(참조: Dib-Hajj, S. D., J. Fjell, et al. (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." *Pain* 83(3): 591-600). 시간 경과에 따른 NaV1.3의 증가는 신경 손상 후의 동물 모델에서 알로다이니아(allodynia)의 출현과 평행한다. NaV1.3 채널의 생물물리학은 이것이 활동 전위에 이어 비활성화 후에 매우 빠른 리프라이밍(repriming)을 나타낸다는 점에서 구별된다. 이는 손상된 신경에서 종종 나타나는 높은 파이어링의 지속된 속도를 가능하게 한다(참조: Cummins, T. R., F. Aglieco, et al. (2001) "Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" *J Neurosci* 21(16): 5952-61). NaV1.3은 사람의 중추계 및 말초계에서 발현된다. NaV1.9는 후근 신경절 및 삼차 신경절의 작은 감각 뉴런에 선택적으로 국제화되기 때문에, NaV1.8과 유사하다(참조: Fang, X., L. Djouhri, et al. (2002). "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons." *J Neurosci* 22(17): 7425-33.). 이는 느린 비활성화 속도 및, 활성화에 대해 왼쪽으로 이동된 전압 의존성(left-shifted voltage dependence)을 갖는다(참조: Dib-Hajj, S., J. A. Black, et al. (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" *Trends Neurosci* 25(5): 253-9). 이들 2개의 생물물리적 특성은 NaV1.9가 침해수용 뉴런의 정지 막 전위를 확립하는 데 주요한 역할을 할 수 있게 해준다. NaV1.9가 발현하는 세포의 정지 막 전위는 다른 대부분의 말초 및 중추 신경이 -65mV인 데 비하여, -55 내지 -50mV 범위내에 있다. 이 지속적인 탈분극화는 주로, NaV1.9 채널의 지속된 저수준의 활성화로 인한 것이다. 이 탈분극화는 뉴런이 침해수용 자극에 반응하여 활동 전위를 파이어링하는 문턱값에 보다 용이하게 도달할 수 있게 한다. NaV1.9 채널을 차단하는 화합물은 동통 자극의 탐지를 위한 설정점을 확립하는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 만성 통증 상태에서는, 신경 및 신경 말단이 종창성(swell)으로 되어, 온화한 자극이나 심지어는 어떠한 자극 없이도 파이어링하는 고주파 활동 전위의 발현이 과민성으로 될 수 있다. 이들 병적 신경 종창은 신경종이라 불리며, 이들 내에 발현된 1차 Na 채널은 NaV1.8 및 NaV1.7이다(참조: Kretschmer, T., L. T. Happel, et al. (2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry" *Acta Neurochir (Wien)* 144(8): 803-10; discussion 810). 또한, NaV1.6 및 NaV1.7은 후근 신경절 뉴런에 발현되며, 이들 세포내에 보여지는 작은 TTX 감수성 성분에 기여한다. 따라서, NaV1.7는 특히 신경내분비 흥분성에서의 이의 역할 이외에, 잠재적 통증 표적일 수 있다(참조: Klugbauer, N., L. Lacinova, et al. (1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" *Embo J* 14(6): 1084-90).

<10> NaV1.1(참조: Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki, et al. (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures." *Neurology* 57(4): 703-5.) 및 NaV1.2(참조: Sugawara, T., Y. Tsurubuchi, et al. (2001) "A missense mutation of the Na channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11): 6384-9)는 열성 발작을 포함하여 간질 상태에 관련되어 왔다. 열성 발작과 관련된 NaV1.1에는 9개가 넘는 유전 돌연변이가 있다(참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241: 72-81).

<11> NaV1.5의 길항제가 개발되어, 심장성 부정맥을 치료하는 데 사용되어 왔다. NaV1.5에서의 유전자 결함은 전류에 대해 더 크게 비활성화시키지 않는 성분을 발생시키는데, 이 유전자 결함은 사람의 QT 간격 연장에 관련되어 왔으며, 경구적으로 이용 가능한 국소 마취제 맥실리틴이 이 상태를 치료하는 데 사용되어 왔다(참조: Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." *J Clin*

Invest 99(7): 1714-20).

<12>

수 개의 Na 채널 차단제가 현재, 간질(참조: Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91.); 급성(참조: Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3), 만성(참조: Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3, and Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" Pharmacotherapy 21(9): 1070-81), 염증성(참조: Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7645-9), 및 신경병성 통증(참조: Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" Novartis Found Symp 241: 189-201, and Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, et al. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand 46(10): 1261-4); 심장성 부정맥(참조: An, R. H., R. Bangalore, et al. (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" Circ Res 79(1): 103-8, and Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" J Clin Invest 99(7): 1714-20); 신경방어(참조: Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol 39: 47-98)의 치료에 사용되고 있거나 임상 시험 중이며, 마취제로서(참조: Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." Novartis Found Symp 241: 189-201) 사용되고 있거나, 임상 시험 중이다.

<13>

임상적 유의성을 갖는 각종 동물 모델이 다수의 각종 통증 징후에 대한 나트륨 채널 조절제의 연구를 위해 개발되어 왔다. 예를 들면, 악성 만성 통증(참조: Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3):382-3); 대퇴골암 통증(참조: Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3):382-3); 비-악성의 만성 골 통증(참조: Ciocon, J. O. et al., J Am Geriatr Soc. 1994; 42(6):593-6); 류마티스관절염(참조: Calvino, B. et al., Behav Brain Res. 1987; 24(1):11-29); 골관절염(참조: Guzman, R. E., et al., Toxicol Pathol. 2003; 31(6):619-24); 척추 협착증(참조: Takenobu, Y. et al., J Neurosci Methods. 2001; 104(2):191-8); 신경병성 요통(참조: Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2):283-9; 신경병성 요통(참조: Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2):283-9); 근막통증후군(참조: Dalpiaz & Dodds, J Pain Palliat Care Pharmacother. 2002; 16(1):99-104; Sluka KA et al., Muscle Nerve. 2001; 24(1):37-46); 섬유성 근육통(참조: Bennet & Tai, Int J Clin Pharmacol Res. 1995;15(3):115-9); 측두하악 관절통(참조: Ime H, Ren K, Brain Res Mol Brain Res. 1999; 67(1):87-97); 만성 내장 통증(복통 포함)(참조: Al-Chaer, E. D., et al., Gastroenterology. 2000; 119(5):1276-85); 골반/회음부 통증(참조: Wesselmann et al., Neurosci Lett. 1998; 246(2):73-6); 헤장 통증(참조: Vera-Portocarrero, L. B., et al., Anesthesiology. 2003; 98(2):474-84); IBS 통증(참조: Verne, G. N., et al., Pain. 2003; 105(1-2):223-30; La JH et al., World Gastroenterol. 2003; 9(12):2791-5); 만성 두통(참조: Willimas & Stark, Cephalalgia. 2003; 23(10):963-71); 편두통(참조: Yamamura, H., et al., J Neurophysiol. 1999; 81(2):479-93); 긴장성 두통(군발성 두통 포함)(참조: Costa, A., et al., Cephalalgia. 2000; 20(2):85-91); 만성 신경병성 통증(포진 후 신경통 포함)(참조: Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, Pain 50:355); 당뇨병성 신경병증(참조: Beidoun A et al., Clin J Pain. 2004; 20(3):174-8; Courteix, C., et al., Pain. 1993; 53(1):81-8); HIV-관련 신경병증(참조: Portegies & Rosenberg, Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(15):731-5; Joseph EK et al., Pain. 2004; 107(1-2):147-58; Oh, S. B., et al., J Neurosci. 2001; 21(14):5027-35); 삼차 신경통(참조: Sato, J., et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 97(1):18-22; Imamura Y et al., Exp Brain Res. 1997; 116(1):97-103); 샤르코-마리 투스 신경병증(참조: Sereda, M., et al., Neuron. 1996; 16(5):1049-60); 유전성 감각 신경병증(참조: Lee, M. J., et al., HumMol Genet. 2003; 12(15):1917-25); 말초 신경 손상(참조: Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, Pain 50:355; Bennett & Xie, 1988, Pain 33:87; Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, Pain 87:149; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; Neurosci Lett 115:62); 동통성 신경종(참조: Nahabedian & Johnson, Ann Plast Surg. 2001; 46(1):15-22; Devor & Raber, Behav Neural Biol. 1983; 37(2):276-83); 이소성 근위 및 원위 배출(ectopic proximal and distal discharges)(참조: Liu, X. et al., Brain Res. 2001; 900(1):119-27); 신경근병증(참조: Devers & Galer,

(참조: Clin J Pain. 2000; 16(3):205-8; Hayashi N et al., Spine. 1998; 23(8):877-85); 화학치료 유도 신경병성 통증(참조: Aley, K. O., et al., Neuroscience. 1996; 73(1):259-65); 방사선치료-유도 신경병성 통증; 유방절제술 후 통증(참조: Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16(3):205-8); 중추성 통증(Cahana, A., et al., Anesth Analg. 2004; 98(6):1581-4), 척수 손상 통증(참조: Hains, B. C., et al., Exp Neurol. 2000; 164(2):426-37); 뇌졸중 후 통증; 시상 통증(참조: LaBuda, C. J., et al., Neurosci Lett. 2000; 290(1):79-83); 복합 부위 통증 증후군(complex regional pain syndrome)(참조: Wallace, M. S., et al., Anesthesiology. 2000; 92(1):75-83; Xantos D et al., J Pain. 2004; 5(3 Suppl 2):S1); 환상통(phantom pain)(참조: Weber, W. E., Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(17):813-7; Levitt & Heyback, Pain. 1981; 10(1):67-73); 난치성 통증(참조: Yokoyama, M., et al., Can J Anaesth. 2002; 49(8):810-3); 급성 통증, 수술 후 급성 통증(참조: Koppert, W., et al., Anesth Analg. 2004; 98(4):1050-5; Brennan, T. J., et al., Pain. 1996; 64(3):493-501); 급성 근골격통; 관절통(참조: Gotoh, S., et al., Ann Rheum Dis. 1993; 52(11):817-22); 기계적 요통(참조: Kehl, L. J., et al., Pain. 2000; 85(3):333-43); 경부통; 측두근견염; 손상/운동 통증(참조: Sesay, M., et al., Can J Anaesth. 2002; 49(2):137-43); 급성 내장 통증(복통 포함); 신우신염; 충수염; 담낭염; 장 폐쇄; 헤르니아 등(참조: Giambardino, M. A., et al., Pain. 1995; 61(3):459-69); 흉통(심장통 포함)(참조: Vergona, R. A., et al., Life Sci. 1984; 35(18):1877-84); 골반 통증, 신 산통(renal colic pain), 급성 산과적 통증(분만 통증 포함)(참조: Segal, S., et al., Anesth Analg. 1998; 87(4):864-9); 제왕절개 통증; 급성 염증성, 자결통 및 외상 통증; 급성 간헐성 통증(자궁내막증 포함)(참조: Cason, A. M., et al., Horm Behav. 2003; 44(2):123-31); 급성 대상 포진 통증; 겸상 세포 빈혈; 급성 췌장염(참조: Toma, H; Gastroenterology. 2000; 119(5):1373-81); 돌발성 통증(breakthrough pain); 구강 안면 통증(부비동염, 치통 포함)(참조: Nusstein, J., et al., J Endod. 1998; 24(7):487-91; Chidiac, J. J., et al., Eur J Pain. 2002; 6(1):55-67); 다발성 경화증(MS) 통증(참조: Sakurai & Kanazawa, J Neurol Sci. 1999; 162(2):162-8); 우울증시의 통증(참조: Greene B, Curr Med Res Opin. 2003; 19(4):272-7); 나병; 베체트병 통증; 동통성 지방증(참조: Devillers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999; 24(3):240-1); 플레비틱(phlebitic) 통증; 길랑-바레 통증; 동통성 다리 및 움직이는 발가락(painful legs and moving toe); 해글룬드 증후군(Haglund syndrome); 홍색 사지통(참조: Legroux-Crespel, E., et al., Ann Dermatol Venereol. 2003; 130(4):429-33); 파브리병 통증(참조: Germain, D. P., J Soc Biol. 2002; 196(2):183-90); 방광 및 비뇨생식 질환(요실금 포함)(참조: Berggren, T., et al., J Urol. 1993; 150(5 Pt 1):1540-3); 과다활동 방광(참조: Chuang, Y. C., et al., Urology. 2003; 61(3):664-70); 통증방광증후군(참조: Yoshimura, N., et al., J Neurosci. 2001; 21(21):8690-6); 간질성 방광염(IC)(참조: Giannakopoulos & Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64(4):337-9; Boucher, M., et al., J Urol. 2000; 164(1):203-8); 및 전립선염(참조: Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83(4):347-9; Keith, I. M., et al., J Urol. 2001; 166(1):323-8)이다.

<14>

전압-개폐 칼슘 채널은 막 탈분극화에 반응하여 개방하는 막-관통성(membrane-spanning) 멀티-서브유닛 단백질로, 세포의 환경으로부터 Ca를 유입시킨다. 칼슘 채널은 초기에 채널 개방의 시기 및 전압-의존, 및 약리학적 차단에 대한 민감성에 기초하여 분류되었다. 이 범주는 저전압 활성화(주로 T형) 및 고전압 활성화(L, N, P, Q 또는 R형)이었다. 이 분류 체계는, 표 B에 정리한 바와 같이, 분자 서브유닛 구성물에 기초한 명명으로 대체되었다(참조: Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. 1997. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37: 361-96; Striessnig J. 1999. *Cell Physiol Biochem* 9: 242-69). 칼슘 채널을 구성하는 4개의 주요 서브유닛 유형이 있다 - α_1 , $\alpha_2\delta$, β 및 γ (참조: De Waard et al. Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. In Ion Channels, (ed. T. Narahashi) 41-87, (Plenum Press, New York, 1996)). α_1 서브유닛은 약리학적 특성의 주요 결정인자이며, 채널 세공 및 전압 센서를 포함한다(참조: Hockerman et al., 1997; Striessnig, 1999). α_1 서브유닛의 10개의 이소형이 공지되어 있으며, 표 B에 나타난 바와 같다. $\alpha_2\delta$ 서브유닛은 2개의 이황화물 결합 서브유닛, 주로 세포외인 α_2 와 막통과 δ 서브유닛으로 이루어진다. $\alpha_2\delta$ 의 4개의 이소형이 공지되어 있으며, $\alpha_2\delta$ -1, $\alpha_2\delta$ -2, $\alpha_2\delta$ -3 및 $\alpha_2\delta$ -4이다. β 서브유닛은 α_1 서브유닛에 결합하는 비-글리코실화 세포질 단백질이다. 이의 4개의 이소형이 공지되어 있으며, β_1 에서 β_4 로 불린다. γ 서브유닛은 Ca_v1 및 Ca_v2 채널의 성분으로서 생화학적으로 분리되어 온 막통과 단백질이다. 이에 대해 8개 이상의 이소형이 공지되어 있다(γ_1 에서 γ_8) [참조: Kang MG, Campbell KP. 2003. *J Biol Chem* 278: 21315-8]. 전압-개폐 칼슘 채널에 대한 명명은 표 B에 나타난 바와 같이 α_1 서브유닛의 함량에 기초한다. α_1 서브유닛의 각 유형은 각종 β , $\alpha_2\delta$ 또는 γ 서브유닛과 관련시킬 수 있으며, 따라서 각

Ca_v형은 다수의 상이한 서브유닛들의 조합에 대응된다.

표 B

<15>

Ca _v 명명	α ₁ 서브유닛	약리학적 명칭
Ca _v 1.1	α _{1S}	L-형
Ca _v 1.2	α _{1C}	L-형
Ca _v 1.3	α _{1D}	L-형
Ca _v 1.4	α _{1F}	
Ca _v 2.1	α _{1A}	P- 또는 Q-형
Ca _v 2.2	α _{1B}	N-형
Ca _v 2.3	α _{1E}	R-형
Ca _v 3.1	α _{1G}	T-형
Ca _v 3.2	α _{1H}	T-형
Ca _v 3.3	α _{1I}	T-형

<16>

Ca_v2 전류는 거의 중추 및 말초 신경계, 및 신경내분비 세포에서만 발견되며, 시냅스전 전압-개폐 칼슘 전류의 우세형을 구성한다. 시냅스전 활동 전위는 채널 개방을 일으키고, 신경전달물질 방출이, 이어지는 칼슘 유입에 가파르게 의존한다. 따라서, Ca_v2 채널이 신경전달물질 방출의 매개에서 중추적 역할을 한다.

<17>

Ca_v2.1 및 Ca_v2.2는 펩타이드 독신 ω-코노톡신-MVIIIC 및 ω-코노톡신-GVIA 각각에 대한 고친화성 결합 부위를 포함하며, 이들 펩타이드는 각 채널형의 분포 및 기능을 결정하는 데 사용되어 왔다. Ca_v2.2는 후근 신경절로부터의 뉴런 및 후각(dorsal horn) 제 I 층 및 제 II 층의 뉴런의 시냅스전 신경 말단에 고도로 발현된다(참조: Westenbroek RE, Hoskins L, Catterall WA. 1998. *J Neurosci* 18: 6319-30; Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, et al. 2002. *Exp Brain Res* 147: 456-63). Ca_v2.2 채널은 척수내의 제2 및 제3 차 개재 뉴런 사이의 시냅스전 말단에서 발견되기도 한다. 신경전달물질의 양쪽 부위는 뇌의 통증 정보를 완성시키는 데 매우 중요하다.

<18>

통증은 대략적으로 3개의 다른 유형으로 나눌 수 있다: 급성, 염증성 및 신경병성. 급성 통증은 조직 손상을 발생시킬 수 있는 자극으로부터 개체를 안전하게 유지하는 데 중요한 방어 기능을 제공한다. 심각한 열적, 기계적 또는 화학적 입력은 이를 무시할 경우, 개체에 대한 심각한 손상을 초래할 가능성을 갖는다. 급성 통증은 손상을 입히는 환경으로부터 개개인을 빨리 벗어나게 해준다. 급성 통증은 바로 그 본질에 의해 일반적으로 지속이 짧고 통증이 심하다. 한편, 염증성 통증은 훨씬 장기간 동안 지속될 수 있으며, 이의 강도는 더욱 높아진다. 염증은 조직 손상, 자가면역 반응, 및 병원체 침습을 포함하여 많은 이유로 발생할 수 있다. 염증성 통증은 물질 P, 히스타민, 산, 프로스타글란딘, 브라디키닌, CGRP, 시토키닌, ATP 및 신경전달물질 방출로 이루어진 "염증성 수프"에 의해 매개된다. 통증의 제3 분류는 신경병성이며, 이는 신경 단백질 및 회로의 재구성을 일으키는 신경 손상을 수반하는데, 이러한 신경세포 단백질 및 회로의 재구성은 수 년 동안 지속되는 만성 통증을 일으킬 수 있는 병적 "민감화" 상태를 야기한다. 이러한 통증의 유형은 적응상의 어떠한 이점도 제공하지 않으며, 현재의 치료법으로 치료하기가 특히 어렵다.

<19>

통증, 특히 신경병성 및 난치성 통증은 의학적 요구가 크게 만족되어 있지 않다. 수백만명의 환자들이 심한 통증으로 고통받으며, 이는 현재의 치료법으로는 잘 제어되지 않는다. 현재 통증을 치료하는 데 사용되는 약물에는 NSAIDs, COX2 억제제, 오피오이드, 트리아이클릭 항우울제 및 항경련제가 포함된다. 신경병성 통증은, 높은 용량에 도달할 때까지 오피오이드에 잘 반응하지 않기 때문에, 치료하는 데 특히 어려움이 있어 왔다. 가바펜틴이 현재 신경병성 통증의 치료에 선호되는 치료제일지라도, 적절한 효능을 나타내는 환자는 단지 60%에 불과하다. 그러나, 당해 약물이 매우 안전하고 부작용이 일반적으로 허용될지라도, 더 높은 용량에서의 진정이 문제이다.

<20>

신경병성 통증의 치료를 위한 표적으로서의 Ca_v2.2의 가치는, 이 채널의 선택성 펩타이드 차단제인 지코노타이드

(Ziconotide, ω -코노톡신-MVIIA로도 알려짐)를 이용한 연구에 의해 제공된다(참조: Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. 1996. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 1243-9; Jain KK. 2000. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 9: 2403-10; Vanegas H, Schaible H. 2000. *Pain* 85: 9-18). 사람에게 있어, 지코노타이드의 수막강내 주입은 난치성 통증, 암 통증, 오피오이드 저항성 통증 및 신경병성 통증의 치료에 효과적이다. 이 독소는 사람의 통증 치료에 대해 85%의 성공률을 가지며, 모르핀보다 더 큰 잠재성을 갖는다. $Ca_v2.2$ 의 경우 적으로 이용 가능한 길항제는 수막강내 주입에 대한 필요성 없이 유사한 효능을 가져야 한다. 또한, $Ca_v2.1$ 및 $Ca_v2.3$ 은 침해수용 경로의 뉴런내에 있으며, 이들 채널의 길항제가 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

<21> 또한, $Ca_v2.1$, $Ca_v2.2$ 또는 $Ca_v2.3$ 의 길항제는 명백하게 과잉의 칼슘 유입을 수반하는 중추 신경계의 다른 병리를 치료하는 데 유용해야 한다. 대뇌 허혈 및 뇌졸중은 신경의 탈분극화로 인한 과잉의 칼슘 유입과 관련된다. $Ca_v2.2$ 길항제 지코노타이드는 실험실 동물을 사용한 국소 허혈(focal ischemia) 모델에서 경색(infarct)의 크기를 축소시키는 데 효과적이며, 이는 $Ca_v2.2$ 길항제가 뇌졸중의 치료에 사용될 수 있음을 제시한다. 유사하게, 뉴런으로의 과잉의 칼슘 유입의 감소는 간질, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머병, 다발-경색 치매 및 기타 분류의 치매, 근위축성 측색 경화증, 기억상실증, 또는 독극물(poison)이나 기타 독성 물질에 기인되는 신경 손상의 치료에 유용할 수 있다.

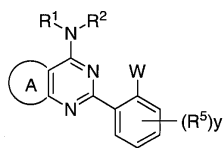
<22> 또한, $Ca_v2.2$ 는 교감 신경계의 뉴런으로부터 신경전달물질의 방출을 매개하며, 길항제는 심장혈관계 질환, 예를 들면, 고혈압, 심장 부정맥, 협심증, 심근경색증 및 울혈성 심부전을 치료하는 데 사용될 수 있다.

<23> 불행히도, 상술한 바와 같이, 상술한 질환 상태에 대해 현재 사용되는 나트륨 채널 차단제 및 칼슘 채널 차단제의 효능은 다수의 부작용에 의해 크게 제한되어 왔다. 이들 부작용에는 각종 CNS 장애가 포함되며, 예를 들면, 흐려 보임, 현기증, 구역 및 진정과, 이외에 더욱 잠재적으로 생명을 위협하는 심장 부정맥 및 심부전이 포함된다. 따라서, 추가의 Na 채널 및 Ca 채널 길항제, 바람직하게는 효능은 더욱 높고 부작용은 더욱 적은 것들의 개발에 대한 요구가 남아 있다. 불행히도, 상술한 바와 같이, 상술한 질환 상태에 대해 현재 사용되는 나트륨 채널 차단제 및 칼슘 채널 차단제의 효능은 다수의 부작용에 의해 크게 제한되어 왔다. 이들 부작용에는 각종 CNS 장애가 포함되며, 예를 들면, 흐려 보임, 현기증, 구역 및 진정과, 이외에 더욱 잠재적으로 생명을 위협하는 심장 부정맥 및 심부전이 포함된다. 따라서, 추가의 Na 채널 및 Ca 채널 길항제, 바람직하게는 효능은 더욱 높고 부작용은 더욱 적은 것들의 개발에 대한 요구가 남아 있다.

<24> 발명의 요지

<25> 본 발명의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물이 전압-개폐 나트륨 채널 및/또는 칼슘 채널의 억제제로서 유용하다는 것을 알아내었다. 이들은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

<26> 화학식 I



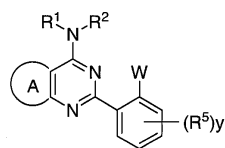
<27> 이들 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 중증의 각종 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 데 유용하며, 이러한 질환, 장애 또는 상태에는 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능(ataxia), 다발성 경화증, 파킨슨 대장 증후군, 실금(incontinence), 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통(radicular pain), 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 또는 암 통증이 비제한적으로 포함된다.

발명의 상세한 설명

<29> 1. 본 발명의 화합물에 대한 일반적인 설명

<30> 한 가지 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 I



<31>

<32>

위의 화학식 I에서,

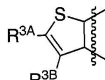
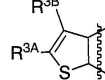
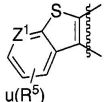
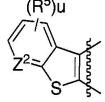
<33>

W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

<34>

R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;

<35>

환 A는  (A1),  (A2),  (A3) 또는  (A4)이고;

<36>

y는 0 내지 4이고;

<37>

u는 0 내지 3이고;

<38>

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

<39>

각각의 R^{3A}, R^{3B}, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 채이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

<40>

각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹이며; 각각의 R^V는 독립적으로 -R^V, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^V, -SR^V, -N(R^V)₂, -NR^VCOR^V, -NR^VCON(R^V)₂, -NR^VCO₂R^V, -COR^V, -CO₂R^V, -OCOR^V, -CON(R^V)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^V)₂, -SOR^V, -SO₂R^V, -SO₂N(R^V)₂, -NR^VSO₂R^V, -NR^VSO₂N(R^V)₂, -COCOR^V, -COCH₂COR^V, -OP(O)(OR^V)₂, -P(O)(OR^V)₂, -OP(O)₂OR^V, -P(O)₂OR^V, -PO(R^V)₂ 및 -OPO(R^V)₂로부터 선택되며, 여기서, R^V는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족이고;

<41>

각각의 R'는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z는 독립적으로 -R^T, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^T, -SR^T, -N(R^T)₂, -NR^TCOR^T, -NR^TCON(R^T)₂, -NR^TCO₂R^T, -COR^T, -CO₂R^T, -OCOR^T, -CON(R^T)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^T)₂, -SOR^T, -SO₂R^T, -SO₂N(R^T)₂, -NR^TSO₂R^T, -NR^TSO₂N(R^T)₂, -COCOR^T, -COCH₂COR^T, -OP(O)(OR^T)₂, -P(O)(OR^T)₂, -OP(O)₂OR^T, -P(O)₂OR^T, -PO(R^T)₂ 및 -OPO(R^T)₂로부터 선택되며; 여기서, R^T는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3

개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-R^0$, 할로젠, $=O$, $=NR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^0$, $-SR^0$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0COR^0$, $-NR^0CON(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-COR^0$, $-CO_2R^0$, $-OCOR^0$, $-CON(R^0)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^0)_2$, $-SOR^0$, $-SO_2R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-COCOR^0$, $-COCH_2COR^0$, $-OP(O)(OR^0)_2$, $-P(O)(OR^0)_2$, $-OP(O)_2OR^0$, $-P(O)_2OR^0$, $-PO(R^0)_2$ 및 $-OPO(R^0)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^0 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-R^S$, 할로젠, $=O$, $=NR^S$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^S$, $-SR^S$, $-N(R^S)_2$, $-NR^SCOR^S$, $-NR^SCON(R^S)_2$, $-NR^SCO_2R^S$, $-COR^S$, $-CO_2R^S$, $-OCOR^S$, $-CON(R^S)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^S)_2$, $-SOR^S$, $-SO_2R^S$, $-SO_2N(R^S)_2$, $-NR^SSO_2R^S$, $-NR^SSO_2N(R^S)_2$, $-COCOR^S$, $-COCH_2COR^S$, $-OP(O)(OR^S)_2$, $-P(O)(OR^S)_2$, $-OP(O)_2OR^S$, $-P(O)_2OR^S$, $-PO(R^S)_2$ 및 $-OPO(R^S)_2$ 로부터 선택된다(여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다).

<42> 2. 화합물 및 정의

<43> 본 발명의 화합물에는 상기에 일반적으로 기술된 것들이 포함되며, 본원에 개시된 분류, 하위분류 및 종류에 따라 상세히 설명된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급하지 않는 한 하기의 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소가 문헌[참조: the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed]에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리가 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있다.

<44> 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은, 위에서 일반적으로 설명된 바와 동일한 것이나, 본 발명의 특정 분류, 하위분류 및 종류에 의해 예시되는 바와 같은, 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. "임의로 치환된"은 "치환되거나 치환되지 않은"과 상호교환적으로 사용되는 것으로 이해될 것이다. 일반적으로, "치환된"은, "임의로"가 앞에 오든 안 오든, 소정의 구조내의 수소 라디칼을 특정 치환체의 라디칼로 대체함을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 당해 그룹의 치환 가능한 각각의 위치에 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 소정의 구조내의 하나의 위치보다 더 많은 위치가 특정 그룹으로부터 선택되는 하나의 치환체보다 더 많은 치환체로 치환될 수 있는 경우, 당해 치환체는 각 위치마다 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 치환체들의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실행 가능한 화합물을 형성하는 것들이다. 본원에서 사용된 "안정한"은 이들의 제조, 검출, 및 바람직하게는 이들의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 용도를 고려한 조건에 놓여질 때, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 의미한다. 일부 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물은, 습기 또는 기타 화학적으로 반응성인 조건의 부재하에, 40℃ 이하의 온도로 적어도 일주일 동안 유지될 때 실질적으로 변경되지 않는 것이다.

<45> 본원에서 사용된 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은, 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비측쇄형) 또는 측쇄형의 포화 또는 불포화 탄화수소 쇠, 또는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하되, 방향족은 아니며(본원에서 "카보사이클", "사이클로지방족" 또는 "사이클로알킬"이라고도 함), 당해 분자의 나머지에 단일 결합 지점을 갖는 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미한다. 일부 양태에서, "사이클로지방족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하되, 방향족은 아니며, 당해 분자의 나머지에 단일 결합 지점을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미하며, 여기서, 상기 바이사이클릭 환 시스템 중의 개개의 환은 3 내지 7원을 갖는다. 적합한 지방족 그룹에는 선형 또는 측쇄형의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알킬닐 그룹 및 이의 혼성물(hybrid), 예를 들면, (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐이 비제한적으

로 포함된다.

- <46> 본원에서 사용된 "헤테로지방족"은 1개 또는 2개의 탄소 원자가 독립적으로 하나 이상의, 산소, 황, 질소, 인 또는 규소로 대체되는 지방족 그룹을 의미한다. 헤테로지방족 그룹은 치환 또는 미치환의, 측쇄형 또는 비측쇄형, 사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있으며, 이에 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹이 포함된다.
- <47> 본원에서 사용된 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭"은 하나 이상의 환 구성원이 독립적으로 선택된 헤테로원자인, 비-방향족의 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 일부 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 3 내지 14개의 환 구성원을 가지며, 여기서, 하나 이상의 환 구성원은 독립적으로 산소, 황, 질소 또는 인으로부터 선택된 헤테로원자가며, 당해 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다.
- <48> "헤테로원자"는 하나 이상의, 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화 형태; 임의의 염기성 질소의 4차화 형태 또는; 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면, N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리딘에서와 같이) 또는 NR⁺(N-치환 피롤리딘에서와 같이)를 포함함)를 의미한다.
- <49> 본원에서 사용된 "불포화된"은 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.
- <50> 본원에서 사용된 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 상기한 바와 같이, 산소(이 경우는 "알콕시") 또는 황(이 경우는 "티오알킬") 원자를 통하여 탄소 주쇄에 결합되는 알킬 그룹을 의미한다.
- <51> "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"는 경우에 따라서는, 하나 이상의 할로젠 원소로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- <52> 단독으로 사용하거나, "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용되는 "아릴"은 총 5개 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 당해 시스템 내의 하나 이상의 환은 방향족이고, 당해 시스템 내의 각각의 환은 3개 내지 7개의 환 구성원을 함유한다. "아릴"은 하기에 정의되는 바와 같은 헤테로아릴 환 시스템을 의미하기도 한다.
- <53> 단독으로 사용하거나, "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 더 큰 잔기의 일부로서 사용되는 "헤테로아릴"은 총 5 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 당해 시스템 내의 하나 이상의 환은 방향족이며, 당해 시스템 내의 하나 이상의 환은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하며, 당해 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 갖는다. "헤테로아릴"은 "헤테로아릴 환" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- <54> 아릴(아르알킬, 아르알콕시 및 아릴옥시알킬 등 포함) 또는 헤테로아릴(헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등 포함) 그룹은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있으며, 따라서 "임의로 치환된"일 수 있다. 본 명세서에서 달리 명시되지 않는 한, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소 원자상의 적합한 치환체는 일반적으로 할로젠; -R^o; -OR^o; -SR^o; R^o로 임의로 치환된 페닐(Ph); R^o로 임의로 치환된 -O(Ph); R^o로 임의로 치환된 -(CH₂)₁₋₂(Ph); R^o로 임의로 치환된 -CH=CH(Ph); -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(NOR^o)R^o; -S(O)₂R^o; -S(O)₃R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; -P(O)₂R^o; -PO(R^o)₂; -OPO(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o; R^o로 임의로 치환된 페닐(Ph); R^o로 임의로 치환된 -O(Ph); R^o로 임의로 치환된 -(CH₂)₁₋₂(Ph); 또는 R^o로 임의로 치환된 -CH=CH(Ph)로부터 선택되며, 여기서, 각각 독립적으로 R^o는 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, 치환되지 않은 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐, -O(Ph) 또는 -CH₂(Ph), 또는 상기 정의에도 불구하고, 동일한 치환체 또는 다른 치환체 상에 독립적인 2개의 R^o로부터 선택되며, 이때 당해 2개

의 R° 는 각각의 R° 그룹을 결합하고 있는 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 0 내지 4개 갖는 임의로 치환된 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<55> 본원에 달리 명시되지 않는 한, R° 의 지방족 그룹상의 임의의 치환체는 NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ 지방족})$, $N(C_{1-4} \text{ 지방족})_2$, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH , $O(C_{1-4} \text{ 지방족})$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4} \text{ 지방족})$, O (할로 C_{1-4} 지방족) 또는 할로 C_{1-4} 지방족으로부터 선택되며, 여기서, R° 의 상기 C_{1-4} 지방족 그룹은 각각 치환되어 있지 않다.

<56> 지방족 또는 헤테로지방족 그룹, 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있으며, 따라서 "임의로 치환된"일 수 있다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, 지방족 또는 헤테로지방족 그룹, 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화 탄소상의 적합한 치환체들은 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소에 대해 상기 열거된 것들로부터 선택되며, 추가로 다음의 것이 포함된다: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2$ (알킬), $=NNHSO_2$ (알킬) 또는 $=NR^*$, 여기서, 각각의 R^* 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택된다.

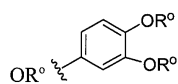
<57> 본원에 달리 명시되지 않는 한, 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소상의 임의의 치환체는 일반적으로 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 및 $-NR^+SO_2R^+$ 로부터 선택되며; 여기서, R^+ 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 $-O(Ph)$, 임의로 치환된 $-CH_2(Ph)$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$; 또는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자가 1개 내지 4개인, 치환되지 않은 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이거나, 상술한 정의에도 불구하고, 동일한 치환체 또는 다른 치환체 상의 독립적인 2개의 R^+ 이며, 이때 당해 2개의 R^+ 는, 각각의 R^+ 그룹을 결합하고 있는 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 임의로 치환된 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<58> 본원에 달리 명시되지 않는 한, R^+ 의, 지방족 그룹상 또는 페닐 환상의 임의의 치환체는 $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ 지방족})$, $-N(C_{1-4} \text{ 지방족})_2$, 할로젠, C_{1-4} 지방족, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ 지방족})$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ 지방족})$, $-O$ (할로 C_{1-4} 지방족) 또는 할로(C_{1-4} 지방족)으로부터 선택되며, 여기서, R^+ 의 상기 C_{1-4} 지방족 그룹은 각각 치환되어 있지 않다.

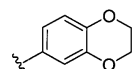
<59> "알킬리덴쇄"는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 가질 수 있고, 당해 분자의 나머지에 2개의 결합 지점을 갖는 직쇄형 또는 측쇄형 탄소쇄이다.

<60> 상술한 바와 같이, 일부 양태에서, 독립적인 2개의 R° (또는 R^+ , R , R' 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 임의로 치환된 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<61> 독립적인 2개의 R° (또는 R^+ , R , R' 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)가 각각의 변수를 결합하고 있는 원자(들)과 함께 취해질 경우 형성되는 예시적인 환에는 다음이 비제한적으로 포함된다: a) 동일한 원자에 결합되며, 이 원자와 함께 결합되어 환을 형성하는, 독립적인 2개의 R° (또는 R^+ , R , R' 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수) [이러한 환에는, 예를 들면, $N(R^{\circ})_2$ 이 있으며, R° 둘 다 질소 원자와 함께 결합되어 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 또는 모르폴린-4-일 그룹을 형성한다]; 및 b) 상이한 원자들에 결합되며, 이들 원자 둘 다와 함께 결합되어 환을 형성하는, 독립적인 2개의 R° (또는 R^+ , R , R' 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)[이러한 환에서는, 예를 들면, 페닐 그룹이, 2개의 OR° 로 치환되며



, 이들 2개의 R°는 이들을 결합하고 있는 산소 원자와 함께 결합되어 융합된 6원 산소 함유 환



을 형성한다]. 독립적인 2개의 R°(또는 R⁺, R, R' 또는 본 명세서에서 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)가 각각의 변수를 결합하고 있는 원자(들)과 함께 취해지는 경우, 각종 다른 환이 형성될 수 있으며, 상술한 예들은 제한하지 않으려는 것으로 이해될 것이다.

<62>

본 명세서에서 달리 명시되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 당해 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체 이성체 및 기하 이성체(또는 입체형태 이성체)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배치, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 입체형태 이성체를 포함하는 것으로 의미되기도 한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학 이성체 이외에, 에난티오머, 부분입체 이성체 및 기하 이성체(또는 입체형태 이성체) 혼합물도 본 발명의 범위내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변체 형태는 본 발명의 범위내에 있다. 추가적으로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 동위체가 농축된(isotopically enriched) 하나 이상의 원자가 존재한다는 점에서만 다른 화합물을 포함하는 것으로 의미되기도 한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나, 탄소를 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축 탄소로, 또는 질소를 ¹⁵N로 대체하는 것을 제외한 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물 검정에서 분석 도구 및 프로브로서 유용하다.

<63>

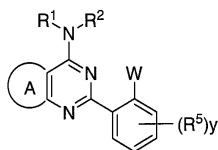
3. 예시적인 화합물의 설명

<64>

한 가지 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

<65>

화학식 I



<66>

<67>

위의 화학식 I에서,

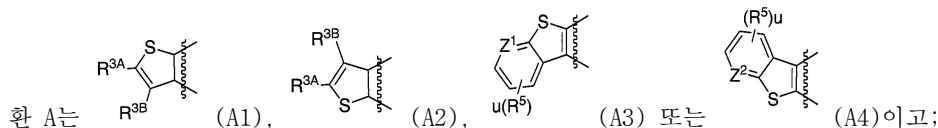
<68>

W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

<69>

R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;

<70>



<71>

y는 0 내지 4이고;

<72>

u는 0 내지 3이고;

<73>

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

<74>

각각의 R^{3A}, R^{3B}, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로겐,

$-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{COR}'$, $-\text{NR}'\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{COCOR}'$, $-\text{COCH}_2\text{COR}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ 로부터 선택되고;

<75> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^{V} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^{V} 는 독립적으로 $-\text{R}^{\text{V}}$, 할로젠, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{V}}$, $-\text{SR}^{\text{V}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{V}})_2$, $-\text{NR}^{\text{V}}\text{COR}^{\text{V}}$, $-\text{NR}^{\text{V}}\text{CON}(\text{R}^{\text{V}})_2$, $-\text{NR}^{\text{V}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{V}}$, $-\text{COR}^{\text{V}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{V}}$, $-\text{OCOR}^{\text{V}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{V}})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^{\text{V}})_2$, $-\text{SOR}^{\text{V}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{V}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{V}})_2$, $-\text{NR}^{\text{V}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{V}}$, $-\text{NR}^{\text{V}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{V}})_2$, $-\text{COCOR}^{\text{V}}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{V}}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{V}})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{V}})_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{V}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{V}}$, $-\text{PO}(\text{R}^{\text{V}})_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{V}})_2$ 로부터 선택되며, 여기서, R^{V} 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이고;

<76> 각각의 R' 는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^{Z} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^{Z} 는 독립적으로 $-\text{R}^{\text{T}}$, 할로젠, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{T}}$, $-\text{SR}^{\text{T}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{T}})_2$, $-\text{NR}^{\text{T}}\text{COR}^{\text{T}}$, $-\text{NR}^{\text{T}}\text{CON}(\text{R}^{\text{T}})_2$, $-\text{NR}^{\text{T}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{T}}$, $-\text{COR}^{\text{T}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{T}}$, $-\text{OCOR}^{\text{T}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{T}})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^{\text{T}})_2$, $-\text{SOR}^{\text{T}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{T}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{T}})_2$, $-\text{NR}^{\text{T}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{T}}$, $-\text{NR}^{\text{T}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{T}})_2$, $-\text{COCOR}^{\text{T}}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{T}}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{T}})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{T}})_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{T}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{T}}$, $-\text{PO}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 로부터 선택되며; 여기서, R^{T} 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3 개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{U} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{U} 는 독립적으로 $-\text{R}^{\text{Q}}$, 할로젠, $=\text{O}$, $=\text{NR}^{\text{Q}}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{Q}}$, $-\text{SR}^{\text{Q}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{Q}})_2$, $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{COR}^{\text{Q}}$, $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{CON}(\text{R}^{\text{Q}})_2$, $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{Q}}$, $-\text{COR}^{\text{Q}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{Q}}$, $-\text{OCOR}^{\text{Q}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{Q}})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^{\text{Q}})_2$, $-\text{SOR}^{\text{Q}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{Q}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{Q}})_2$, $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{Q}}$, $-\text{NR}^{\text{Q}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{Q}})_2$, $-\text{COCOR}^{\text{Q}}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{Q}}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{Q}})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{Q}})_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{Q}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{Q}}$, $-\text{PO}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{Q}})_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^{Q} 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R' , 2개의 R, 또는 2개의 R' 는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-\text{R}^{\text{S}}$, 할로젠, $=\text{O}$, $=\text{NR}^{\text{S}}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{S}}$, $-\text{SR}^{\text{S}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{NR}^{\text{S}}\text{COR}^{\text{S}}$, $-\text{NR}^{\text{S}}\text{CON}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{NR}^{\text{S}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{S}}$, $-\text{COR}^{\text{S}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{S}}$, $-\text{OCOR}^{\text{S}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{SOR}^{\text{S}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{S}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{NR}^{\text{S}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{S}}$, $-\text{NR}^{\text{S}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{COCOR}^{\text{S}}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{S}}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}})_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{S}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{S}}$, $-\text{PO}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^{S} 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다);

<77> 단,

<78> A. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 치환되지 않은 피페라진 환을 형성하고, 환 A가 환 A1이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 수소이고, W가 할로이고, y가 1 내지 4인 경우, R^5 는 니트로, 할로, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시가 아니고;

<79> B. 환 A가 환 A1이고, R^{3A} 가 수소, CO_2H 또는 CONH_2 이고, R^{3B} 가 수소 또는 메틸이고, R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하고(여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성

된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z 개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, z 는 0 내지 5이다), W 가 플루오로이고, y 가 1 내지 2이고, Q 가 결합인 경우, R^x 는 할로젠이 아니고;

<80> C. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 치환되지 않은 아제파닐 환을 형성하고, 환 A가 환 A1이고, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 수소인 경우, W 는 NMe_2 , OMe 또는 F 가 아니고;

<81> D. 환 A가 환 A1이고, R^{3A} 가 수소이고, R^{3B} 는 메틸이고, R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소로부터 선택된 추가의 헤테로 원자를 0 내지 1개 갖는 임의로 치환된 6원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하고(여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z 개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, z 는 0 내지 5이다), y 가 2이고, Q 가 결합이고, R^x 가 할로젠인 경우, W 는 $N(R')_2$ 가 아니고;

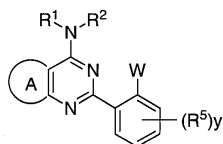
<82> E. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하고(여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z 개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, z 는 0 내지 5이다), W 가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y 가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^x$ 이고, 환 A가 환 A2이고, R^{3B} 는 $Q-R^x$ 인 경우, R^{3A} 는 시아노가 아니고;

<83> F. R^1 및 R^2 가, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z 개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환된, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 옥사제판 또는 티아제판 환을 형성하고(여기서, z 는 0 내지 5이다), W 가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y 가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^x$ 이고, 환 A가 환 A1 또는 환 A2이고, R^{3A} 및 R^{3B} 중의 하나 또는 둘다가 $Q-R^x$ 이고, Q 가 결합 또는 C_1 알킬리텐 채인 경우, R^x 는 $-N(R')_2$ 가 아니고;

<84> G. 환 A가 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 $Q-R^x$ 이고, W 가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y 가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^x$ 인 경우, R^1 및 R^2 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 4-치환된 피페리딘 환을 형성하지 않으며, 여기서, z 는 1이고, $-R^4$ 는 $Q-R^x$ 이고, Q 는 결합이고, R^x 는 $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'SO_2R'$ 이거나, 여기서, z 는 1이고, $-R^4$ 는 1-메톡시메틸, 1-메톡시프로판-2-올 또는 1-에톡시프로판-2-올이다.

<85> 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

<86> 화학식 I



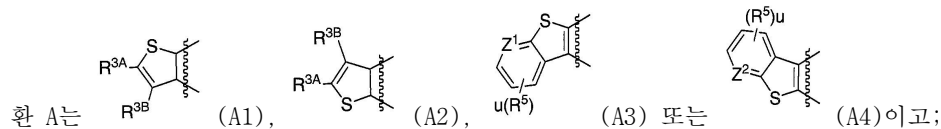
<87>

<88> 위의 화학식 I에서,

<89> W 는 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고;

<90> R^1 및 R^2 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를

0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z 개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z 는 0 내지 5이고;



y 는 0 내지 4이고;

u 는 0 내지 3이고;

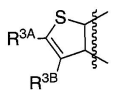
Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 N 또는 $C-R^5$ 이고;

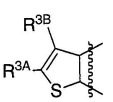
각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^4 및 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q 는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리텐 체이며, 여기서, Q 의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ 또는 $-POR-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되고;

각각의 R 는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^V 는 독립적으로 $-R^V$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^V$, $-SR^V$, $-N(R^V)_2$, $-NR^V COR^V$, $-NR^V CON(R^V)_2$, $-NR^V CO_2R^V$, $-COR^V$, $-CO_2R^V$, $-OCOR^V$, $-CON(R^V)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^V)_2$, $-SOR^V$, $-SO_2R^V$, $-SO_2N(R^V)_2$, $-NR^V SO_2R^V$, $-NR^V SO_2N(R^V)_2$, $-COCOR^V$, $-COCH_2COR^V$, $-OP(O)(OR^V)_2$, $-P(O)(OR^V)_2$, $-OP(O)_2OR^V$, $-P(O)_2OR^V$, $-PO(R^V)_2$ 및 $-OPO(R^V)_2$ 로부터 선택되며, 여기서, R^V 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이고;

각각의 R' 는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z 는 독립적으로 $-R^T$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^T$, $-SR^T$, $-N(R^T)_2$, $-NR^T COR^T$, $-NR^T CON(R^T)_2$, $-NR^T CO_2R^T$, $-COR^T$, $-CO_2R^T$, $-OCOR^T$, $-CON(R^T)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^T)_2$, $-SOR^T$, $-SO_2R^T$, $-SO_2N(R^T)_2$, $-NR^T SO_2R^T$, $-NR^T SO_2N(R^T)_2$, $-COCOR^T$, $-COCH_2COR^T$, $-OP(O)(OR^T)_2$, $-P(O)(OR^T)_2$, $-OP(O)_2OR^T$, $-P(O)_2OR^T$, $-PO(R^T)_2$ 및 $-OPO(R^T)_2$ 로부터 선택되며; 여기서, R^T 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-R^Q$, 할로젠, $=O$, $=NR^Q$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^Q$, $-SR^Q$, $-N(R^Q)_2$, $-NR^Q COR^Q$, $-NR^Q CON(R^Q)_2$, $-NR^Q CO_2R^Q$, $-COR^Q$, $-CO_2R^Q$, $-OCOR^Q$, $-CON(R^Q)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^Q)_2$, $-SOR^Q$, $-SO_2R^Q$, $-SO_2N(R^Q)_2$, $-NR^Q SO_2R^Q$, $-NR^Q SO_2N(R^Q)_2$, $-COCOR^Q$, $-COCH_2COR^Q$, $-OP(O)(OR^Q)_2$, $-P(O)(OR^Q)_2$, $-OP(O)_2OR^Q$, $-P(O)_2OR^Q$, $-PO(R^Q)_2$ 및 $-OPO(R^Q)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^Q 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R' , 2개의 R , 또는 2개의 R' 는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖

는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-R^S$, 할로젠, $=O$, $=NR^S$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^S$, $-SR^S$, $-N(R^S)_2$, $-NR^SCOR^S$, $-NR^S CON(R^S)_2$, $-NR^SCO_2R^S$, $-COR^S$, $-CO_2R^S$, $-OCOR^S$, $-CON(R^S)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^S)_2$, $-SOR^S$, $-SO_2R^S$, $-SO_2N(R^S)_2$, $-NR^SSO_2R^S$, $-NR^SSO_2N(R^S)_2$, $-COCOR^S$, $-COCH_2COR^S$, $-OP(O)(OR^S)_2$, $-P(O)(OR^S)_2$, $-OP(O)_2OR^S$, $-P(O)_2OR^S$, $-PO(R^S)_2$ 및 $-OPO(R^S)_2$ 로부터 선택되며, 여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다.

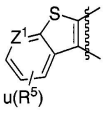
<98> 본 발명의 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A1  이다.

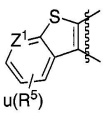
<99> 본 발명의 다른 양태에서, 환 A는 환 A2  이다.

<100> 또 다른 양태에서, 환 A1 또는 A2에서, R^{3A} 및 R^{3B} 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-R'$ 이다.

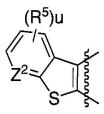
<101> 환 A1 또는 A2의 또 다른 양태에서, R^{3A} 및 R^{3B} 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-R'$ 이고, $-R'$ 는 수소, 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환된 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터 선택된다.

<102> 다른 양태에서, 환 A1 또는 A2에서, R^{3A} 및 R^{3B} 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-R'$ 이고, $-R'$ 는 수소, 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 3개의 R^U 에 의해 임의로 치환된 5 내지 6원 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터 선택된다.

<103> 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A3  (여기서, Z^1 , R^5 및 u는 위에 정의된 바와 같다)이다.

<104> 다른 양태에서, 환 A는 환 A3  (여기서, Z^1 은 N이고, u는 1 내지 3이고, R^5 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-R'$ 이고, $-R'$ 는 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택된다)이다.

<105> 또 다른 양태에서, Z^1 은 N이고, u는 1 내지 3이고, R^5 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-R'$ 이고, $-R'$ 는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택된다.

<106> 다른 양태에서, 환 A는 환 A4  (여기서, Z^1 , R^5 및 u는 위에 정의된 바와 같다)이다.

<107> 본 발명의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 aa의 아제티디닐 환을 형성한다.

화학식 aa



<108>

<109> 본 발명의 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 bb의 피롤리디닐 환을 형성한다.

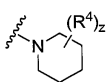
화학식 bb



<110>

<111> 본 발명의 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 cc의 피페리디닐 환을 형성한다.

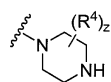
화학식 cc



<112>

<113> 본 발명의 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 dd의 피페라지닐 환을 형성한다.

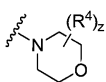
화학식 dd



<114>

<115> 본 발명의 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 ee의 모르폴리닐 환을 형성한다.

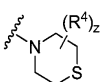
화학식 ee



<116>

<117> 본 발명의 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 ff의 티오모르폴리닐 환을 형성한다.

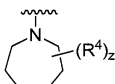
화학식 ff



<118>

<119> 본 발명의 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 gg의 피롤리디닐 환을 형성한다.

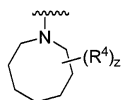
화학식 gg



<120>

<121> 본 발명의 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 hh의 아조카닐 환을 형성한다.

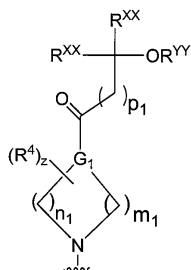
화학식 hh



<122>

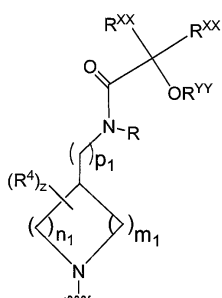
<123> 한 가지 양태에서, R^1 및 R^2 는 함께 화학식 ii 또는 화학식 jj의 환을 형성한다.

화학식 ii



<124>

화학식 jj



<125>

<126> 위의 화학식 ii 및 jj에서,

<127> G_1 은 $-N-$, $-CH-NH-$ 또는 $-CH-CH_2-NH-$ 이고;

<128> 각각의 m_1 및 n_1 은 독립적으로 0 내지 3이고, m_1+n_1 은 2 내지 6이고;

<129> p_1 은 0 내지 2이고;

<130> z 는 0 내지 4이고;

<131> 각각의 R^{XX} 는 수소; C_{1-6} 지방족 그룹; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이고; 여기서, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-R^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이고; 단, R^{XX} 는 둘 다 동시에 수소가 아니고;

<132> R^{YY} 는 수소, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-P(O)(OR')_2$, $-P(O)_2OR'$ 또는 $-PO(R')$ 이고;

<133> 각각의 R^{11} 은 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q 는 결합 또는 C_{1-6} 알킬리텐 체이며, 여기서, Q 의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)-$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$,

$-\text{SO}_2^-$, $-\text{PO}-$, $-\text{PO}_2^-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})-$ 또는 $-\text{POR}-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^{X} 는 독립적으로 $-\text{R}'$, 할로젠, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{COR}'$, $-\text{NR}'\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{COCOR}'$, $-\text{COCH}_2\text{COR}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ 로부터 선택되고;

<134> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C_{1-6} 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<135> 본 발명의 한 가지 양태에서, 하나의 R^{XX} 는 수소이고, 나머지 R^{XX} 는 수소가 아니다.

<136> 본 발명의 다른 양태에서, R^{XX} 는 둘 다 수소가 아니다.

<137> 본 발명의 한 가지 양태에서, p_1 은 0이다. 또는, p_1 은 1이다. 또는, p_1 은 2이다.

<138> 본 발명의 한 가지 양태에서, m_1 및 n_1 은 각각 1이다. 또는 m_1 및 n_1 은 각각 2이다. 또는 m_1 및 n_1 은 각각 3이다.

<139> 본 발명의 한 가지 양태에서, R^{XX} 는 C_{1-6} 지방족 그룹이며, 여기서, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-\text{R}^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이다. 또는, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-\text{R}^{11}$ 에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹이며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이다.

<140> 본 발명의 한 가지 양태에서, R^{XX} 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 그룹이다.

<141> 본 발명의 다른 양태에서, R^{XX} 는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-\text{R}^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이다.

<142> 다른 양태에서, R^{XX} 는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환이며, 여기서, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-\text{R}^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이다.

<143> 다른 양태에서, R^{XX} 는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R^{XX} 는 독립적인 w_1 개의 $-\text{R}^{11}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_1 은 0 내지 3이다.

<144> 다른 양태에서, R^{YY} 는 수소, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{COCOR}'$, $-\text{COCH}_2\text{COR}'$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 또는 $-\text{PO}(\text{R}')$ 이다.

<145> 또는, R^{YY} 는 수소이다.

<146> 다른 양태에서, R^{YY} 는 $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{COCOR}'$, $-\text{COCH}_2\text{COR}'$,

$-P(O)(OR')_2$, $-P(O)_2OR'$ 또는 $-PO(R')$ 이다.

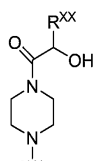
<147> 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

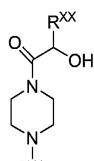
<148> 다른 양태에서, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<149> 또 다른 양태에서, p₁은 0이고, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<150> 다른 양태에서, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<151> 또 다른 양태에서, p₁은 0이고, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.



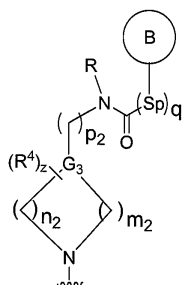
<152> 본 발명의 한 가지 양태에서, R¹ 및 R²는 함께 화학식 의 환을 형성한다.

<153> 한 가지 양태에서, R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<154> 한 가지 양태에서, R^{XX}는 메틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다.

<155> 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 화학식 kk의 환을 형성한다.

화학식 kk



<156> 위의 화학식 kk에서,

<157> 위의 화학식 kk에서,

<158> G₃은 -N- 또는 CH이고;

<159> 각각의 m₂ 및 n₂는 독립적으로 0 내지 3이고, m₂+n₂는 2 내지 6이고;

<160> p₂는 0 내지 2이며; 단, G₃이 N인 경우, p₂는 0이 아니고;

<161> q₂는 0 또는 1이고;

<162> z는 0 내지 4이고;

<163> Sp는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리덴 링커이며, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -C(=N-CN), -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂- 또는 -NR'SO₂NR'-에 의해 대체되고;

<164> 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며; 여기서, 환 B는 독립적인 w₂개의 -R¹²로 임의로 치환되며; 여기서, w₂는 0

내지 4이고; 각각의 R^{12} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고;

<165> 각각의 R^{12} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리텐 쉐이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ 또는 $-POR-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되고;

<166> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C_{1-6} 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<167> 한 가지 양태에서, G_3 은 N이다. 또는, G_3 은 CH이다.

<168> 한 가지 양태에서, p_2 는 0이다. 또는, p_2 는 1이다. 또는, p_2 는 2이다.

<169> 다른 양태에서, q_2 는 0이다. 또는, q_2 는 1이다.

<170> 한 가지 양태에서, p_2 는 1이고, q_2 는 1이다.

<171> 다른 양태에서, G_3 은 CH이고, p_2 는 0이고, q_2 는 1이다.

<172> 한 가지 양태에서, m_2 및 n_2 는 각각 1이다. 또는, m_2 및 n_2 는 각각 2이다.

<173> 다른 양태에서, Sp 는 $-O-$, $-S-$ 및 $-NR'-$ 로부터 선택된다. 한 가지 양태에서, Sp 는 $-O-$ 이다. 또는, Sp 는 $-NR'-$ 이다. 또는, Sp 는 $-NH-$ 이다.

<174> 한 가지 양태에서, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 로 임의로 치환되며; 여기서, w_2 는 0 내지 4이다.

<175> 다른 양태에서, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 로 임의로 치환되며; 여기서, w_2 는 0 내지 4이다.

<176> 또 다른 양태에서, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 로 임의로 치환되며, 여기서, w_2 는 0 내지 4이다.

<177> 한 가지 양태에서, w_2 는 0이다.

<178> 다른 양태에서, 환 B는 테트라하이드로푸라닐이다.

<179> 또 다른 양태에서,

<180> i) Sp 는 결합, O 또는 $-O-CH_2-$ 이고;

<181> ii) p_2 는 1이고;

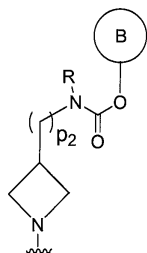
<182> iii) R은 수소이고;

<183> iv) n_2 및 m_2 는 둘 다 동시에 1 또는 2이다.

<184> 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C_1-C_6 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

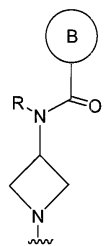
<185> 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 kk-i 또는 화학식 kk-ii의 환을 형성한다.

<186> [화학식 kk-i]



<187>

<188> [화학식 kk-ii]



<189>

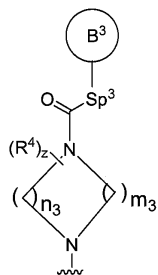
<190> 한 가지 양태에 따르면, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노 사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 로 임의로 치환되며, 여기서, w_2 는 0 내지 4이다.

<191> 다른 양태에 따르면, R은 수소이다. 또는, R은 수소이고 환 B는 테트라하이드로푸라닐이다.

<192> 또 다른 양태에 따르면, Sp는 결합, -O- 또는 $-O-CH_2-$ 이다.

<193> 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 ll의 환을 형성한다.

화학식 ll



<194>

<195> 위의 화학식 ll에서,

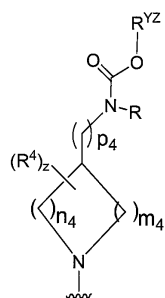
<196> 각각의 m_3 및 n_3 은 독립적으로 0 내지 3이고, m_3+n_3 은 2 내지 6이고;

<197> z는 0 내지 4이고;

- <198> Sp^3 은 -O-, -S-, -NR'- 또는 C_1-C_6 알킬리덴 링커이며, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂- 또는 -NR'SO₂NR'-에 의해 대체되며, 단 Sp^3 은 탄소 이외의 원자를 통하여 카보닐 그룹에 결합되고;
- <199> 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 -R¹³로 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이고;
- <200> 각각의 -R¹³은 독립적으로 Q-R^x인;
- <201> 각각의 -R¹³은 독립적으로 Q-R^x이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리덴 쉐이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^x는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;
- <202> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C_{1-6} 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.
- <203> 한 가지 양태에서, Sp^3 은 -O-, -S- 및 -NR'-로부터 선택된다. 또는, Sp^3 은 -O-이다. 또는, Sp^3 은 -O-CH₂-이다. 다른 양태에서, Sp^3 은 -NR'-이다. 또는, Sp^3 은 -NH-이다. 또는, Sp^3 은 -NH-CH₂-이다.
- <204> 한 가지 양태에서, 각각의 m_3 및 n_3 은 1이다. 다른 양태에서, 각각의 m_3 및 n_3 은 2이다.
- <205> 한 가지 양태에서, 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 -R¹³에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이다.
- <206> 다른 양태에서, 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 -R¹³에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이다.
- <207> 또 다른 양태에서, 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 -R¹³에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이다.
- <208> 한 가지 양태에서, w_3 은 0이다.

- <209> 다른 양태에서, 환 B³은 테트라하이드로푸라닐이다.
- <210> 또 다른 양태에서, Sp³은 결합, O 또는 -O-CH₂-이고; R은 수소이고; n₃ 및 m₃은 둘 다 동시에 1 또는 2이다.
- <211> 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.
- <212> 다른 양태에서, z는 0이다.
- <213> 한 가지 양태에 따르면, 환 B³은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B³은 독립적인 w₃개의 -R¹³에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₃은 0 내지 4이다.
- <214> 다른 양태에 따르면, R은 수소이다. 또는, R은 수소이고 환 B³은 테트라하이드로푸라닐이다.
- <215> 또 다른 양태에 따르면, Sp³은 결합, -O-, -O-CH₂- 또는 -NH-CH₂이다.
- <216> 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 화학식 mm의 환을 형성한다.

화학식 mm



- <217>
- <218> 위의 화학식 mm에서,
- <219> 각각의 m₄ 및 n₄는 독립적으로 0 내지 3이고, m₄+n₄는 2 내지 6이고;
- <220> p₄는 1 내지 2이고;
- <221> R^{YZ}는 독립적인 w₄개의 -R¹⁴에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹이며, 여기서, w₄는 0 내지 3이고;
- <222> 각각의 R¹⁴는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리덴 쉐이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;
- <223> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C₁₋₆ 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며,

여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<224> 한 가지 양태에서, p_4 는 1이다. 또는, p_4 는 2이다.

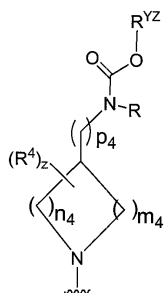
<225> 한 가지 양태에서, m_4 및 n_4 는 각각 1이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 2이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 3이다.

<226> 한 가지 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 다른 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬 그룹이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 또는, R^{YZ} 는 C_1-C_6 알킬 그룹이다.

<227> 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C_1-C_6 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

<228> 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 mm-1의 환을 형성한다.

<229> [화학식 mm-1]



<230>

<231> 위의 화학식 mm-1에서,

<232> 각각의 m_4 및 n_4 는 독립적으로 0 내지 3이고, m_4+n_4 는 2 내지 6이고;

<233> p_4 는 0 내지 2이고;

<234> R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이고;

<235> 여기서, R^{YZ} 에서의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-NR-$, $-O-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-CO-$, $-SO_2NR-$ 또는 $-NRSO_2-$ 로 임의로 대체되고,

<236> 각각의 R^{14} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리덴 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)-$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ 또는 $-POR-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되고;

<237> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C_{1-6} 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된

헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<238> 한 가지 양태에서, p_4 는 1이다. 또는, p_4 는 2이다.

<239> 다른 양태에서, p_4 는 0이다.

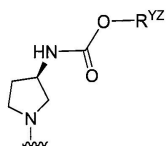
<240> 한 가지 양태에서, m_4 및 n_4 는 각각 1이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 2이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 3이다.

<241> 한 가지 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 다른 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬 그룹이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 또는, R^{YZ} 는 C_1-C_6 알킬 그룹이다.

<242> 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C_1-C_6 알킬이다. 바람직한 R 그룹은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

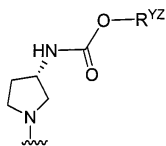
<243> 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 mm-2 또는 화학식 mm-3의 환을 형성한다.

<244> [화학식 mm-2]



<245>

<246> [화학식 mm-3]



<247>

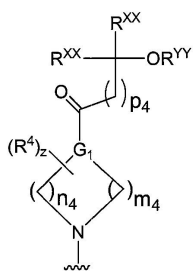
<248> 화학식 mm-2 또는 화학식 mm-3의 환의 한 가지 양태에서, R^{YZ} 는 치환되지 않은 C_1-C_6 지방족 그룹이다.

<249> 화학식 mm-2의 환의 한 가지 양태에서, R^{YZ} 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$ 이다.

<250> 화학식 mm-3의 환의 한 가지 양태에서, R^{YZ} 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$ 이다.

<251> 한 가지 양태에서, R^1 및 R^2 는 함께 결합되어 화학식 nn의 환을 형성한다.

화학식 nm



<252>

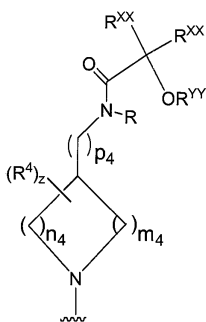
<253> 한 가지 양태에서, G₁은 -N-이다. 또는, G₁은 -CH-NH-이다. 또는, G₁은 -CH-CH₂-NH-이다.

<254> 다른 양태에서, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<255> 또 다른 양태에서, p₄는 0이고, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<256> 한 가지 양태에서, R¹ 및 R²는 함께 결합되어 화학식 pp의 환을 형성한다.

화학식 pp



<257>

<258> 다른 양태에서, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<259> 또 다른 양태에서, p₄는 0이고, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁-C₆ 알킬이다.

<260> 본 발명의 한 가지 양태에서, W는 OR'이다. 다른 양태에서, W는 OH이다.

<261> 본 발명의 한 가지 양태에서, W는 SR'이다. 다른 양태에서, W는 SH이다.

<262> 본 발명의 한 가지 양태에서, W는 N(R')₂이다. 다른 양태에서, W는 NHR'이다. 또는, W는 NH₂이다.

<263> 본 발명의 한 가지 양태에서, W는 CHF₂ 또는 CH₂F이다. 한 가지 양태에서, W는 CHF₂이다. 다른 양태에서, W는 CH₂F이다.

<264> 본 발명의 한 가지 양태에서, z는 0 내지 5이다. 다른 양태에서, z는 1 내지 3이다. 또 다른 양태에서, z는 1 내지 2이다. 또 다른 양태에서, z는 1이다.

<265> 본 발명의 한 가지 양태에서, R⁴는 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, 또는 C₁-C₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬, 사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<266> 본 발명의 다른 양태에서, R⁴는 독립적으로 Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, CN, -COOH, -N(CH₃)₂, -N(Et)₂,

$-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$, 또는 -피페리딘, 피페라진, 모르폴리노, C₁₋₄ 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질, 벤질옥시, -CH₂ 사이클로헥실, 피리딜, -CH₂ 피리딜 및 -CH₂ 티아졸릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<267> 본 발명의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R⁴는 -NRSO₂R', -NRCOOR' 또는 -NRCOR'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z는 1이고, R⁴는 -NRSO₂R'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z는 1이고, R⁴는 -NRCOR'이다.

<268> 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(화학식 bb)이며, 위의 화학식 bb에서, z는 1 또는 2이고, R⁴는 Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' 또는 -CH₂OR'이다.

<269> 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R⁴는 Cl, Br, F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' 또는 -CH₂OR', -NRSO₂R', -NRCOOR', 또는 -OCON(R')₂이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z는 1이고, R⁴는 F, CF₃, CH₃, -CH₂CH₃, -OR' 또는 -CH₂OR'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z는 1이고, R⁴는 -NRSO₂R'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z는 1이고, R⁴는 -NRCOOR'이다.

<270> 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R⁴는 -SOR', -CON(R')₂, -SO₂N(R')₂, -COR' 또는 -COOR'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z는 1이고, R⁴는 -SOR'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z는 1이고, R⁴는 -COOR'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z는 1이고, R⁴는 -CON(R')₂이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z는 1이고, R⁴는 -SO₂N(R')₂이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z는 1이고, R⁴는 -COR'이다.

<271> 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R⁴는 -SOR', -CON(R')₂, -SO₂N(R')₂, -COR' 또는 -COOR'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R⁴는 -SOR'이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R⁴는 -COOR'이다. 다른 양태

에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{CON}(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{COR}'$ 이다.

<272>

또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{SOR}'$, $-\text{CON}(R')_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$, $-\text{COR}'$ 또는 $-\text{COOR}'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{SOR}'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{COOR}'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{CON}(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{COR}'$ 이다.

<273>

또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{SOR}'$, $-\text{CON}(R')_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$, $-\text{COR}'$ 또는 $-\text{COOR}'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{SOR}'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{COOR}'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{CON}(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{SO}_2\text{N}(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-\text{COR}'$ 이다.

<274>

한 가지 양태에서, y 는 0 내지 4이다. 다른 양태에서, y 는 0이다. 또는, y 는 1 내지 3이다. 다른 양태에서, y 는 1 내지 2이다. 또는, y 는 1이다.

<275>

한 가지 양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-\text{N}(R')_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(R')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{CH}_2\text{SR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{CON}(R')_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R')_2$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCON}(R')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$, $-\text{OPO}(\text{R}')_2$, 또는 C_1 - C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 알킬 C_1 - C_6 알킬, 헤테로알킬 C_1 - C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1 - C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<276>

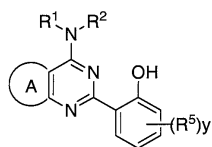
다른 양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$,

-OCOC(CH₃)₃, -OCOCH₂C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 4-CH₃-피페라진-1-일, -OCOCH(CH₃)₂, -OCO(사이클로펜틸), -COCH₃, 임의로 치환된 페녹시 또는 임의로 치환된 벤질옥시이다.

<277> 다른 양태에서, R⁵는 F이다. 또는, R⁵는 OR'이다. 한 가지 양태에서, R⁵는 OH이다.

<278> 한 가지 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

<279> [화학식 I-A]



<280>

<281> 위의 화학식 I-A에서,

<282> R¹, R², R⁵, y 및 환 A는 위에 정의된 바와 같다.

<283> 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 중의 하나가 수소이거나 R^{3A} 및 R^{3B} 둘 다 수소이다.

<284> 다른 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B}는 독립적으로 Q-R^X이다.

<285> 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, Q는 C₁-C₆ 알킬리텐이다. 다른 양태에서, Q는 C₁-C₄ 알킬리텐이다. 또는, Q는 -CH₂-이다.

<286> 환 A의 다른 양태에서, R^X는 독립적으로 -R', -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택된다.

<287> 다른 양태에서, 환 A1 또는 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 및 R^{3B}는 Q-R^X이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 -R', -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택된다.

<288> 환 A의 다른 양태에서, Q는 결합이고, R^X는 독립적으로 -R', -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택된다.

<289> 다른 양태에서, 환 A1 또는 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 및 R^{3B}는 Q-R^X이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, 또는 C₁-C₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬, 사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<290> 다른 양태에서, R^X는 R'이다.

<291> 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R⁵는 수소이다.

<292> 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이다.

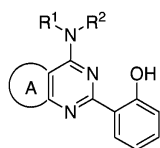
<293> 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, Q는 C_1-C_6 알킬리텐이다. 또는, Q는 C_1-C_4 알킬리텐이다. 또는, Q는 $-CH_2-$ 이다.

<294> 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다. 다른 양태에서, R^X 는 R' 이다.

<295> 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, 또는 C_1-C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택된다.

<296> 한 가지 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공한다.

<297> [화학식 I-A-i]

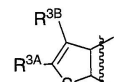
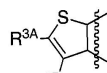


<298>

<299> 위의 화학식 I-A-i에서,

<300> R^1 , R^2 및 환 A는 위에 정의된 바와 같다.

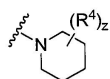
<301> 화학식 I-A 또는 I-A-i의 화합물의 다른 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이다.



<302> 환 A1 및 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$ 로부터 선택되며, 여기서, 각각의 R' 는 독립적으로 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹이고;

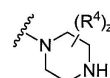
<303> 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 화학식 cc의 피페리딘 환, 임의로 치환된 화학식 dd의 피페라지딘 환 또는 임의로 치환된 모르폴리딘 환을 형성한다.

<304> 화학식 cc



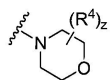
<305>

<306> 화학식 dd



<307>

<308> 화학식 ee



<309>

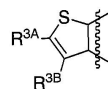
<310> 위의 화학식 cc, dd 및 ee에서,

<311> z는 0 내지 1이고;

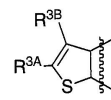
<312> R⁴는 -COOR', -SOR' 또는 -NRCOOR'이고;

<313> R'는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족 그룹이다.

<314> 화학식 I-A 또는 I-A-i의 화합물의 다른 양태에서, 환 A는 환 A1



또는 환 A2

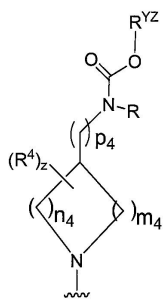


이다.

<315> 환 A1 및 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B}는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 -R'로부터 선택되며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족 그룹이고;

<316> 함께 결합된 R¹ 및 R²는 화학식 mm의 환을 형성한다.

<317> 화학식 mm



<318>

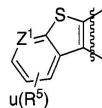
<319> 위의 화학식 mm에서,

<320> 각각의 m₄ 및 n₄는 독립적으로 0 내지 3이고, m₄+n₄는 2 내지 6이고;

<321> p₄는 1 내지 2이고;

<322> R^{YZ}는 독립적인 w₄개의 -R¹⁴에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며, 여기서, w₄는 0 내지 3이고;

<323> 각각의 R¹⁴는 독립적으로 Q-R^X이다.



<324> 화학식 I-A 또는 I-A-i의 화합물의 다른 양태에서, 환 A는 환 A3

이다.

<325> 환 A3에서, 각각의 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 -R'로부터 선택되며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족 그룹이고;

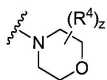
<326> 함께 결합된 R¹ 및 R²는 치환되지 않은 화학식 bb의 피롤리딘 환 또는 치환되지 않은 화학식 ee의 모르폴리딘 환을 형성한다.

<327> 화학식 bb



<328>

<329> 화학식 ee



<330>

<331> 위의 화학식 bb 및 ee에서,

<332> z는 0이다.

<333> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 중의 하나는 수소이거나 R^{3A} 및 R^{3B} 둘 다 수소이다.

<334> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

<335> 화학식 I-A-i의 한 가지 양태에서, 환 A1 또는 환 A2에서, Q는 C_1-C_6 알킬리텐이다. 다른 양태에서, Q는 C_1-C_4 알킬리텐이다. 또는, Q는 $-CH_2-$ 이다.

<336> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A에서, R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다.

<337> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A에서, Q는 결합이고, R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다.

<338> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A1 또는 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 및 R^{3B} 는 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, 또는 C_1-C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<339> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, R^X 는 R' 이다.

<340> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 는 수소이다.

<341> 화학식 I-A-i의 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

<342> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며, Q는 C_1-C_6 알킬리텐이다. 또는, Q는 C_1-C_4 알킬리텐이다. 또는, Q는 $-CH_2-$ 이다.

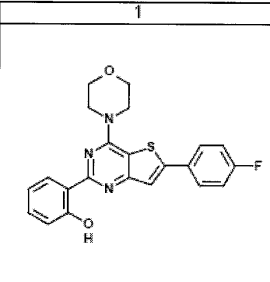
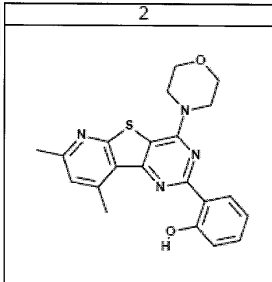
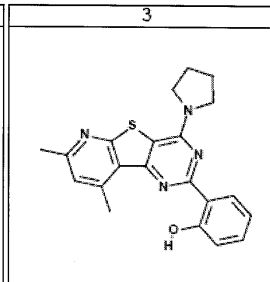
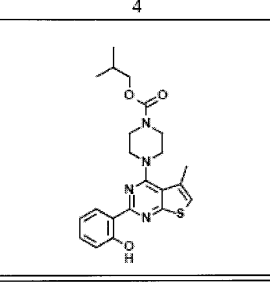
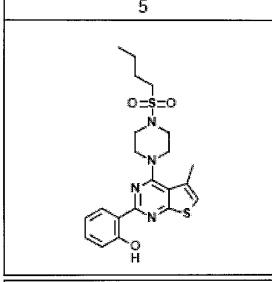
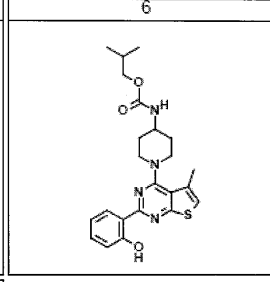
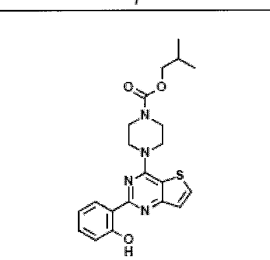
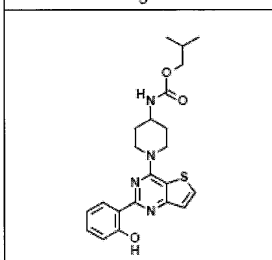
<343> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$,

-COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OP(O)(R')₂로부터 선택된다. 다른 양태에서, R^X는 R'이다.

<344> 화학식 I-A-i의 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, 또는 C₁-C₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬, 사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<345> 다른 양태에서, 본 발명은 표 2의 화학식의 화합물을 제공한다.

표 2

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	
		

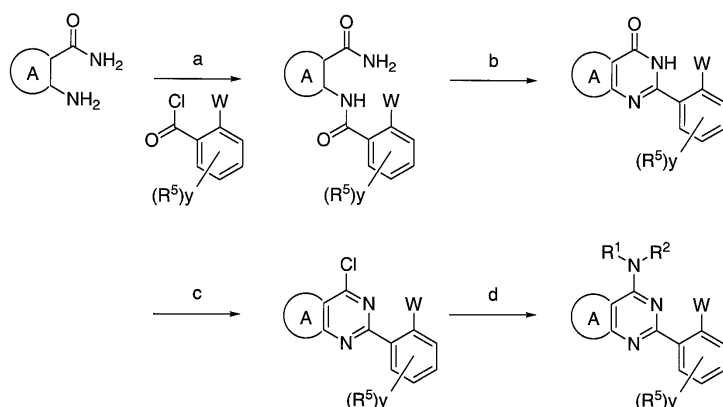
<346>

<347> 4. 일반적인 합성 방법

<348> 본 발명의 화합물은 당업자들에게 공지된 방법으로 일반적으로 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조를 위한 예시적인 합성 경로가 하기에 설명된다.

<349> 화학식 I의 화합물을 반응식 1에 설명된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 1



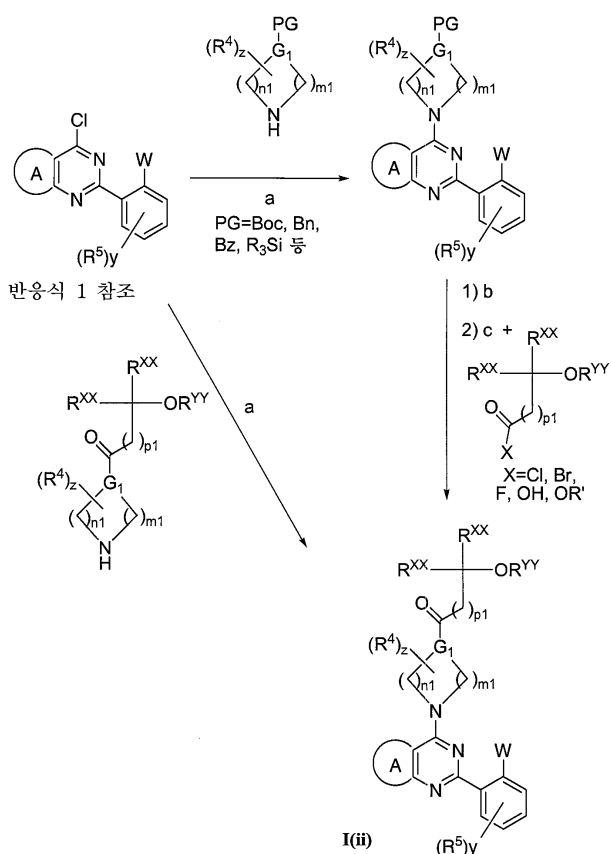
<350>

<351> 조건: a) Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; b) NaOH , H_2O , EtOH ; c) POCl_3 , 디메틸아닐린, 벤젠; d) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, Et_3N , DMF

반응식 2

<352>

화학식 I(ii)의 화합물



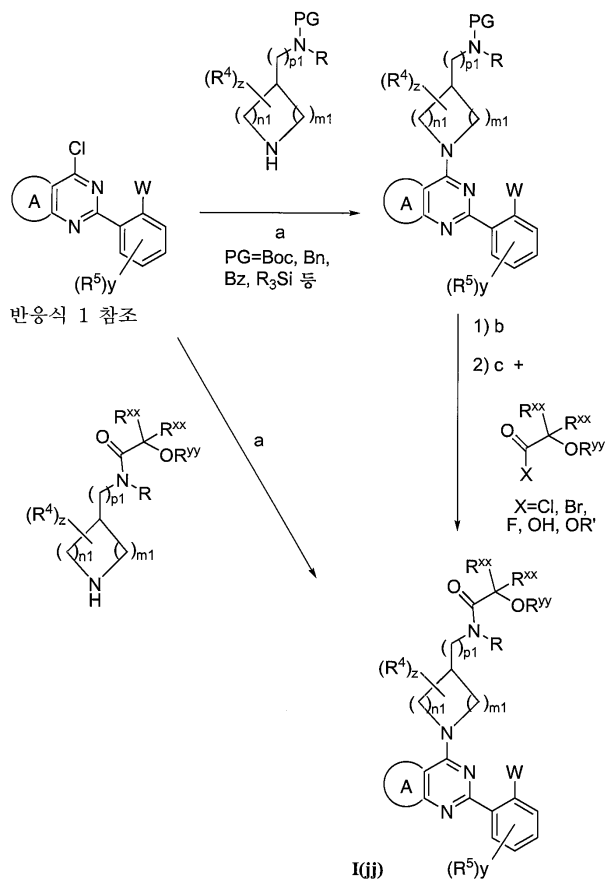
<353>

<354> 조건: a) Et_3N , DMF; b) 탈보호: Boc에 대해 1:1 TFA/DCM, rt; Bn에 대해 H_2 , Pd/C; Bz에 대해 NaOH ; R_3Si 에 대해 TBAF; 등; c) 산 할라이드($\text{X}=\text{Cl}$, Br , F)에 대해 DCM 또는 THF, Et_3N ; 카복시산($\text{X}=\text{OH}$)에 대해 EDC, HOBT, Et_3N , DMF; $\text{X}=\text{OR}'$ 에 대해 THF 또는 DMF, 가열.

반응식 3

<355>

화학식 I(jj)의 화합물



<356>

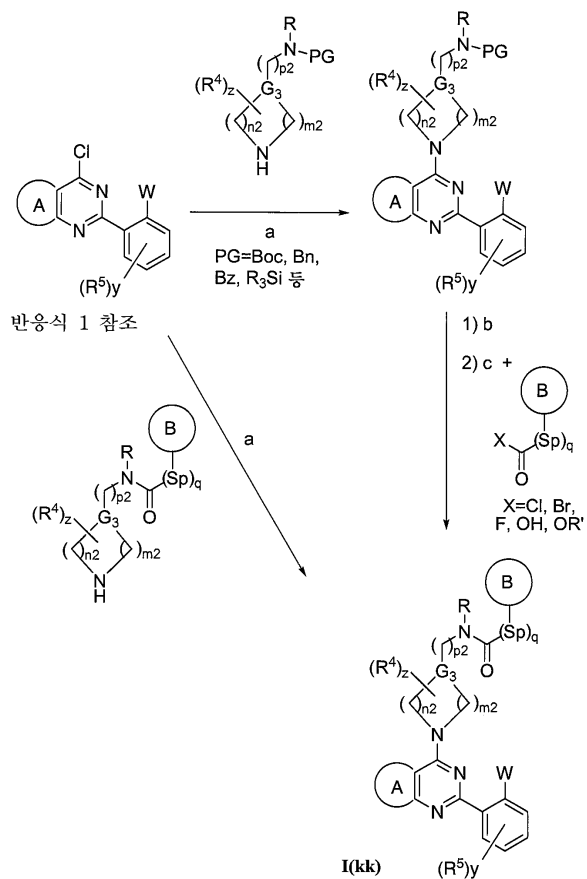
<357>

조건: a) Et₃N, DMF; b) 탈보호: Boc에 대해 1:1 TFA/DCM, rt; Bn에 대해 H₂, Pd/C; Bz에 대해 NaOH; R₃Si에 대해 TBAF; 등; c) 산 할라이드(X=Cl, Br, F)에 대해 DCM 또는 THF, Et₃N; 카복시산(X=OH)에 대해 EDC, HOBt, Et₃N, DMF; X=OR'에 대해 THF 또는 DMF, 가열.

반응식 4

<358>

화학식 I(kk)의 화합물



<359>

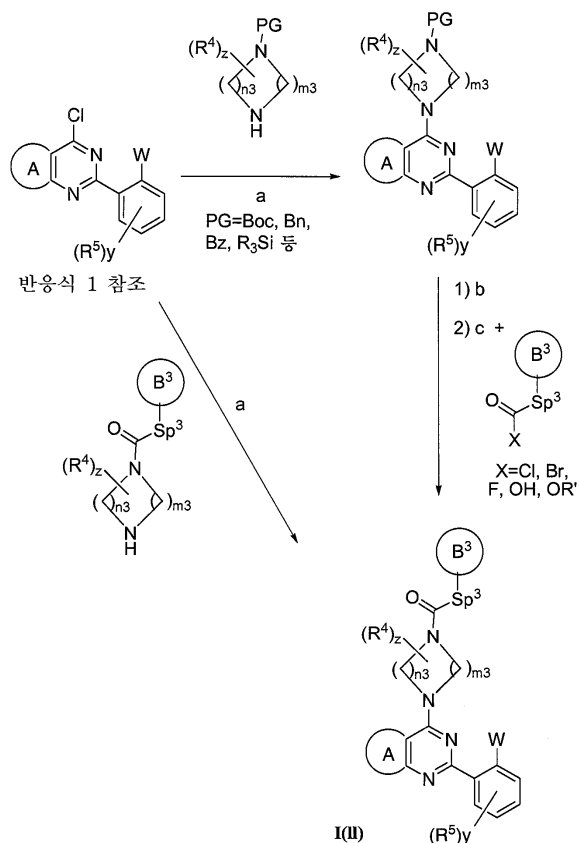
<360>

조건: a) Et₃N, DMF; b) 탈보호: Boc에 대해 1:1 TFA/DCM, rt; Bn에 대해 H₂, Pd/C; Bz에 대해 NaOH; R₃Si에 대해 TBAF; 등; c) 산 할라이드(X=Cl, Br, F)에 대해 DCM 또는 THF, Et₃N; 카복시산(X=OH)에 대해 EDC, HOBT, Et₃N, DMF; X=OR'에 대해 THF 또는 DMF, 가열.

반응식 5

<361>

화학식 I(II)의 화합물



<362>

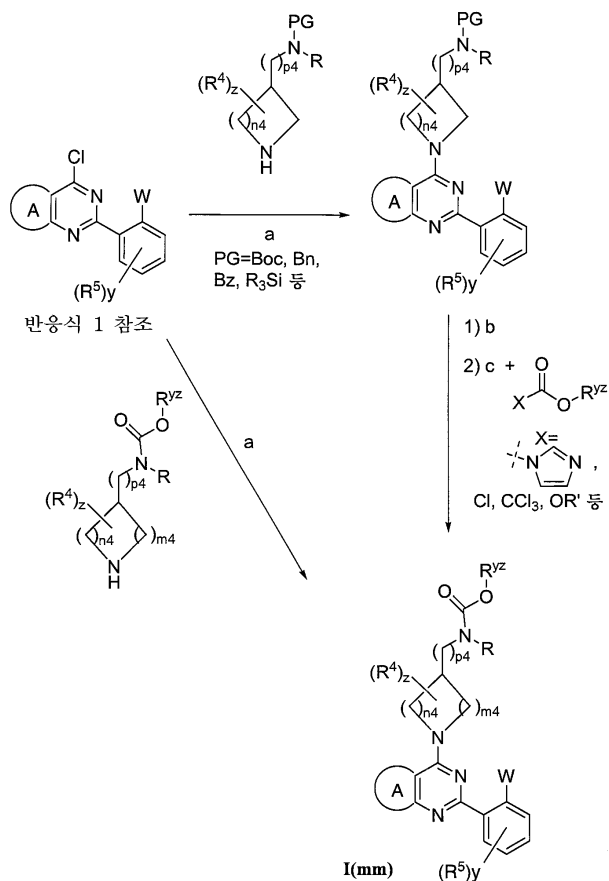
<363>

조건: a) Et_3N , DMF; b) 탈보호: Boc에 대해 1:1 TFA/DCM, rt; Bn에 대해 H_2 , Pd/C; Bz에 대해 NaOH; R_3Si 에 대해 TBAF; 등; c) 산 할라이드($\text{X}=\text{Cl, Br, F}$)에 대해 DCM 또는 THF, Et_3N ; 카복시산($\text{X}=\text{OH}$)에 대해 EDC, HOBT, Et_3N , DMF; $\text{X}=\text{OR'}$ 에 대해 THF 또는 DMF, 가열.

반응식 6

<364>

화학식 I(mm)의 화합물



<365>

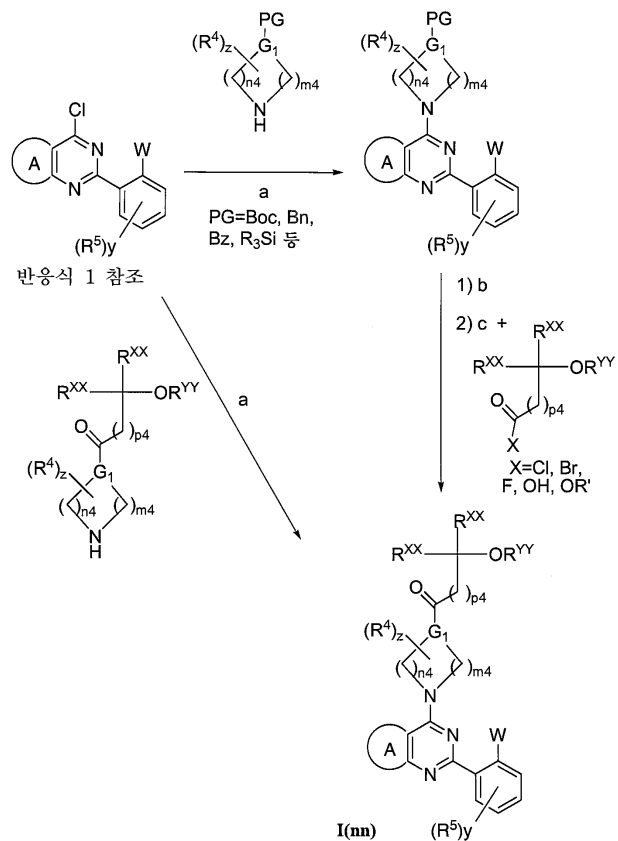
<366>

조건: a) Et₃N, DMF; b) 탈보호: Boc에 대해 1:1 TFA/DCM, rt; Bn에 대해 H₂, Pd/C; Bz에 대해 NaOH; R₃Si에 대해 TBAF; 등; c) X=Cl, CCl₃ 또는 이미다졸릴에 대해 DCM 또는 THF, Et₃N; 카복시산(X=OH)에 대해 EDC, HOBT, Et₃N, DMF; X=OR'에 대해 THF 또는 DMF, 가열.

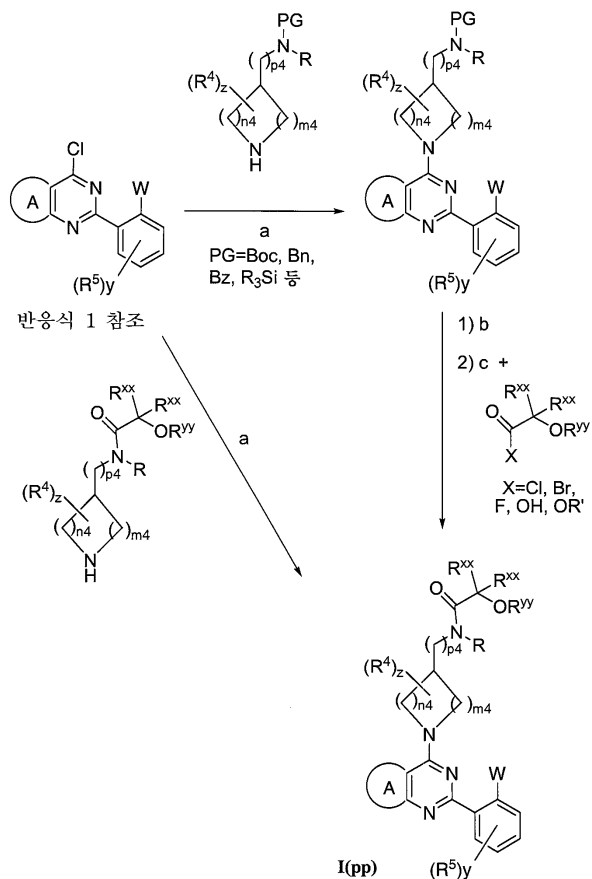
반응식 7

<368>

<369>



<370> 화학식 I(pp)의 화합물



<371>

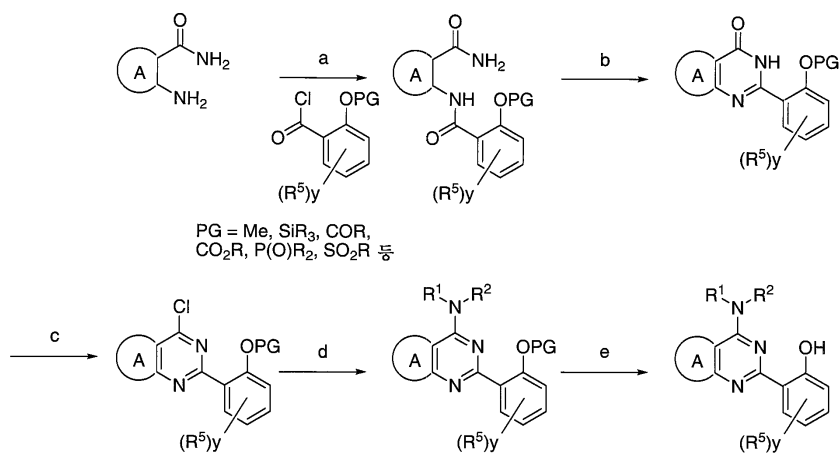
<372>

조건: a) Et₃N, DMF; b) 탈보호: Boc에 대해 1:1 TFA/DCM, rt; Bn에 대해 H₂, Pd/C; Bz에 대해 NaOH; R₃Si에 대해 TBAF; 등; c) 산 할라이드(X=Cl, Br, F)에 대해 DCM 또는 THF, Et₃N; 카복시산(X=OH)에 대해 EDC, HOBT, Et₃N, DMF; X=OR'에 대해 THF 또는 DMF, 가열.

<373>

W가 OH인 화학식 I-A의 화합물을 반응식 9에 설명된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 9



<374>

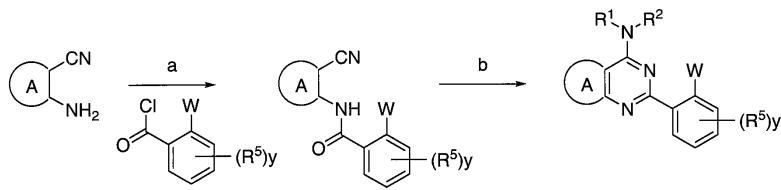
<375>

조건: a) Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; b) NaOH, H₂O, EtOH; c) POCl₃, 디메틸아닐린, 벤젠; d) R¹R²NH, Et₃N, DMF; e) 탈보호

<376>

또한, 화학식 I-A의 화합물은 반응식 10에 설명된 바와 같이 제조할 수 있다.

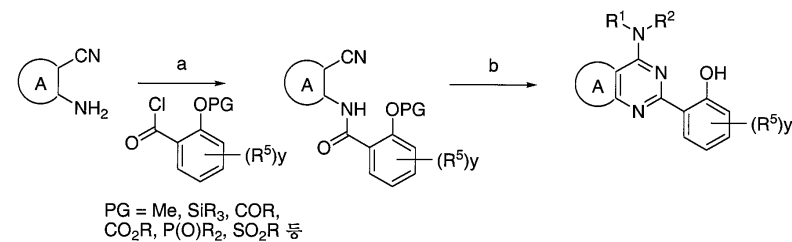
반응식 10



조건: a) 피리딘; b) R^1R^2NH

화학식 I-Ai의 화합물을 반응식 11에 설명된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 11



조건: a) 피리딘; b) i. R^1R^2NH ; ii. 탈보호

5. 용도, 제형 및 투여

약제학적으로 허용되는 조성물

상술한 바와 같이, 본 발명은 전압-개폐 나트륨 이온 채널 및/또는 칼슘 채널의 억제제인 화합물을 제공하며, 따라서 본 화합물은 질환, 장애 및 상태의 치료에 유용하며, 이러한 질환, 장애 및 상태에는 급성, 만성, 신경 병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금이 비제한적으로 포함된다. 따라서, 본 발명의 다른 측면에서, 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공되며, 여기서, 이들 조성물은 본원에 기재된 임의의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 임의로 포함한다. 특정 양태에서, 이들 조성물은 임의로 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함한다.

또한, 본 발명의 특정 화합물은 치료를 위하여 유리 형태로 존재하거나, 적절한 경우에는, 약제학적으로 허용되는 이의 유도체로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명에 따르면, 약제학적으로 허용되는 유도체에는, 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이러한 에스테르의 염 또는 임의의 기타 첨가물 또는 유도체가 포함되지만, 이로 한정되지 않으며, 이는, 필요로 하는 환자에게 투여시, 직접적으로 또는 간접적으로, 본원에 달리 기재된 화합물, 또는 이의 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있다.

본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염"은 올바른 의학적 판단의 범위내에서, 과도한 독성, 과민 및 알러지 반응 등의 발생 없이, 사람 및 하위 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이득/위험 비에 적합한 염들을 의미한다. "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의, 임의의 비독성 염 또는 에스테르 염을 의미하며, 수용자에게 투여시, 직접적으로든 간접적으로든 본 발명의 화합물 또는 이의 억제적 (inhibitorily) 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "이의 억제적 활성 대사물 또는 잔류물"은 이의 대사물 또는 잔류물 또한 전압-개폐 나트륨 이온 채널 또는 칼슘 채널의 억제제임을 의미한다.

약제학적으로 허용되는 염은 당업계에서 공지되어 있다. 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 염이 문헌[참조: S. M. Berge, et al., *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19]에 상세히 기재되어 있으며, 당해 문헌은 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로는 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들이 포함된다. 약제학적으로 허용되는, 비독성 산 부가 염들의 예는, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산으로 형성되거나, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙

신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성되거나, 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 이용되는 다른 방법을 이용하여 형성되는 아미노 그룹의 염들이다. 기타 약제학적으로 허용되는 염으로는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운테카노에이트 및 발레레이트 염 등이 포함된다. 적절한 염기로부터 유래된 염들에는, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 염이 포함된다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 4차화도 고려한다. 물 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4차화에 의해 수득할 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염으로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 등이 포함된다. 추가로, 약제학적으로 허용되는 염으로는 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 짝이온, 예를 들면, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성되는 아민 양이온이 포함된다.

<388>

상술한 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 추가로 포함하며, 이에는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 및 모든, 용매, 희석제, 또는 기타 액체 비히클, 분산제 또는 현탁액 보조제, 표면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제 및 윤활제 등이 포함되며, 원하는 특정 투여형에 적합함에 따라서이다. 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는 데 사용되는 각종 담체 및 공지된 이의 제조 기술을 개시한다. 임의의 종래의 담체 매질이, 예를 들면, 어떠한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 발생시키거나, 아니면 당해 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방법으로 상호작용함으로써, 본 발명의 화합물과 비상용성이 아닌 한, 이의 사용은 본 발명의 범위내로 고려된다. 약제학적으로 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 몇 가지 예에는, 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예를 들면, 사람 혈청 알부민), 완충 물질(예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 소르브산 칼륨), 포화 식물 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 황산 프로타민, 인산 수소 이나트륨, 인산 수소 칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 삼규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양모지, 당류(예를 들면, 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스); 전분(예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분); 셀룰로오스 및 이의 유도체(예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트); 분말화된 트라가칸스; 맥아, 젤라틴; 탈크; 부형제(예를 들면, 코코아 버터 및 좌제 왁스); 오일(예를 들면, 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참깨 오일, 올리브유, 옥수수 오일 및 대두유); 글리세롤(예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 에스테르(예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트); 한천; 완충제(예를 들면, 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄, 알긴산, 발열 원 없는 물(pyrogen-free water)); 등장 식염수; 링거액; 에틸 알코올, 및 인산 완충액, 이외에 기타 비독성의 상용성 윤활제(예를 들면, 황산 라우릴 나트륨 및 스테아르산 마그네슘)가 포함되지만, 이로 한정되지 않으며, 이외에도 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향장제, 보존제 및 항산화제가 제형자의 판단에 따라 당해 조성물에 존재할 수 있다.

<389>

화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도

<390>

또 다른 측면에서, 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 또는 암 통증을 치료하거나 경감시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상자에게 화합물, 또는 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 양태에서, 중증의 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증을 치료하거나 경감시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상자에게 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 특정 다른 양태에서, 중증의 신경근통, 좌골신경통, 등

통증, 두통 또는 경부통을 치료하거나 경감시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상자에게 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 또 다른 양태에서, 중증의 중증의 또는 난치성 통증, 급성 통증, 수술 후 통증, 등 통증, 이명(tinnitus) 또는 암 통증을 치료하거나 경감시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상자에게 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

<391> 본 발명의 특정 양태에서, 당해 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 중증의 하나 이상의, 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 또는 암 통증을 치료하거나 경감시키는 데 유효한 양이다.

<392> 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은, 중증의 하나 이상의, 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 또는 암 통증을 치료하거나 경감시키는 데 유효한 임의의 투여량 및 임의의 투여 경로를 이용하여 투여될 수 있다. 정확한 요구량은 대상자의 종, 연령 및 전반적 상태, 감염의 중증도, 특정 제제 및 이의 투여 방식 등에 따라 대상자마다 다양할 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일함을 위해 투여 단위형(dosage unit form)으로 제형화된다. 본원에서 사용된 "투여 단위형"이라는 표현은 치료받을 환자에게 적절한 제제의 물리적 개별 단위를 나타낸다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 일일 총 사용은 올바른 의학적 판단의 범위내에서 담당 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 어떠한 특정한 환자 또는 개체에 대한 구체적인 유효 용량 수준은, 치료하려는 장애 및 당해 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성 및 식생활; 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물의 배설률; 치료 지속 기간, 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시에 사용되는 약물, 및 의학분야에서 공지된 유사한 인자를 포함하여, 각종 인자에 따라 달라질 것이다. 본원에서 사용된 "환자"는 동물을 의미하며, 바람직하게는 포유류이고, 가장 바람직하게는 사람이다.

<393> 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 사람 및 다른 동물에게, 치료하려는 감염의 중증도에 따라, 경구, 직장, 비경구, 수조내(intracisternal), 질내, 복막내, 국소적(파우더, 연고 또는 점약에 의해서와 같이) 또는 구강(경구 또는 비강 스프레이로) 등으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 일일 대상자의 체중 1kg당 약 0.01mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 25mg의 투여량 수준으로 일일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

<394> 경구 투여용 액상 투여형에는, 약제학적으로 허용되는 에멀션, 마이크로에멀션, 용액제, 현탁제, 시럽 및 엘릭서제(elixir)가 비제한적으로 포함된다. 활성 화합물 이외에, 이들 액상 투여형은 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있으며, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제(예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩 오일, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 캐스터 오일 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로프로퍼릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르), 및 이의 혼합물이다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 향장제를 포함할 수 있다.

<395> 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁제를 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 또한, 멸균 주사용 제제는, 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁제 또는 유화제일 수도 있으며, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액과 같다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균 고정 오일(fixed oil)이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해서, 임의의 블랜드의 고정 오일을 사용할 수 있으며, 이에겐 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드가 포함된다. 추가로, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제제에 사용된다.

<396> 당해 주사용 제형은, 예를 들면, 박테리아-유지 필터를 통한 여과, 또는 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사

용 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제의 도입에 의해 멸균화할 수 있다.

<397> 본 발명의 화합물의 효과를 지속시키기 위해서는, 피하주사 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는, 난수용성(poor water solubility)의 결정성 또는 비결정성 물질의 액상 현탁제를 사용하여 수행할 수 있다. 이때, 당해 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하며, 또한 이 용해 속도는 결정 크기 및 결정형에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 당해 화합물을 오일 비히클내에 용해시키거나 현탁시켜 수행한다. 주사용 데포(depot)형은 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체내에 화합물의 마이크로인캡슐(microencapsule) 기질을 형성하여 만들어진다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용되는 특수 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출 속도를 조절할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예에는, 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 데포 주사용 제형은 신체 조직 적합성인 리포솜 또는 마이크로에멀션내에 당해 화합물을 봉입하여 제조되기도 한다.

<398> 직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 좌제이며, 이는 본 발명의 화합물을, 적합한 무-자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조할 수 있으며, 이러한 무-자극성 부형제 또는 담체는 주위 온도에서는 고체이지만 신체 온도에서는 액체이기 때문에, 직장 또는 질강내에서 용융되어 활성 화합물을 방출시킨다.

<399> 경구 투여를 위한 고체 투여형에는, 캡슐제, 정제, 환제, 분말제(powder) 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 투여형에서는, 당해 활성 화합물이 하나 이상의, 불활성의, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘, 및/또는 a) 필러 또는 확장제, 예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들면, 글리콜, d) 붕해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알기네이트, 특정 실리카이트 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들면, 탈크, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 황산 라우릴 나트륨 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에는, 당해 투여형이 완충제를 포함할 수도 있다.

<400> 또한, 유사한 형태의 고체 조성물이, 락토오스 또는 젓당이나, 이외에도 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여, 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐내 필러로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은, 장용 코팅 및 약제학적 제형 기술분야에서 공지된 기타 코팅과 같은, 코팅 및 껍질을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 은폐제(opacifying agent)를 임의로 함유할 수 있으며, 이들은, 이들이 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서만 또는 장관의 특정 부분에서 우선적으로, 임의로 지연된 방법으로, 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용 가능한 매봉 조성물의 예로는 중합성 물질 및 왁스가 포함된다. 또한, 유사한 형태의 고체 조성물이, 락토오스 또는 젓당이나, 이외에도 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐내 필러로서 사용될 수 있다.

<401> 또한, 활성 화합물은 상술한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로인캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은, 장용 코팅, 방출 조절 코팅 및 약제학적 제형 기술분야에서 공지된 기타 코팅과 같은, 코팅 및 껍질을 갖도록 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여형에서는, 활성 화합물이 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있으며, 예를 들면, 수크로오스, 락토오스 또는 전분이다. 또한, 이러한 투여형은, 통상적인 관행으로, 불활성 희석제 이외에 추가의 물질을 포함할 수도 있으며, 예를 들면, 정제화 윤활제(tableting lubricant) 및 기타 정제화 보조제, 예를 들면, 스테아르산 마그네슘 및 미세결정성 셀룰로오스이다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에는, 당해 투여형은 완충제를 포함할 수도 있다. 이들은 은폐제를 임의로 함유할 수 있으며, 이들은, 이들이 장관의 특정 부분에서만 또는 장관의 특정 부분에서 우선적으로, 임의로 지연된 방법으로, 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용 가능한 매봉 조성물의 예로는 중합성 물질 및 왁스가 포함된다.

<402> 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형에는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 파우더, 용액제, 스프레이, 흡입제 또는 패치제가 포함된다. 당해 활성 성분은 멸균 상태하에 약제학적으로 허용되는 담체 및, 필요에 따라, 요구되는 임의의 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 또한, 안과 제형, 점안제 및 점안제도 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 경피 패치제의 사용을 고려하며, 이는 화합물의 신체로의 조절 전달을 제공한다는 부가적인 이점을 갖는다. 이러한 투여형은 당해 화합물을 적절한 매질내에 용해시키거나 분산시켜 제조된다. 또한, 흡수 강화제가 피부를 통한 화합물의 플럭스를 증가시키는 데 사용될 수 있

다. 이 속도는, 속도 조절 막을 제공하거나 당해 화합물을 중합체 기질내 또는 겔내에 분산시켜 조절할 수 있다.

<403> 위에서 일반적으로 기술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 전압-개폐 나트륨 이온 채널 또는 칼슘 채널, 바람직 하게는 N-형 칼슘 채널의 억제제로서 유용하다. 한 가지 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 하나 이상의, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제이며, 따라서, 어떠한 특정 이론에 의해 구속되고자 하는 바 없이, 당해 화합물 및 조성물은, 하나 이상의, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과다활동에 관련된, 중증의 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 경감시키는 데 특히 유용하다. NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과다활동이 특정 질환, 상태 또는 장애에 관련될 경우, 당해 질환, 상태 또는 장애는 "NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 또는 NaV1.9-매개 질환, 상태 또는 장애" 또는 "CaV2.2-매개 상태 또는 장애"라고 할 수도 있다. 따라서, 다른 측면에서, 본 발명은, 하나 이상의, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과다활동에 관련된, 중증의 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

<404> NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물의 활성화는 본 명세서의 실시예에서 일반적으로 기술된 방법이나, 당업자가 이용할 수 있는 방법에 따라 검정될 수 있다.

<405> 특정의 예시적인 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.8의 억제제로서 유용하다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.8 및 CaV2.2의 억제제로서 유용하다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 CaV2.2의 억제제로서 유용하다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.8과 TTX-민감성 이온 채널(예를 들면, NaV1.3 또는 NaV1.7)의 이중 억제제로서 유용하다.

<406> 또한, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 병용 요법에 사용될 수 있다는 것, 즉 당해 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은, 하나 이상의 다른 원하는 치료술 또는 의학적 처치와 동시에, 당해 처치 이전에 또는 이후에 투여할 수 있음이 이해될 것이다. 병용 처방 계획에 사용될 요법들(치료술 또는 처치)의 특정 병용은, 원하는 치료술 및/또는 처치와 달성하려는 원하는 치료 효과의 혼화성을 고려할 것이다. 또한, 사용되는 요법이 동일한 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있거나(예를 들면, 본 발명의 화합물이 동일한 장애를 치료하는 데 사용되는 다른 제제와 동시에 투여될 수 있다), 이들이 다른 효과를 달성할 수 있음(예를 들면, 어떠한 부작용의 조절)이 이해될 것이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 특정 질환 또는 상태를 치료하거나 방지하기 위하여, 정상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료하려는 질환 또는 상태에 적절한 것"으로 알려져 있다. 예를 들면, 예시적인 추가의 치료제로는, 비오피오이드 진통제(인돌, 예를 들면, 에토돌락(Etodolac), 인도메타신(Indomethacin), 설린닥(Sulindac), 톨메틴(Tolmetin); 나프틸알카논, 예를 들면, 나부메톤(Nabumetone); 옥시캄, 예를 들면, 피록시캄(Piroxicam); 파라-아미노페놀 유도체, 예를 들면, 아세트아미노펜(Acetaminophen); 프로피온산, 예를 들면, 페노프로펜(Fenoprofen), 플루르바이프로펜(Flurbiprofen), 이부프로펜(Ibuprofen), 케토프로펜(Ketoprofen), 나프록센(Naproxen), 나프록센 나트륨(Naproxen sodium), 옥사프로진(Oxaprozin); 살리실레이트, 예를 들면, 아스피린(Aspirin), 삼살리실산 마그네슘 콜린(Choline magnesium trisalicylate), 디플루니살(Diflunisal); 페나메이트, 예를 들면, 메클로페남산, 메페남산(Mefenamic acid); 및 피라졸, 예를 들면, 페닐부타존(Phenylbutazone)); 또는 오피오이드(마약성) 작용제(예를 들면, 코데인(Codeine), 펜타닐(Fentanyl), 하이드로모르폰(Hydromorphone), 레보르페놀(Levorphanol), 메페리딘(Meperidine), 메타돈(Methadone), 모르핀(Morphine), 옥시코돈(Oxycodone), 옥시모르폰(Oxymorphone), 프로폭시펜(Propoxyphene), 부프레노르핀(Buprenorphine), 부토르파놀(Butorphanol), 데조신(Dezocine), 날부핀(Nalbuphine) 및 펜타조신(Pentazocine))가 비제한적으로 포함된다. 추가로, 비약물 진통 접근(nondrug analgesic approaches)이 하나 이상의 본 발명의 화합물의 투여와 결합하여 이용될 수 있다. 예를 들면, 마취 과적(척수강내 주입, 신경 차단), 신경외과적(CNS 경로의 신경박리술), 신경 자극적(경피 전기 신경 자극, 척수 후주 자극(dorsal column stimulation)), 자연 요법적(물리 치료, 교정 장치(orthotic devices), 투열 치료) 또는 심리학적인(인지 방법 - 최면, 바이오피드백 또는 행동 방법) 접근이 이용될 수도 있다. 추가의 적절한 치료제 또는 접근이 문헌[참조: The Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999] 및 FDA 웹사이트에 일반적으로 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

<407> 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은, 유일한 활성제로서 당해 치료제만을 포함하는 조성물에 통

상적으로 첨가되는 양보다 많지 않을 것이다. 바람직하게는, 현재 개시된 조성물 중의 추가의 치료제의 양은 유일한 치료학적 활성제로서 당해 제제를 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 50 내지 100%의 범위일 것이다.

<408> 또한, 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 조성물은 이식형 의료 장치, 예를 들면, 보철물, 인공 판막, 인공 혈관(vascular graft), 스텐트 및 카테터를 피복하기 위한 조성물 속으로 도입될 수도 있다. 따라서, 본 발명은, 다른 측면에서, 이식형 장치를 피복하기 위한 조성물로서, 위에서 일반적으로 기술되고, 본 명세서에서 분류 및 하위분류내의 본 발명의 화합물, 및 이식형 장치를 피복하는 데 적합한 담체를 포함하는 조성물을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 위에서 일반적으로 기술되고, 본 명세서에서 분류 및 하위분류내의 본 발명의 화합물, 및 이식형 장치를 피복하는 데 적합한 담체를 포함하는 조성물로 피복된 이식형 장치를 포함한다. 적합한 피복물 및 피복된 이식형 장치의 일반적인 제조방법이 미국 특허 제6,099,562호, 제5,886,026호 및 제5,304,121호에 기술되어 있다. 당해 피복물은 통상적으로 생체적합성 중합성 물질로, 예를 들면, 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이의 혼합물이다. 당해 피복물은 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이의 조합의 적합한 탑코트(topcoat)로 임의로 추가 피복되어, 당해 조성물에 제어 방출 특성을 부여할 수 있다.

<409> 본 발명의 다른 측면은, 생물학적 시료 또는 환자에서의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활동 중의 하나 이상을 억제하는 방법으로서, 상기 환자에게 위의 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계, 또는 상기 생물학적 시료를 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용되는 "생물학적 시료"로는, 세포 배양 또는 이의 추출물; 포유류 또는 이의 추출물로부터 획득된 생체 검사 물질; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 기타 체액 또는 이의 추출물이 비제한적으로 포함된다.

<410> 생물학적 시료에서 하나 이상의, NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활동의 억제는 당업자에게 공지된 각종 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예에는, 생물학적 및 병리학적 현상에서 나트륨 이온 채널의 연구; 및 신규한 나트륨 이온 채널 억제제의 비교 평가가 비제한적으로 포함된다.

<411> 본 발명의 한 가지 양태에서는, 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법으로서, 상기 환자에게 본 발명의 임의의 화합물을 함유하는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

<412> 또 다른 양태에서, 본 발명은 전압-개폐 나트륨 채널의 활성화 또는 과다활동에 관련된, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

<413> 또 다른 양태에서, 상기 질환, 상태 또는 장애는 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증이다.

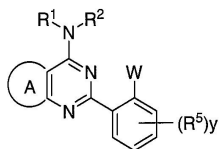
<414> 또 다른 양태에서, 상기 질환, 상태 또는 장애는 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통이다.

<415> 또 다른 양태에서, 상기 질환, 상태 또는 장애는, 중증의 또는 난치성 통증, 급성 통증, 수술 후 통증, 등 통증 또는 암 통증이다.

<416> 한 가지 양태에서, 본 발명은 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는 중증의 질환, 장애 또는 상태를 앓는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 단계를 포함하는, 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비

장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

<417> 화학식 I



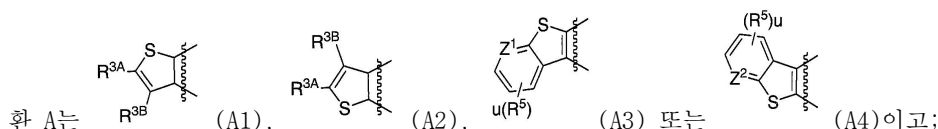
<418>

<419> 위의 화학식 I에서,

<420> W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

<421> R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;

<422>



<423>

y는 0 내지 4이고;

<424>

u는 0 내지 3이고;

<425>

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

<426>

각각의 R^{3A}, R^{3B}, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 Q-R^x이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 쇠이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^x는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

<427>

각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^y에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹이며; 각각의 R^y는 독립적으로 -R^v, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^v, -SR^v, -N(R^v)₂, -NR^vCOR^v, -NR^vCON(R^v)₂, -NR^vCO₂R^v, -COR^v, -CO₂R^v, -OCOR^v, -CON(R^v)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^v)₂, -SOR^v, -SO₂R^v, -SO₂N(R^v)₂, -NR^vSO₂R^v, -NR^vSO₂N(R^v)₂, -COCOR^v, -COCH₂COR^v, -OP(O)(OR^v)₂, -P(O)(OR^v)₂, -OP(O)₂OR^v, -P(O)₂OR^v, -PO(R^v)₂ 및 -OPO(R^v)₂로부터 선택되며, 여기서, R^v는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족이고;

<428>

각각의 R'는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^z에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며; 각각의 R^z는 독립적으로 -R^t, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^t, -SR^t, -N(R^t)₂, -NR^tCOR^t, -NR^tCON(R^t)₂, -NR^tCO₂R^t, -COR^t, -CO₂R^t,

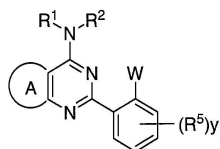
$-\text{OCOR}^T$, $-\text{CON}(\text{R}^T)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^T)_2$, $-\text{SOR}^T$, $-\text{SO}_2\text{R}^T$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$, $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{R}^T$, $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$, $-\text{COCOR}^T$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^T$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^T)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^T)_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^T$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^T$, $-\text{PO}(\text{R}^T)_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^T)_2$ 로부터 선택되며; 여기서, R^T 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-\text{R}^Q$, 할로젠, $=\text{O}$, $=\text{NR}^Q$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^Q$, $-\text{SR}^Q$, $-\text{N}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{NR}^Q\text{COR}^Q$, $-\text{NR}^Q\text{CON}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{NR}^Q\text{CO}_2\text{R}^Q$, $-\text{COR}^Q$, $-\text{CO}_2\text{R}^Q$, $-\text{OCOR}^Q$, $-\text{CON}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{SOR}^Q$, $-\text{SO}_2\text{R}^Q$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{R}^Q$, $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$, $-\text{COCOR}^Q$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^Q$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^Q$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^Q$, $-\text{PO}(\text{R}^Q)_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^Q)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^Q 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R' , 2개의 R , 또는 2개의 R' 는, 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-\text{R}^S$, 할로젠, $=\text{O}$, $=\text{NR}^S$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^S$, $-\text{SR}^S$, $-\text{N}(\text{R}^S)_2$, $-\text{NR}^S\text{COR}^S$, $-\text{NR}^S\text{CON}(\text{R}^S)_2$, $-\text{NR}^S\text{CO}_2\text{R}^S$, $-\text{COR}^S$, $-\text{CO}_2\text{R}^S$, $-\text{OCOR}^S$, $-\text{CON}(\text{R}^S)_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^S)_2$, $-\text{SOR}^S$, $-\text{SO}_2\text{R}^S$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^S)_2$, $-\text{NR}^S\text{SO}_2\text{R}^S$, $-\text{NR}^S\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^S)_2$, $-\text{COCOR}^S$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^S$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^S)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^S)_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^S$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^S$, $-\text{PO}(\text{R}^S)_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^S)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다);

<429> 단,

<430> G. 환 A가 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 $\text{Q}-\text{R}^X$ 이고, W가 할로, OR' , SR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $\text{Q}-\text{R}^X$ 인 경우, R^1 및 R^2 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 4-치환된 피페리딘 환을 형성하지 않으며, 여기서, z는 1이고, $-\text{R}^4$ 는 $\text{Q}-\text{R}^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{COR}'$, $-\text{NR}'\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 이거나, 여기서, z는 1이고, $-\text{R}^4$ 는 1-메톡시메틸, 1-메톡시프로판-2-올 또는 1-에톡시프로판-2-올이다.

<431> 또 다른 양태에서, 본 발명은 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는 중증의 질환, 장애 또는 상태를 앓는 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경변성 장애, 불안 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 조화운동불능, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장 통증, 골관절염 통증, 포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통, 중증의 또는 난치성 통증, 침해수용성 통증, 돌발성 통증, 수술 후 통증 및 암 통증으로부터 선택되는 중증의 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

<432> 화학식 I

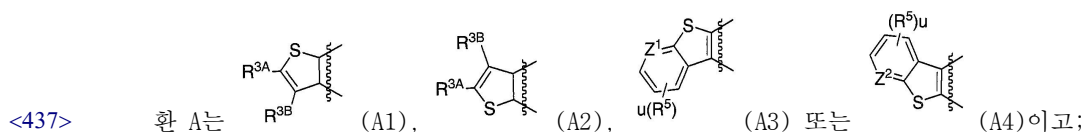


<433>

<434> 위의 화학식 I에서,

<435> W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

<436> R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;



<438> y는 0 내지 4이고;

<439> u는 0 내지 3이고;

<440> Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

<441> 각각의 R^{3A}, R^{3B}, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

<442> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹이며; 각각의 R^V는 독립적으로 -R^V, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^V, -SR^V, -N(R^V)₂, -NR^VCOR^V, -NR^VCON(R^V)₂, -NR^VCO₂R^V, -COR^V, -CO₂R^V, -OCOR^V, -CON(R^V)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^V)₂, -SOR^V, -SO₂R^V, -SO₂N(R^V)₂, -NR^VSO₂R^V, -NR^VSO₂N(R^V)₂, -COCOR^V, -COCH₂COR^V, -OP(O)(OR^V)₂, -P(O)(OR^V)₂, -OP(O)₂OR^V, -P(O)₂OR^V, -PO(R^V)₂ 및 -OPO(R^V)₂로부터 선택되며, 여기서, R^V는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족이고;

<443> 각각의 R'는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z는 독립적으로 -R^T, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^T, -SR^T, -N(R^T)₂, -NR^TCOR^T, -NR^TCON(R^T)₂, -NR^TCO₂R^T, -COR^T, -CO₂R^T, -OCOR^T, -CON(R^T)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^T)₂, -SOR^T, -SO₂R^T, -SO₂N(R^T)₂, -NR^TSO₂R^T, -NR^TSO₂N(R^T)₂, -COCOR^T, -COCH₂COR^T, -OP(O)(OR^T)₂, -P(O)(OR^T)₂, -OP(O)₂OR^T, -P(O)₂OR^T, -PO(R^T)₂ 및 -OPO(R^T)₂로부터 선택되며; 여기서, R^T는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3

개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-R^0$, 할로젠, $=O$, $=NR^0$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^0$, $-SR^0$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0COR^0$, $-NR^0CON(R^0)_2$, $-NR^0CO_2R^0$, $-COR^0$, $-CO_2R^0$, $-OCOR^0$, $-CON(R^0)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^0)_2$, $-SOR^0$, $-SO_2R^0$, $-SO_2N(R^0)_2$, $-NR^0SO_2R^0$, $-NR^0SO_2N(R^0)_2$, $-COCOR^0$, $-COCH_2COR^0$, $-OP(O)(OR^0)_2$, $-P(O)(OR^0)_2$, $-OP(O)_2OR^0$, $-P(O)_2OR^0$, $-PO(R^0)_2$ 및 $-OPO(R^0)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^0 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-R^S$, 할로젠, $=O$, $=NR^S$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^S$, $-SR^S$, $-N(R^S)_2$, $-NR^SCOR^S$, $-NR^SCON(R^S)_2$, $-NR^SCO_2R^S$, $-COR^S$, $-CO_2R^S$, $-OCOR^S$, $-CON(R^S)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^S)_2$, $-SOR^S$, $-SO_2R^S$, $-SO_2N(R^S)_2$, $-NR^SSO_2R^S$, $-NR^SSO_2N(R^S)_2$, $-COCOR^S$, $-COCH_2COR^S$, $-OP(O)(OR^S)_2$, $-P(O)(OR^S)_2$, $-OP(O)_2OR^S$, $-P(O)_2OR^S$, $-PO(R^S)_2$ 및 $-OPO(R^S)_2$ 로부터 선택되며, 여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다.

<444> 또 다른 양태에서, 상기 질환, 상태 또는 장애는 전압-개폐 나트륨 채널의 활성화 또는 과다활동에 관련된다.

<445> 또 다른 양태에서, 상기 질환, 상태 또는 장애는 급성, 만성, 신경병성 또는 염증성 통증이다.

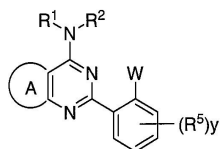
<446> 또 다른 양태에서, 상기 질환, 상태 또는 장애는 신경근통, 좌골신경통, 등 통증, 두통 또는 경부통이다.

<447> 또 다른 양태에서, 상기 질환, 상태 또는 장애는, 중증의 또는 난치성 통증, 급성 통증, 수술 후 통증, 등 통증 또는 암 통증이다.

<448> 또 다른 양태에서, 상기 질환은 대퇴골암 통증; 비-악성의 만성 골 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추 협착증; 신경병성 요통; 신경병성 요통; 근막통증증후군; 섬유성 근육통; 측두하악 관절통; 복통을 포함한 만성 내장 통증; 채장 통증; IBS 통증; 만성 두통; 편두통; 군발성 두통을 포함한 긴장성 두통; 포진 후 신경통을 포함한 만성 신경병성 통증; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리 투스 신경병증; 유전성 감각 신경병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경증; 이소성 근위 및 원위 배출; 신경근병증; 화학치료 유도 신경병성 통증; 방사선치료-유도 신경병성 통증; 유방절제술 후 통증; 중추성 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중 후 통증; 시상 통증; 복합 부위 통증증후군; 환상통; 난치성 통증; 급성 통증, 급성 수술 후 통증; 급성 근골격통; 관절통; 기계적 요통; 경부통; 측두근건염; 손상/운동 통증; 복통을 포함한 급성 내장 통증; 신우신염; 충수염; 담낭염; 장 폐쇄; 헤르니아 등; 심장통을 포함한 흉통; 골반 통증, 신 산통, 분만 통증을 포함한 급성 산과적 통증; 제왕절개 통증; 급성 염증성, 작열통 및 외상 통증; 자궁내막증을 포함한 급성 간혈성 통증; 급성 대상 포진 통증; 겸상 세포 빈혈; 급성 채장염; 돌발성 통증; 부비동염 통증, 치통을 포함한 구강안면 통증; 다발성 경화증(MS) 통증; 우울증시의 통증; 나병; 베체트병 통증; 동통성 지방증; 플레비틱 통증; 길랑-바레 통증; 동통성 다리 및 움직이는 발가락; 헤글런드 증후군; 홍색 사지통; 파브리병 통증; 요실금을 포함한 방광 및 비뇨 생식 질환; 과다활동 방광; 통증방광증후군; 간질성 방광염(IC); 또는 전립선염으로부터 선택된다.

<449> 또 다른 양태에서, 본 발명은 환자(a)에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 단계, 또는 생물학적 시료(b)를 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자(a) 또는 생물학적 시료(b)에서의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV, 1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV 1.9 또는 CaV2.2 활성 중의 하나 이상을 억제하는 방법을 제공한다.

<450> 화학식 I



<451>

<452> 위의 화학식 I에서,

<453> W는 할로, OR', SR', N(R')₂, CHF₂ 또는 CH₂F이고;

<454> R¹ 및 R²는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R¹ 및 R²에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 -R⁴에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;

<455> 환 A는 (A1), (A2), (A3) 또는 (A4)이고;

<456> y는 0 내지 4이고;

<457> u는 0 내지 3이고;

<458> Z¹ 및 Z²는 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

<459> 각각의 R^{3A}, R^{3B}, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

<460> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹이며; 각각의 R^V는 독립적으로 -R^V, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^V, -SR^V, -N(R^V)₂, -NR^VCOR^V, -NR^VCON(R^V)₂, -NR^VCO₂R^V, -COR^V, -CO₂R^V, -OCOR^V, -CON(R^V)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^V)₂, -SOR^V, -SO₂R^V, -SO₂N(R^V)₂, -NR^VSO₂R^V, -NR^VSO₂N(R^V)₂, -COCOR^V, -COCH₂COR^V, -OP(O)(OR^V)₂, -P(O)(OR^V)₂, -OP(O)₂OR^V, -P(O)₂OR^V, -PO(R^V)₂ 및 -OPO(R^V)₂로부터 선택되며, 여기서, R^V는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족이고;

<461> 각각의 R'는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z는 독립적으로 -R^T, 할로젠, -NO₂, -CN, -OR^T, -SR^T, -N(R^T)₂, -NR^TCOR^T, -NR^TCON(R^T)₂, -NR^TCO₂R^T, -COR^T, -CO₂R^T, -OCOR^T, -CON(R^T)₂, -C(=N-CN), -OCON(R^T)₂, -SOR^T, -SO₂R^T, -SO₂N(R^T)₂, -NR^TSO₂R^T, -NR^TSO₂N(R^T)₂, -COCOR^T, -COCH₂COR^T, -OP(O)(OR^T)₂, -P(O)(OR^T)₂, -OP(O)₂OR^T, -P(O)₂OR^T, -PO(R^T)₂ 및 -OPO(R^T)₂로부터 선택되며; 여기서, R^T는 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3

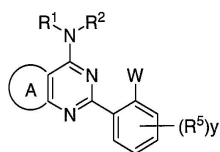
개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-R^Q$, 할로젠, $=O$, $=NR^Q$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^Q$, $-SR^Q$, $-N(R^Q)_2$, $-NR^QCOR^Q$, $-NR^QCON(R^Q)_2$, $-NR^QCO_2R^Q$, $-COR^Q$, $-CO_2R^Q$, $-OCOR^Q$, $-CON(R^Q)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^Q)_2$, $-SOR^Q$, $-SO_2R^Q$, $-SO_2N(R^Q)_2$, $-NR^QSO_2R^Q$, $-NR^QSO_2N(R^Q)_2$, $-COCOR^Q$, $-COCH_2COR^Q$, $-OP(O)(OR^Q)_2$, $-P(O)(OR^Q)_2$, $-OP(O)_2OR^Q$, $-P(O)_2OR^Q$, $-PO(R^Q)_2$ 및 $-OPO(R^Q)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^Q 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-R^S$, 할로젠, $=O$, $=NR^S$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^S$, $-SR^S$, $-N(R^S)_2$, $-NR^SCOR^S$, $-NR^SCON(R^S)_2$, $-NR^SCO_2R^S$, $-COR^S$, $-CO_2R^S$, $-OCOR^S$, $-CON(R^S)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^S)_2$, $-SOR^S$, $-SO_2R^S$, $-SO_2N(R^S)_2$, $-NR^SSO_2R^S$, $-NR^SSO_2N(R^S)_2$, $-COCOR^S$, $-COCH_2COR^S$, $-OP(O)(OR^S)_2$, $-P(O)(OR^S)_2$, $-OP(O)_2OR^S$, $-P(O)_2OR^S$, $-PO(R^S)_2$ 및 $-OPO(R^S)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^S 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다);

<462> 단,

<463> G. 환 A가 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 가 각각 $Q-R^X$ 이고, W가 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고, y가 0 내지 4이고, 각각의 R^5 가 독립적으로 $Q-R^X$ 인 경우, R^1 및 R^2 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 4-치환된 피페리딘 환을 형성하지 않으며, 여기서, z는 1이고, $-R^4$ 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, R^X 는 $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'SO_2R'$ 이거나, 여기서, z는 1이고, $-R^4$ 는 1-메톡시메틸, 1-메톡시프로판-2-올 또는 1-에톡시프로판-2-올이다.

<464> 또 다른 양태에서, 본 발명은 환자(a)에게 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 단계, 또는 생물학적 시료(b)를 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자(a) 또는 생물학적 시료(b)에서의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV, 1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV 1.9 또는 CaV2.2 활성 중의 하나 이상을 억제하는 방법을 제공한다.

<465> 화학식 I

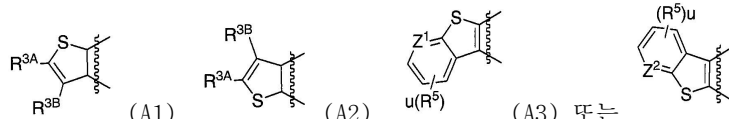


<466>

<467> 위의 화학식 I에서,

<468> W는 할로, OR' , SR' , $N(R')_2$, CHF_2 또는 CH_2F 이고;

<469> R^1 및 R^2 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하며; 여기서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 에 의해 형성된 상기 환은 하나 이상의 치환 가능한 탄소, 질소 또는 황 원자에서 독립적인 z개의 $-R^4$ 에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되며, 여기서, z는 0 내지 5이고;



<470> 환 A는 (A1), (A2), (A3) 또는 (A4)이고;

<471> y는 0 내지 4이고;

<472> u는 0 내지 3이고;

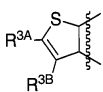
<473> Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 N 또는 $C-R^5$ 이고;

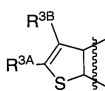
<474> 각각의 R^{3A} , R^{3B} , R^4 및 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리텐 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ 또는 $-POR-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되고;

<475> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^V 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^V 는 독립적으로 $-R^V$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^V$, $-SR^V$, $-N(R^V)_2$, $-NR^V COR^V$, $-NR^V CON(R^V)_2$, $-NR^V CO_2R^V$, $-COR^V$, $-CO_2R^V$, $-OCOR^V$, $-CON(R^V)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^V)_2$, $-SOR^V$, $-SO_2R^V$, $-SO_2N(R^V)_2$, $-NR^V SO_2R^V$, $-NR^V SO_2N(R^V)_2$, $-COCOR^V$, $-COCH_2COR^V$, $-OP(O)(OR^V)_2$, $-P(O)(OR^V)_2$, $-OP(O)_2OR^V$, $-P(O)_2OR^V$, $-PO(R^V)_2$ 및 $-OPO(R^V)_2$ 로부터 선택되며, 여기서, R^V 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이고;

<476> 각각의 R' 는 독립적으로 수소, 또는 0 내지 5개의 R^Z 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹이며; 각각의 R^Z 는 독립적으로 $-R^T$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^T$, $-SR^T$, $-N(R^T)_2$, $-NR^T COR^T$, $-NR^T CON(R^T)_2$, $-NR^T CO_2R^T$, $-COR^T$, $-CO_2R^T$, $-OCOR^T$, $-CON(R^T)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^T)_2$, $-SOR^T$, $-SO_2R^T$, $-SO_2N(R^T)_2$, $-NR^T SO_2R^T$, $-NR^T SO_2N(R^T)_2$, $-COCOR^T$, $-COCH_2COR^T$, $-OP(O)(OR^T)_2$, $-P(O)(OR^T)_2$, $-OP(O)_2OR^T$, $-P(O)_2OR^T$, $-PO(R^T)_2$ 및 $-OPO(R^T)_2$ 로부터 선택되며; 여기서, R^T 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^U 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^U 는 독립적으로 $-R^Q$, 할로젠, $=O$, $=NR^Q$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^Q$, $-SR^Q$, $-N(R^Q)_2$, $-NR^Q COR^Q$, $-NR^Q CON(R^Q)_2$, $-NR^Q CO_2R^Q$, $-COR^Q$, $-CO_2R^Q$, $-OCOR^Q$, $-CON(R^Q)_2$, $-C(=N-CN)$, $-OCON(R^Q)_2$, $-SOR^Q$, $-SO_2R^Q$, $-SO_2N(R^Q)_2$, $-NR^Q SO_2R^Q$, $-NR^Q SO_2N(R^Q)_2$, $-COCOR^Q$, $-COCH_2COR^Q$, $-OP(O)(OR^Q)_2$, $-P(O)(OR^Q)_2$, $-OP(O)_2OR^Q$, $-P(O)_2OR^Q$, $-PO(R^Q)_2$ 및 $-OPO(R^Q)_2$ 로부터 선택되며(여기서, R^Q 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다); 또는 R 및 R' , 2개의 R, 또는 2개의 R' 는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하며, 여기서, 상기 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환은 0 내지 5개의 R^{T1} 에 의해 임의로 치환되며; 각각의 R^{T1} 은 독립적으로 $-R^S$, 할로젠, $=O$, $=NR^S$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^S$, $-SR^S$, $-N(R^S)_2$, $-NR^S COR^S$, $-NR^S CON(R^S)_2$, $-NR^S CO_2R^S$, $-COR^S$, $-CO_2R^S$,

$-\text{OCOR}^{\text{S}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$, $-\text{OCON}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{SOR}^{\text{S}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{S}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{NR}^{\text{S}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{S}}$, $-\text{NR}^{\text{S}}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$, $-\text{COCOR}^{\text{S}}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{S}}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}})_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{S}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{S}}$, $-\text{PO}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 로부터 선택되며, 여기서, R^{S} 는 수소 또는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족이다.

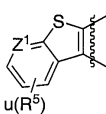
<477> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A는 환 A1  이다.

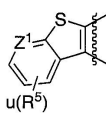
<478> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A는 환 A2  이다.

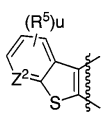
<479> 상기 방법의 또 다른 양태에서, 환 A1 또는 A2에서, $\text{R}^{3\text{A}}$ 및 $\text{R}^{3\text{B}}$ 는 Q-R^{X} 이고, Q는 결합이고, R^{X} 는 $-\text{R}'$ 이다.

<480> 상기 방법의 또 다른 양태에서, 환 A1 또는 A2에서, $\text{R}^{3\text{A}}$ 및 $\text{R}^{3\text{B}}$ 는 Q-R^{X} 이고; Q는 결합이고; R^{X} 는 $-\text{R}'$ 이고; $-\text{R}'$ 는 수소; 0 내지 5개의 R^{Z} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 5개의 R^{U} 에 의해 임의로 치환된 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터 선택된다.

<481> 상기 방법의 또 다른 양태에서, 환 A1 또는 A2에서, $\text{R}^{3\text{A}}$ 및 $\text{R}^{3\text{B}}$ 는 Q-R^{X} 이고; Q는 결합이고; R^{X} 는 $-\text{R}'$ 이고; $-\text{R}'$ 는 수소; 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖고 0 내지 3개의 R^{U} 에 의해 임의로 치환된 5 내지 6원 완전 불포화 모노사이클릭 환으로부터 선택된다.

<482> 상기 방법의 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A3  (여기서, Z^1 , R^5 및 u는 위에 정의된 바와 같다)이다.

<483> 상기 방법의 다른 양태에서, 환 A는 환 A3  (여기서, Z^1 은 N이고, u는 1 내지 3이고, R^5 는 Q-R^{X} 이고, Q는 결합이고, R^{X} 는 $-\text{R}'$ 이고, $-\text{R}'$ 는 수소, 또는 0 내지 5개의 R^{Z} 에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택된다)이다. 본 발명의 또 다른 양태에서, Z^1 은 N이고, u는 1 내지 3이고, R^5 는 Q-R^{X} 이고, Q는 결합이고, R^{X} 는 $-\text{R}'$ 이고, $-\text{R}'$ 는 치환되지 않은 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택된다)이다.

<484> 상기 방법의 다른 양태에서, 환 A는 환 A4  (여기서, Z^1 , R^5 및 u는 위에 정의된 바와 같다.

<485> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 aa의 아제티디닐 환을 형성한다.

<486> 화학식 aa



<488> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 bb의 피롤리디닐 환을 형성한다.

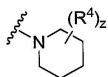
<489> 화학식 bb



<490>

<491> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 cc의 피페리딘 환을 형성한다.

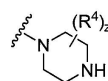
<492> 화학식 cc



<493>

<494> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 dd의 피페라지닌 환을 형성한다.

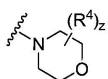
<495> 화학식 dd



<496>

<497> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 ee의 모르폴리닌 환을 형성한다.

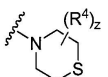
<498> 화학식 ee



<499>

<500> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 ff의 티오모르폴리닌 환을 형성한다.

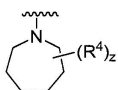
<501> 화학식 ff



<502>

<503> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 gg의 아제파닌 환을 형성한다.

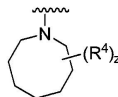
<504> 화학식 gg



<505>

<506> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 hh의 아조카닌 환을 형성한다.

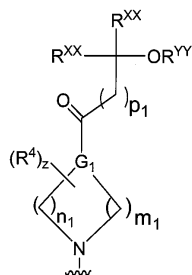
<507> 화학식 hh



<508>

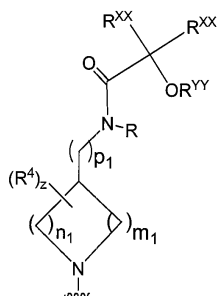
<509> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^1 및 R^2 는 함께 화학식 ii 또는 화학식 jj의 환을 형성한다.

<510> 화학식 ii



<511>

<512> 화학식 jj



<513>

<514> 위의 화학식 ii 및 jj에서,

<515> G₁은 -N-, -CH-NH- 또는 -CH-CH₂-NH-이고;

<516> 각각의 m₁ 및 n₁은 독립적으로 0 내지 3이고, m₁+n₁은 2 내지 6이고;

<517> p₁은 0 내지 2이고;

<518> z는 0 내지 4이고;

<519> 각각의 R^{xx}는 수소, C₁₋₆ 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며; 여기서, R^{xx}는 독립적인 w₁개의 -R¹¹에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₁은 0 내지 3이고; 단, R^{xx}는 둘 다 동시에 수소가 아니고;

<520> R^{yy}는 수소, -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR' 또는 -PO(R')이고;

<521> 각각의 R¹¹은 독립적으로 Q-R^x이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬리덴 쇠이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^x는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

<522> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C₁₋₆ 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수

소 또는 C₁₋₆ 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<523> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 수소가 아니다.

<524> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{XX}는 둘 다 수소가 아니다.

<525> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, p₁은 0이다. 또는, p₁은 1이다. 또는, p₁은 2이다.

<526> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, m₁ 및 n₁은 각각 1이다. 또는, m₁ 및 n₁은 각각 2이다. 또는, m₁ 및 n₁은 각각 3이다.

<527> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^{XX}는 C₁₋₆ 지방족 그룹이며, 여기서, R^{XX}는 독립적인 w₁개의 -R¹¹에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₁은 0 내지 3이다. 또는, R^{XX}는 독립적인 w₁개의 -R¹¹에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 그룹이며, 여기서, w₁은 0 내지 3이다.

<528> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^{XX}는 C₁₋₆ 알킬 그룹이다.

<529> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{XX}는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R^{XX}는 독립적인 w₁개의 -R¹¹에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₁은 0 내지 3이다.

<530> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{XX}는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환이며, 여기서, R^{XX}는 독립적인 w₁개의 -R¹¹에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₁은 0 내지 3이다.

<531> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{XX}는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R^{XX}는 독립적인 w₁개의 -R¹¹에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₁은 0 내지 3이다.

<532> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{YY}는 수소, -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR' 또는 -PO(R')이다. 또는, R^{YY}는 수소이다.

<533> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{YY}는 -COR', -CO₂R', -CON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -P(O)(OR')₂, -P(O)₂OR' 또는 -PO(R')이다.

<534> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C₁₋₆ 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

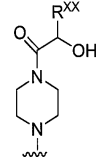
<535> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁₋₆ 알킬이다.

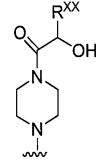
<536> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, p₁은 0이고, R^{YY}는 수소이고, 하나의 R^{XX}는 수소이고, 나머지 R^{XX}는 C₁₋₆ 알

킬이다.

<537> 다른 양태에서, R^{YY} 는 수소이고, 하나의 R^{XX} 는 수소이고, 나머지 R^{XX} 는 C_1-C_6 알킬이다.

<538> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, p_1 은 0이고, R^{YY} 는 수소이고, 하나의 R^{XX} 는 수소이고, 나머지 R^{XX} 는 C_1-C_6 알킬이다.



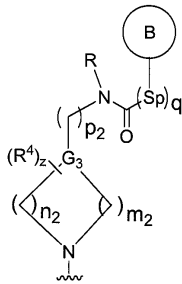
<539> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^1 및 R^2 는 함께 화학식 의 환을 형성한다.

<540> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^{XX} 는 C_1-C_6 알킬이다.

<541> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^{XX} 는 메틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이다.

<542> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 kk의 환을 형성한다.

<543> 화학식 kk



<544>

<545> 위의 화학식 kk에서,

<546> G_3 은 -N- 또는 CH이고;

<547> 각각의 m_2 및 n_2 는 독립적으로 0 내지 3이고, m_2+n_2 는 2 내지 6이고;

<548> p_2 는 0 내지 2이며; 단, G_3 이 N인 경우, p_2 는 0이 아니고;

<549> q_2 는 0 또는 1이고;

<550> z 는 0 내지 4이고;

<551> Sp 는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리덴 링커이며, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -C(=N-CN), -OCO-, -NR'SO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-, -NR'NR', -NR'NR'CO-, -NR'CO-, -SO-, -SO₂-, -NR'-, -SO₂NR'-, NR'SO₂- 또는 -NR'SO₂NR'-에 의해 대체되고;

<552> 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며; 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-R^{12}$ 로 임의로 치환되며; 여기서, w_2 는 0 내지 4이고; 각각의 R^{12} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고;

<553> 각각의 R^{12} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리덴 셰이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-,

$-\text{SO}_2^-$, $-\text{PO}-$, $-\text{PO}_2^-$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})-$ 또는 $-\text{POR}-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^x 는 독립적으로 $-\text{R}'$, 할로젠, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{COR}'$, $-\text{NR}'\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{OCON}(\text{R}')_2$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{COCOR}'$, $-\text{COCH}_2\text{COR}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 및 $-\text{OPO}(\text{R}')_2$ 로부터 선택되고;

<554> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C_{1-6} 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<555> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, G_3 은 N이다. 또는, G_3 은 CH이다.

<556> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, p_2 는 0이다. 또는, p_2 는 1이다. 또는, p_2 는 2이다.

<557> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, q_2 는 0이다. 또는, q_2 는 1이다.

<558> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, p_2 는 1이고, q_2 는 1이다.

<559> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, G_3 은 CH이고, p_2 는 0이고, q_2 는 1이다.

<560> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, m_2 및 n_2 는 각각 1이다. 또는, m_2 및 n_2 는 각각 2이다.

<561> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, Sp 는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 및 $-\text{NR}'-$ 로부터 선택된다. 한 가지 양태에서, Sp 는 $-\text{O}-$ 이다. 또는, Sp 는 $-\text{NR}'-$ 이다. 또는, Sp 는 $-\text{NH}-$ 이다.

<562> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-\text{R}^{12}$ 로 임의로 치환되며; 여기서, w_2 는 0 내지 4이다.

<563> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-\text{R}^{12}$ 로 임의로 치환되며; 여기서, w_2 는 0 내지 4이다.

<564> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w_2 개의 $-\text{R}^{12}$ 로 임의로 치환되며, 여기서, w_2 는 0 내지 4이다.

<565> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, w_2 는 0이다.

<566> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 B는 테트라하이드로푸라닐이다.

<567> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서,

<568> i) Sp 는 결합, 0 또는 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 이고,

<569> ii) p_2 는 1이고,

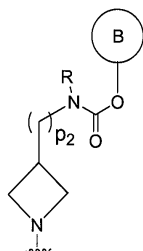
<570> iii) R은 수소이고,

<571> iv) n_2 및 m_2 는 둘 다 동시에 1 또는 2이다.

<572> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

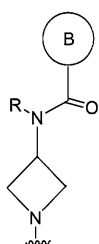
<573> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 화학식 kk-i 또는 화학식 kk-ii의 환을 형성한다.

<574> 화학식 kk-i



<575>

<576> 화학식 kk-ii



<577>

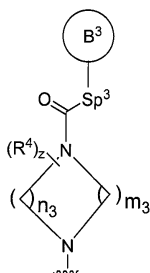
<578> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에 따르면, 환 B는 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B는 독립적인 w₂개의 -R¹²로 임의로 치환되며, 여기서, w₂는 0 내지 4이다.

<579> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에 따르면, R은 수소이다. 또는, R은 수소이고 환 B는 테트라하이드로푸라닐이다.

<580> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에 따르면, Sp는 결합, -O- 또는 -O-CH₂-이다.

<581> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 화학식 ll의 환을 형성한다.

<582> 화학식 ll



<583>

<584> 위의 화학식 ll에서,

<585> 각각의 m₃ 및 n₃은 독립적으로 0 내지 3이고, m₃+n₃은 2 내지 6이고;

<586> z는 0 내지 4이고;

<587> Sp³은 -O-, -S-, -NR'- 또는 C₁-C₆ 알킬리덴 링커이며, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -O-, -S-, -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR'-, -CONR'NR'-, -CO₂-, -OCO-, -NR'CO₂-, -NR'CONR'-, -OCONR'-,

$-NR'NR'$, $-NR'NR'CO-$, $-NR'CO-$, $-SO$, $-SO_2-$, $-NR'-$, $-SO_2NR'-$, $NR'SO_2-$ 또는 $-NR'SO_2NR'-$ 에 의해 대체되며, 단 Sp^3 은 탄소 이외의 원자를 통하여 카보닐 그룹에 결합되고;

<588> 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 로 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이고;

<589> 각각의 $-R^{13}$ 은 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리덴쇄이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ 또는 $-POR-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OP(O)(R')_2$ 로부터 선택되고;

<590> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C_{1-6} 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<591> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, Sp^3 은 $-O-$, $-S-$ 및 $-NR'-$ 로부터 선택된다. 또는, Sp^3 은 $-O-$ 이다. 또는, Sp^3 은 $-O-CH_2-$ 이다. 다른 양태에서, Sp^3 은 $-NR'-$ 이다. 또는, Sp^3 은 $-NH-$ 이다. 또는, Sp^3 은 $-NH-CH_2-$ 이다.

<592> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 각각의 m_3 및 n_3 은 1이다. 다른 양태에서, 각각의 m_3 및 n_3 은 2이다.

<593> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 방향족, 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이다.

<594> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 4개 갖는 4 내지 8원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이다.

<595> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 B^3 은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B^3 은 독립적인 w_3 개의 $-R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w_3 은 0 내지 4이다.

<596> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, w_3 은 0이다.

<597> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 B^3 은 테트라하이드로푸라닐이다.

<598> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, Sp^3 은 결합, 0 또는 $-O-CH_2-$ 이고; R은 수소이고; n_3 및 m_3 은 둘 다 동시에

1 또는 2이다.

<599> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

<600> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, z는 0이다.

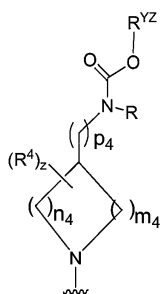
<601> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에 따르면, 환 B³은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 환 B³은 독립적인 w₃개의 -R¹³에 의해 임의로 치환되며, 여기서, w₃은 0 내지 4이다.

<602> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에 따르면, R은 수소이다. 또는, R은 수소이고 환 B³은 테트라하이드로푸라닐이다.

<603> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에 따르면, Sp³은 결합, -O-, -O-CH₂- 또는 -NH-CH₂이다.

<604> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R¹ 및 R²는 화학식 mm의 환을 형성한다.

<605> 화학식 mm



<606> 각각의 m₄ 및 n₄는 독립적으로 0 내지 3이고, m₄+n₄는 2 내지 6이고;

<608> p₄는 1 내지 2이고;

<609> R^{YZ}는 독립적인 w₄개의 -R¹⁴에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆ 지방족 그룹이며, 여기서, w₄는 0 내지 3이고;

<610> 각각의 R¹⁴는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리덴 쇠이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO₂-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO₂NR-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, -OP(O)(OR)- 또는 -POR-에 의해 대체되고; 각각의 R^X는 독립적으로 -R', 할로젠, -NO₂, -CN, -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택되고;

<611> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C₁₋₆ 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<612> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, p_4 는 1이다. 또는, p_4 는 2이다.

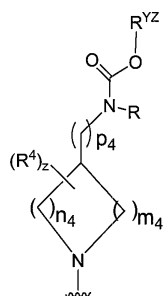
<613> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, m_4 및 n_4 는 각각 1이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 2이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 3이다.

<614> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 다른 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬 그룹이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 또는, R^{YZ} 는 C_1-C_6 알킬 그룹이다.

<615> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C_1-C_6 알킬이다. 바람직한 R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

<616> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 mm-1의 환을 형성한다.

<617> 화학식 mm-1



<618>

<619> 각각의 m_4 및 n_4 는 독립적으로 0 내지 3이고, m_4+n_4 는 2 내지 6이고;

<620> p_4 는 0 내지 2이고;

<621> R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족 그룹이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이고;

<622> 여기서, R^{YZ} 에서의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-NR-$, $-O-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-CO-$, $-SO_2NR-$ 또는 $-NRSO_2-$ 로 임의로 대체되고,

<623> 각각의 R^{14} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며; 여기서, Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬리덴 체이며, 여기서, Q의, 2개 이하의 비인접 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-NR-$, $-S-$, $-O-$, $-CS-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CO-$, $-COCO-$, $-CONR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRCO-$, $-NRCO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CONRNR-$, $-NRCONR-$, $-OCONR-$, $-NRNR-$, $-NRSO_2NR-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, $-OP(O)(OR)-$ 또는 $-POR-$ 에 의해 대체되고; 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택되고;

<624> 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 최대 3개의 치환체를 갖는 C_{1-6} 지방족 그룹이고; 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 3개 갖는 3 내지 8원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 5개 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이며, 여기서, R'는 최대 4개의 치환체를 가지며; 또는 R 및 R', 2개의 R, 또는 2개의 R'는, 이들이 결합된 원자(들)과 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 0 내지 4개 갖는 3 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

<625> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, p_4 는 1이다. 또는, p_4 는 2이다.

<626> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, p_4 는 0이다.

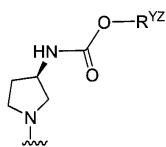
<627> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, m_4 및 n_4 는 각각 1이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 2이다. 또는, m_4 및 n_4 는 각각 3이다.

<628> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{YZ} 는 독립적인 w_4 개의 $-R^{14}$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬 그룹이며, 여기서, w_4 는 0 내지 3이다. 또는, R^{YZ} 는 C_1-C_6 알킬 그룹이다.

<629> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R은 수소이다. 또는, R은 C_1-C_6 알킬이다. 바람직한 R 그룹은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 포함한다.

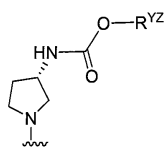
<630> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 화학식 mm-2 또는 화학식 mm-3의 환을 형성한다.

<631> 화학식 mm-2



<632>

<633> 화학식 mm-3



<634>

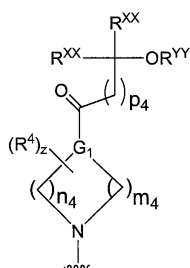
<635> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 화학식 mm-2 또는 화학식 mm-3의 환에서, R^{YZ} 는 치환되지 않은 C_1-C_6 지방족 그룹이다.

<636> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 화학식 mm-2의 환에서, R^{YZ} 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 및 $-CH_2C(CH_3)_3$ 이다.

<637> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 화학식 mm-3의 환에서, R^{YZ} 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$ 이다.

<638> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^1 및 R^2 는 함께 결합되어 화학식 nn의 환을 형성한다.

<639> 화학식 nn



<640>

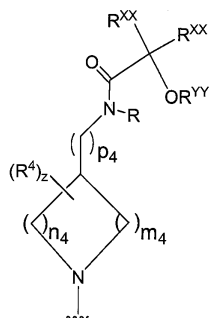
<641> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, G_1 은 $-N-$ 이다. 또는, G_1 은 $-CH-NH-$ 이다. 또는, G_1 은 $-CH-CH_2-NH-$ 이다.

<642> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{YY} 는 수소이고, 하나의 R^{XX} 는 수소이고, 나머지 R^{XX} 는 C_1-C_6 알킬이다.

<643> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, p_4 는 0이고, R^{YY} 는 수소이고, 하나의 R^{XX} 는 수소이고, 나머지 R^{XX} 는 C_1-C_6 알킬이다.

<644> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^1 및 R^2 는 함께 결합되어 화학식 pp의 환을 형성한다.

<645> 화학식 pp



<646>

<647> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^{YY} 는 수소이고, 하나의 R^{XX} 는 수소이고, 나머지 R^{XX} 는 C_1-C_6 알킬이다.

<648> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, p_4 는 0이고, R^{YY} 는 수소이고, 하나의 R^{XX} 는 수소이고, 나머지 R^{XX} 는 C_1-C_6 알킬이다.

<649> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, W는 OR' 이다. 다른 양태에서, W는 OH 이다.

<650> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, W는 SR' 이다. 다른 양태에서, W는 SH 이다.

<651> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, W는 $N(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, W는 NHR' 이다. 또는, W는 NH_2 이다.

<652> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, W는 CHF_2 또는 CH_2F 이다. 한 가지 양태에서, W는 CHF_2 이다. 다른 양태에서, W는 CH_2F 이다.

<653> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, z는 0 내지 5이다. 다른 양태에서, z는 1 내지 3이다. 또 다른 양태에서, z는 1 내지 2이다. 또 다른 양태에서, z는 1이다.

<654> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, R^4 는 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, 또는 C_1-C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<655> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^4 는 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, CN, $-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2(CH_2)_3CH_3$, $-SO_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCOOCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-COO(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_3$, 또는 -피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리노, C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질, 벤질옥시, $-CH_2$ 사이클로헥실, 피리딜, $-CH_2$ 피리딜 및 $-CH_2$ 티아졸릴로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<656> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-NRSO_2R'$, $-NRCOOR'$ 또는 $-NRCOR'$ 이다. 다른

양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z 는 1이고, R^4 는 $-NRSO_2R'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z 는 1이고, R^4 는 $-NRCOOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제티딘-1-일(화학식 aa)이며, 위의 화학식 aa에서, z 는 1이고, R^4 는 $-NRCOR'$ 이다.

<657>

본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(화학식 bb)이며, 위의 화학식 bb에서, z 는 1 또는 2이고, R^4 는 Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ 또는 $-CH_2OR'$ 이다.

<658>

본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 Cl, Br, F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ 또는 $-CH_2OR'$, $-NRSO_2R'$, $-NRCOOR'$, 또는 $-OCON(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 는 1이고, R^4 는 F, CF_3 , CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-OR'$ 또는 $-CH_2OR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 는 1이고, R^4 는 $-NRSO_2R'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페리딘-1-일(화학식 cc)이며, 위의 화학식 cc에서, z 는 1이고, R^4 는 $-NRCOOR'$ 이다.

<659>

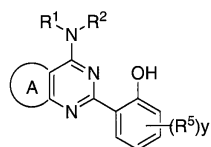
본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ 또는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 는 1이고, R^4 는 $-SOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 는 1이고, R^4 는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 는 1이고, R^4 는 $-CON(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 는 1이고, R^4 는 $-SO_2N(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 피페라진-1-일(화학식 dd)이며, 위의 화학식 dd에서, z 는 1이고, R^4 는 $-COR'$ 이다.

<660>

본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ 또는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-CON(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SO_2N(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 모르폴린-1-일(화학식 ee) 또는 티오모르폴린-1-일(화학식 ff)이며, 위의 화학식 ee 및 ff에서, z 는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-COR'$ 이다.

- <661> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ 또는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-CON(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SO_2N(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아제판-1-일(화학식 gg)이며, 위의 화학식 gg에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-COR'$ 이다.
- <662> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SOR'$, $-CON(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-COR'$ 또는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-COOR'$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-CON(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-SO_2N(R')_2$ 이다. 다른 양태에서, 함께 결합된 R^1 및 R^2 는 임의로 치환된 아조칸-1-일(화학식 hh)이며, 위의 화학식 hh에서, z는 1 또는 2이고, 하나 이상의 R^4 는 $-COR'$ 이다.
- <663> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, y는 0 내지 4이다. 다른 양태에서, y는 0이다. 또는, y는 1 내지 3이다. 다른 양태에서, y는 1 내지 2이다. 또는, y는 1이다.
- <664> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-OCOR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCON(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$, $-OPO(R')_2$, 또는 C_1-C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.
- <665> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3 , Me, Et, CN, $-COOH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHC(CH_3)_2$, $-OCOC(CH_3)_3$, $-OCOCH_2C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, 4-CH₃-피페라진-1-일, $-OCOCH(CH_3)_2$, $-OCO$ (사이클로펜틸), $-COCH_3$, 임의로 치환된 페녹시 또는 임의로 치환된 벤질옥시이다.
- <666> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^5 는 F이다. 또는, R^5 는 OR' 이다. 한 가지 양태에서, R^5 는 OH이다.
- <667> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 상기 방법은 화학식 I-A의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

<668> 화학식 I-A



<669>

<670> 위의 화학식 I-A에서,

<671> R^1 , R^2 , R^5 , y 및 환 A는 위에 정의된 바와 같다.

<672> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 중의 하나가 수소이거나 R^{3A} 및 R^{3B} 둘 다 수소이다.

<673> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

<674> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, Q는 C_1 - C_6 알킬리텐이다. 다른 양태에서, Q는 C_1 - C_4 알킬리텐이다. 또는, Q는 $-CH_2-$ 이다.

<675> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A에서, R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다.

<676> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A1 또는 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 및 R^{3B} 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다.

<677> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A에서, Q는 결합이고, R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다.

<678> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A1 또는 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 및 R^{3B} 는 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, 또는 C_1 - C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지 지방족, 헤테로사이클로지 지방족, 아릴 C_1 - C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1 - C_6 알킬, 사이클로지 지방족 C_1 - C_6 알킬 및 헤테로사이클로지 지방족 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<679> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, R^X 는 R' 이다.

<680> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 는 수소이다.

<681> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

<682> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, Q는 C_1 - C_6 알

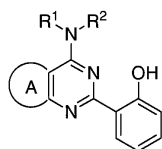
킬리텐이다. 또는, Q는 C₁-C₄ 알킬리텐이다. 또는, Q는 -CH₂-이다.

<683> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 -R', -OR', -SR', -N(R')₂, -NR'COR', -NR'CON(R')₂, -NR'CO₂R', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -NR'SO₂R', -NR'SO₂N(R')₂, -COCOR', -COCH₂COR', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(OR')₂, -OP(O)₂OR', -P(O)₂OR', -PO(R')₂ 및 -OPO(R')₂로부터 선택된다. 다른 양태에서, R^X는 R'이다.

<684> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R⁵는 독립적으로 Q-R^X이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 할로겐, CN, NO₂, -N(R')₂, -CH₂N(R')₂, -OR', -CH₂OR', -SR', -CH₂SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')₂, -OCON(R')₂, COR', -NHCOOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, 또는 C₁-C₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬, 사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택된다.

<685> 본 발명의 방법의 한 가지 양태에서, 상기 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공한다.

<686> 화학식 I-A-i



<687>

<688> 위의 화학식 I-A-i에서,

<689> R¹, R² 및 환 A는 본원에 정의된 바와 같다.

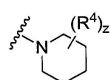
<690> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 화학식 I-A 또는 I-A-i의 화합물을 제공하며;

<691> 환 A는 환 A1 또는 환 A2 이다.

<692> 환 A1 및 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B}는 독립적으로 Q-R^X이며; 여기서, Q는 결합이고, 각각의 R^X는 독립적으로 -R'로부터 선택되며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족 그룹이고;

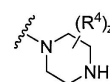
<693> 함께 결합된 R¹ 및 R²는 임의로 치환된 화학식 cc의 피페리딘 환, 임의로 치환된 화학식 dd의 피페라지닐 환 또는 임의로 치환된 화학식 ee의 모르폴리닐 환을 형성한다.

<694> 화학식 cc



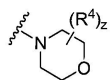
<695>

<696> 화학식 dd



<697>

<698> 화학식 ee



<699>

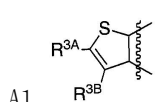
<700> 위의 화학식 cc, dd 및 ee에서,

<701> z는 0 내지 1이고;

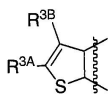
<702> R⁴는 -COOR', -SOR' 또는 -NR'COOR'이고;

<703> R'는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족 그룹이다.

<704> 본 발명의 방법의 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A 또는 I-A-i의 화합물을 제공하며; 환 A는 환



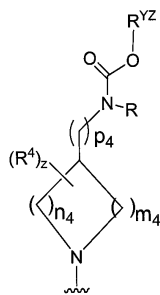
또는 환 A2



이고; 환 A1 및 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B}는 독립적으로 Q-R^x이며;

여기서, Q는 결합이고, 각각의 R^x는 독립적으로 -R'로부터 선택되며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족 그룹이고; 함께 결합된 R¹ 및 R²는 화학식 mm의 환을 형성한다.

<705> 화학식 mm



<706>

<707> 위의 화학식 mm에서,

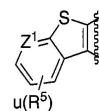
<708> 각각의 m₄ 및 n₄는 독립적으로 0 내지 3이고, m₄+n₄는 2 내지 6이고;

<709> p₄는 1 내지 2이고;

<710> R^{YZ}는 독립적인 w₄개의 -R¹⁴에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹이며, 여기서, w₄는 0 내지 3이고;

<711> 각각의 R¹⁴는 독립적으로 Q-R^x이다.

<712> 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A 또는 I-A-i의 화합물을 제공하며; 환 A는 환 A3



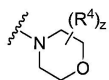
환 A3에서, 각각의 R⁵는 독립적으로 Q-R^x이며; 여기서, Q는 결합이고, 각각의 R^x는 독립적으로 -R'로부터 선택되며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 치환되지 않은 C₁₋₆ 지방족 그룹이고; 함께 결합된 R¹ 및 R²는 치환되지 않은 화학식 bb의 피롤리딘 환 또는 치환되지 않은 화학식 ee의 모르폴리딘 환을 형성한다.

<713> 화학식 bb



<714>

<715> 화학식 ee



<716>

<717> 위의 화학식 bb 및 화학식 ee에서,

<718> z는 0이다.

<719> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 여기서, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, R^{3A} 및 R^{3B} 중의 하나가 수소이거나 R^{3A} 및 R^{3B} 둘 다가 수소이다.

<720> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 환 A는 환 A1 또는 환 A2이며, 각각의 R^{3A} 또는 R^{3B} 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

<721> 또 다른 양태에서, 본 화학식 I-A-i의 한 가지 양태에서, 환 A1 또는 환 A2에서, Q는 C_1-C_6 알킬리텐이다. 다른 양태에서, Q는 C_1-C_4 알킬리텐이다. 또는, Q는 $-CH_2-$ 이다.

<722> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며; 환 A에서, R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다.

<723> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 환 A에서, Q는 결합이고, R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$, $-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다.

<724> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며; 환 A1 또는 환 A2에서, 각각의 R^{3A} 및 R^{3B} 는 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, 또는 C_1-C_6 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬, 사이클로지방족 C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<725> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 위의 화학식 I-A-i에서 R^X 는 R' 이다.

<726> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 여기서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 는 수소이다.

<727> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 여기서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이다.

<728> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이며, Q는 C_1-C_6 알킬리텐이다. 또는, Q는 C_1-C_4 알킬리텐이다. 또는, Q는 $-CH_2-$ 이다.

<729> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 여기서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 $-R'$, $-OR'$, $-SR'$, $-N(R')_2$, $-NR'COR'$, $-NR'CON(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2N(R')_2$, $-COCOR'$, $-COCH_2COR'$, $-OP(O)(OR')_2$, $-P(O)(OR')_2$, $-OP(O)_2OR'$,

$-P(O)_2OR'$, $-PO(R')_2$ 및 $-OPO(R')_2$ 로부터 선택된다. 다른 양태에서, R^X 는 R' 이다.

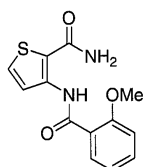
<730> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-A-i의 화합물을 제공하며, 여기서, 환 A는 환 A3 또는 A4이며, u는 1 내지 3이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 $Q-R^X$ 이고, Q는 결합이고, 각각의 R^X 는 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-OR'$, $-CH_2OR'$, $-SR'$, $-CH_2SR'$, $-COOR'$, $-NRCOR'$, $-CON(R')_2$, $-OCON(R')_2$, COR' , $-NHCOOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R')_2$, 또는 C₁-C₆ 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 아릴 C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴 C₁-C₆ 알킬, 사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클로지방족 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<731> 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 표 2의 화학식의 화합물을 제공한다.

<732> 본원에 기재된 방법이 더욱 완벽히 이해될 수 있도록, 하기 실시예를 설명한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것으로 이해되어야 하며, 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

실시예

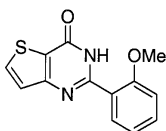
<733> 3-(2-메톡시벤즈아미도)티오펜-2-카복스아미드



<734>

<735> 3-아미노티오펜-2-카복스아미드(0.90g, 6.3mmol), Et₃N(0.97mL, 7.0mmol) 및 디메틸아미노피리딘(0.15g, 1.3mmol)의 CH₂Cl₂(21mL) 중의 용액을 병속에서 냉각하고, 2-메톡시벤조일 클로라이드(1.1g, 6.3mmol)를 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 물(20mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공하에 건조시켜, 3-(2-메톡시벤즈아미도)티오펜-2-카복스아미드를 수득하였다(1.4g, 79% 수율). LC/MS: 2.61분에서 m/z 277.3 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

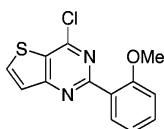
<736> 2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온



<737>

<738> 3-(2-메톡시벤즈아미도)티오펜-2-카복스아미드(1.4g, 5.0mmol), 6N 수성 NaOH(8mL) 및 EtOH(8mL)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 물로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 조합된 추출물을 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온을 수득하였다(0.80g, 62% 수율). LC/MS: 2.32분에서 m/z 259.3 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

<739> 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘

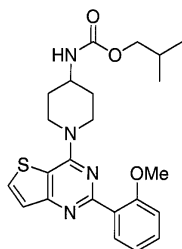


<740>

<741> 2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(0.80g, 3.1mmol), POCl₃(0.28mL, 3.1mmol) 및 N,N-디메틸아닐린(1.6mL, 4.7mmol)의 벤젠(3.5mL) 중의 용액을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 분획의 POCl₃(0.28mL,

3.1mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 포화 수성 NaHCO₃를 서서히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-*d*]피리딘을 수득하였다(0.61g, 71% 수율). LC/MS: 2.98분에서 m/z 277.1 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

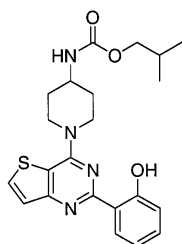
<742> 이소부틸 1-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트



<743>

<744> 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘(0.15g, 0.54mmol), 이소부틸 피페리딘-4-일 카바메이트(0.11g, 0.54mmol) 및 Et₃N(0.15mL, 1.1mmol)의 DMF(1.8mL) 중의 용액을 마이크로파 오븐에서 180℃에서 5분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 CH₂Cl₂로 희석하였다. 용액을 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 1-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트를 수득하였다(0.13g, 55% 수율). LC/MS: 2.55분에서 m/z 441.5 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

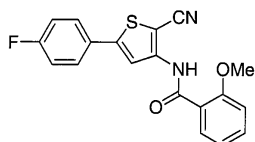
<745> 이소부틸 1-(2-(2-하이드록시페닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트(화합물 번호 8)



<746>

<747> 이소부틸 1-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트(0.13g, 0.30mmol)의 CH₂Cl₂(2mL) 중의 용액을 -50℃로 냉각하고, BBr₃의 CH₂Cl₂ 중의 용액(1M, 1.8mL, 1.8mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 3시간에 걸쳐 실온으로 점차로 가온시키고, 포화 수성 NaHCO₃를 서서히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)를 사용하여, 준비한 역상 HPLC로 정제하여, 이소부틸 1-(2-(2-하이드록시페닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트를 수득하였다. LC/MS: 3.08분에서 m/z 427.3 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

<748> N-(2-시아노-5-(4-플루오로페닐)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드

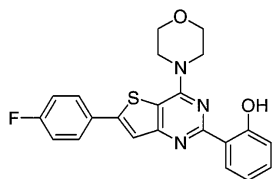


<749>

<750> 3-아미노-5-(4-플루오로페닐)티오펜-2-카보니트릴(2.0g, 9.2mmol)의 피리딘(40mL) 중의 용액을 빙욕에서 냉각하고, 2-메톡시벤조일 클로라이드(1.2mL, 9.2mmol)를 적가하였다. 냉각을 제거하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물속에 붓고, 수득한 현탁액을 1M 염산으로 산성화하였다. 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공하에 건조시켜, N-(2-시아노-5-(4-플루오로페닐)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드를 수득하였다(2.4g,

74% 수율).

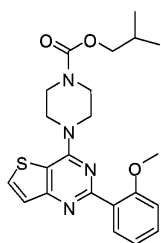
<751> 2-6-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀 (화합물 번호 1)



<752>

<753> N-(2-시아노-5-(4-플루오로페닐)티오펜-3-일)-2-메톡시벤즈아미드(0.10g, 0.57mmol) 및 모르폴린(0.20mL)의 혼합물을 마이크로파 오븐에서 200℃에서 5분 동안 가열하였다. 반응물을 10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)를 사용하여, 준비한 역상 HPLC로 정제하여, 2-6-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)페놀을 수득하였다. LC/MS: 4.76분에서 m/z 408 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

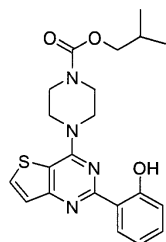
<754> 이소부틸 4-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트



<755>

<756> 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘(0.15g, 0.54mmol), 이소부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.10g, 0.54mmol) 및 Et₃N(0.15mL, 1.1mmol)의 DMF(1.8mL) 중의 용액을 마이크로파 오븐에서 180℃에서 5분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 CH₂Cl₂로 희석하였다. 용액을 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 이소부틸 4-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(0.11g, 55% 수율). LC/MS: 2.58분에서 m/z 427.5 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

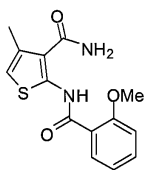
<757> 4-(2-(2-하이드록시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트 (화합물 번호 7)



<758>

<759> 이소부틸 4-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.11g, 0.26mmol)의 CH₂Cl₂(2mL) 중의 용액을 -50℃로 냉각하고, BBr₃의CH₂Cl₂ 중의 용액(1M, 1.5mL, 1.5mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 16시간에 걸쳐 실온으로 점차로 가온시키고, 포화 수성 NaHCO₃를 서서히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)를 사용하여, 준비한 역상 HPLC로 정제하여, 이소부틸 4-(2-(2-하이드록시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC/MS: 3.33분에서 m/z 413.3 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

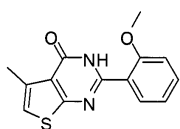
<760> 2-(2-메톡시벤즈아미도)-4-메틸티오펜-3-카복사미드



<761>

<762> 2-아미노-4-메틸티오펜-3-카복사미드(0.47g, 3mmol), Et₃N(0.46mL, 3.3mmol) 및 디메틸아미노피리딘(0.073g, 0.64mmol)의 CH₂Cl₂(10.0mL) 중의 용액을 병용에서 냉각하고, 2-메톡시벤조일 클로라이드(513mg, 3.0mmol)를 이 혼합물에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 물(20mL)을 첨가하였다. 불용성 고체를 여과하고, 층들을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 잔류물을 수득하고, 이 잔류물을 EtOAc-헥산을 사용하여 실리카 겔로 정제하여, 2-(2-메톡시벤즈아미도)-4-메틸티오펜-3-카복사미드를 수득하였다(0.38g, 44% 수율). LC/MS: 2.59분에서 m/z 291.1 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

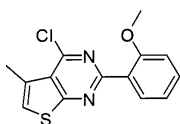
<763> 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온



<764>

<765> 2-(2-메톡시벤즈아미도)-4-메틸티오펜-3-카복사미드(0.84g, 2.9mmol), 6N 수성 NaOH(4.8mL) 및 EtOH(4.8mL)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 물로 희석하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 조합된 추출물을 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온을 수득하였다(0.48g, 61% 수율). LC/MS: 2.91분에서 m/z 273.1 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

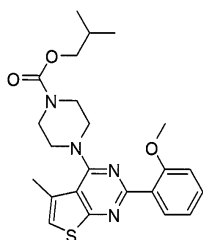
<766> 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘



<767>

<768> 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(0.4g, 1.5mmol), POCl₃(0.14mL, 1.5mmol) 및 *N,N*-디메틸아닐린(0.29mL, 2.25mmol)의 벤젠(1.7mL) 중의 용액을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 포화 수성 NaHCO₃를 서서히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘을 수득하였다(0.4g, 91% 수율). LC/MS: 3.31분에서 m/z 291.1 (M+H)⁺ (10 내지 99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

<769> 이소부틸 4-(2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트

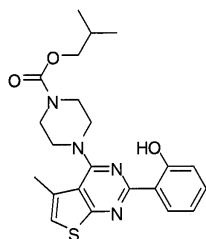


<770>

<771> 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘(0.1g, 0.34mmol), 이소부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.06g, 0.34mmol) 및 Et₃N(0.096mL, 0.68mmol)의 DMF(1.2mL) 중의 용액을 마이크로파 오븐에서 180℃에서 5분

동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 용액을 물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 이소부틸 4-(2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(0.14g, 47% 수율). LC/MS: 2.91분에서 m/z 441.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

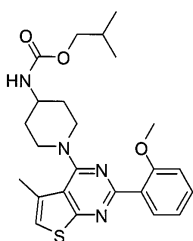
<772> 이소부틸 4-(2-(2-하이드록시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트 (화합물 번호 4)



<773>

<774> 4-(2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.14g, 0.32mmol)의 CH_2Cl_2 (2mL) 중의 용액을 -50℃로 냉각하고, BBr_3 의 CH_2Cl_2 중의 용액(1M, 0.96mL, 0.96mmol)을 서서히 첨가하였다. 1시간 후, 추가의 BBr_3 의 CH_2Cl_2 중의 용액(1M, 0.96mL, 0.96mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 2시간에 걸쳐 실온으로 점차로 가온시키고, 포화 수성 NaHCO_3 을 서서히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)를 사용하여, 준비한 역상 HPLC로 정제하여, 이소부틸 4-(2-(2-하이드록시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. LC/MS: 4.39분에서 m/z 427.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

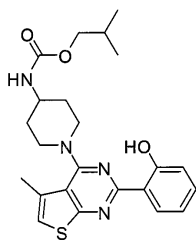
<775> 이소부틸 1-(2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트



<776>

<777> 4-클로로-2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘(0.1g, 0.34mmol), 이소부틸 피페리딘-4-일 카바메이트(0.07g, 0.34mmol) 및 Et_3N (0.095mL, 0.68mmol)의 DMF(1.2mL) 중의 용액을 마이크로 오븐에서 180℃에서 5분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 용액을 물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 이소부틸 1-(2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트를 수득하였다(0.13g, 84% 수율). LC/MS: 2.58분에서 m/z 455.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

<778> 이소부틸 1-(2-(2-하이드록시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)피페리딘-4-일 카바메이트 (화합물 번호 6)



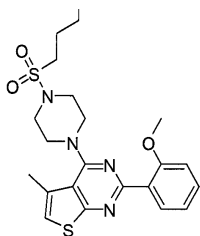
<779>

<780>

1-(2-(2-메톡시페닐))-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일 카바메이트(0.127g, 0.28mmol)의 CH_2Cl_2 (2mL) 중의 용액을 -50°C 로 냉각하고, BBr_3 의 CH_2Cl_2 중의 용액(1M, 1.7mL, 1.7mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 1시간에 걸쳐 실온으로 점차로 가온시키고, 포화 수성 NaHCO_3 을 서서히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)를 사용하여, 준비한 역상 HPLC로 정제하여, 이소부틸 1-(2-(2-하이드록시페닐))-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일 카바메이트를 수득하였다. LC/MS: 4.02분에서 m/z 441.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

<781>

4-(4-(부틸설포닐)피페라진-1-일)-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘



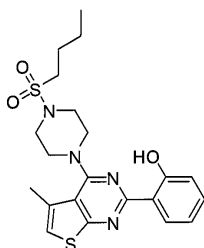
<782>

<783>

4-클로로-2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-d]피리미딘(0.1g, 0.34mmol), 1-(부틸설포닐)피페라진(0.07g, 0.34mmol) 및 Et_3N (0.096mL, 0.68mmol)의 DMF(1.2 mL) 중의 용액을 마이크로파 오븐에서 180°C 에서 5분 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 용액을 물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축하여, 4-(4-(부틸설포닐)피페라진-1-일)-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘을 수득하였다(0.12g, 47% 수율). LC/MS: 2.84분에서 m/z 461.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

<784>

2-(4-(4-(부틸설포닐)피페라진-1-일)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)페놀 (화합물 번호 5)



<785>

<786>

4-(4-(부틸설포닐)피페라진-1-일)-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘(0.12g, 0.26mmol)의 CH_2Cl_2 (2mL) 중의 용액을 -50°C 로 냉각하고, BBr_3 의 CH_2Cl_2 중의 용액(1M, 1.5mL, 1.5mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응물을 2.5시간에 걸쳐 실온으로 점차로 가온시키고, 포화 수성 NaHCO_3 을 서서히 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)를 사용하여, 준비한 역상 HPLC로 정제하여, 2-(4-(4-(부틸설포닐)피페라진-1-일)-5-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)페놀을 수득하였다. LC/MS: 4.11분에서 m/z 447.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (10 내지 99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

본 발명의 화합물에 대한 대표적인 분석 데이터를 표 3에 나타낸다.

표 3

화합물 번호	LC-MS M+1	LC-RT (min)
1	408.0	4.76
2	392.8	4.99
3	377.0	5.41
4	427.3	4.19
5	447.3	3.89
6	441.5	4.02
7	413.3	3.32
8	427.3	3.08

화합물의 NaV 억제 특성의 검출 및 측정을 위한 검정

화합물의 NaV 억제 특성의 검정을 위한 광학적 방법

본 발명의 화합물은 전압-개폐 나트륨 이온 채널의 길항제로서 유용하다. 시험 화합물의 길항제 특성을 다음과 같이 검정하였다. 관심 있는 NaV를 발현하는 세포를 마이크로타이터 플레이트내로 놓았다. 항온배양 기간 후에, 당해 세포를 막통과 전위에 대해 감수성인 형광 염료로 염색하였다. 시험 화합물을 마이크로타이터 플레이트에 첨가하였다. 당해 세포를 화학적 또는 전기적 수단에 의해 자극하여, 비차단된 채널로부터 NaV 의존성 막 전위 변화를 유발시키고, 이를 막통과 전위-감수성 염료로 검출하여 측정하였다. 당해 자극에 대한 막 전위 반응의 감소로 길항제들을 검출하였다. 광학적 막 전위 검정은, 전압-감수성 FRET 센서(참조: Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, and Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-77)를, 형광 변화 측정용 계측기기, 예를 들면, 볼테이지/이온 프로브 리더(Voltage/Ion Probe Reader, VIPR®)(참조: Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439)와 조합하여 이용하였다.

B) 화학적 자극을 이용한 VIPR® 광학적 막 전위 검정

세포 처리 및 염료 로딩

VIPR에 대한 검정 24시간 전에, NaV1.2형 전압-개폐 NaV를 내재적으로 발현하는 CHO 세포를 96웰 폴리-리신 피복 플레이트에서 웰 1개당 60,000개의 세포로 접종한다. 다른 아형들을 관심 있는 NaV를 발현하는 세포주에서와 유사한 방식으로 수행한다.

1) 검정 당일, 배지를 흡인하고 세포를 225 μ l의 배스 솔루션 #2(Bath Solution #2, BS#2)로 2회 세정한다.

2) 5mM 쿠마린 원액을 10% 플루로닉(Pluronic) 127과 1:1로 혼합한 다음, 당해 혼합물을 적절한 부피의 BS#2에 용해하여, 15 μ M CC2-DMPE 용액을 제조한다.

3) 욕액(bath solution)을 96웰 플레이트로부터 제거한 후, 세포를 80 μ l의 CC2-DMPE 용액으로 로딩한다. 플레이트를 실온에서 암(dark) 상태로 30분 동안 항온배양한다.

4) 세포가 쿠마린으로 염색되고 있는 동안, BS#2 중의 15 μ l 옥소놀 용액을 제조한다. DiSBAC₂(3) 이외에도 당해 용액은 0.75mM ABCS1 및 30 μ l 베라트리딘(10mM EtOH 원액으로 제조, 시그마(Sigma) #V-5754)을 함유해야 한다.

5) 30분 후에 CC2-DMPE를 제거하고, 세포를 225 μ l의 BS#2로 2회 세정한다. 전과 같이, 잔류물 부피는 40 μ l이어야 한다.

6) 욕의 제거시, 세포를 80 μ l의 DiSBAC₂(3) 용액으로 로딩하고, 이후에 DMSO에 용해한 시험 화합물을 첨가하여, 당해 약물 첨가 플레이트로부터 각각의 웰에 대해 원하는 시험 농도를 획득하고, 완전 혼합한다. 웰 중의 부피

는 약 121 μ l이어야 한다. 이어서, 세포를 20 내지 30분 동안 항온배양한다.

<801> 7) 항온배양이 완료되면, 세포는 나트륨 애드백(addback) 프로토콜을 이용하여 VIPR®에 대해 검정할 준비가 된다. 120 μ l의 배스 솔루션 #1을 첨가하여 NaV 의존성 탈분극화를 자극한다. 200 μ l 테트라카인을 NaV 채널의 차단을 위한 길항제 양성 조절제로서 사용하였다.

<802> VIPR® 데이터의 분석

<803> 데이터를 분석하고, 460nm와 580nm 채널에서 측정된, 백그라운드를 뺀 방출 강도의 표준화 비로 기록한다. 이어서, 백그라운드 강도를 각각의 검정 채널에서 뺀다. 백그라운드 강도는, 동일한 시간 동안에, 세포가 부재한 동일하게 처리된 검정 웰들로부터의 방출 강도를 측정하여 획득한다. 이어서, 시간 함수로서의 반응을 수학적 1을 사용하여 획득된 비로서 기록한다.

수학식 1

$$R(t) = \frac{(\text{강도}_{460nm} - \text{백그라운드}_{460nm})}{(\text{강도}_{580nm} - \text{백그라운드}_{580nm})}$$

<804>

<805> 데이터를 초기(R_i) 비 및 최종(R_f) 비로 계산하여 더욱 축소시킨다. 이들은 전(pre)-자극 기간의 일부 또는 전부의 기간 동안과, 시료점들의 자극 기간 동안의 평균 비의 값이다. 이어서, 자극에 대한 반응 $R = R_f/R_i$ 을 계산한다. Na^+ 애드백 분석 시간 창(time window)에 대해, 기준점은 2 내지 7초이고, 최종 반응은 15 내지 24초에서 샘플링한다.

<806> 원하는 특성을 갖는 화합물(양성 조절), 예를 들면, 테트라카인의 존재하에 및 약리학적 체제(음성 조절)의 부재하에 평가를 수행하여 조절 반응을 수득한다. 음성(N) 및 양성(P) 조절에 대한 반응을 상기와 같이 계산한다. 화합물 길항제 활성 A는 수학식 2로 정의된다.

수학식 2

$$A = \frac{R - P}{N - P} \leq 100$$

<807>

<808> 위의 수학식 2에서,

<809> R은 시험 화합물의 반응비(ratio response)이다.

<810> 용액

<811> 배스 솔루션 #1: NaCl 160mM, KCl 4.5mM, CaCl_2 2mM, MgCl_2 1mM, HEPES 10mM, pH 7.4(NaOH 사용)

<812> 배스 솔루션 #2: TMA-Cl 160mM, CaCl_2 0.1mM, MgCl_2 1mM, HEPES 10mM, pH 7.4(KOH 사용, 최종 K 농도 약 5mM)

<813> CC2-DMPE: DMSO 중의 5mM 원액으로서 제조하고, -20°C에서 저장한다.

<814> DiSBAC₂(3): DMSO 중의 12mM 원액으로서 제조하고, -20°C에서 저장한다.

<815> ABSC1: 증류된 H₂O 중의 200mM 원액으로서 제조하고, 실온에서 저장한다.

<816> 세포 배양

<817> CHO 세포를 10% FBS(소태아 혈청, 검정됨(qualified); GibcoBRL #16140-071) 및 1% Pen-Strep(페니실린-스트렙토마이신(Penicillin-Streptomycin); GibcoBRL #15140-122)으로 보충된 DMEM(둘베코의 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium); GibcoBRL #10569-010)에서 성장시킨다. 세포를 공기 빼는 캡 달린 플라스크(vented cap flask)에서, 90% 습도 및 10% CO₂에서, 100% 융합(confluence)되게 성장시킨다. 이들은, 요구되는 일정에 따라, 통상적으로 트립신 처리에 의해 1:10 또는 1:20으로 분열시키고, 다음 분열 전에 2 내지 3일 동안 성장시킨다.

<818> C) 전기 자극을 이용한 VIPR® 광학적 막 전위 검정 방법

- <819> 하기는 광학적 막 전위 방법 #2를 이용하여 NaV1.3 억제 활성을 측정하는 방법의 예이다. 다른 아형들을, 관심 있는 NaV를 발현하는 세포주에서와 유사한 방식으로 수행한다.
- <820> NaV1.3를 안정하게 발현하는 HEK293 세포를 96웰 마이크로타이터 플레이트 내로 놓는다. 적절한 항온배양 기간 후에, 세포를 전압 감수성 염료 CC2-DMPE/DiSBAC₂(3)로 하기와 같이 염색한다.
- <821> 시약
- <822> 무수 DMSO 중의 100mg/mL 플루로닉 F-127 (Sigma #P2443)
- <823> 무수 DMSO 중의 10mM DiSBAC₂(3) (Aurora #00-100-010)
- <824> 무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008)
- <825> H₂O 중의 200mM ABSC1
- <826> 10mM HEPES(Gibco #15630-080)로 보충된, 헵크스 밸런스드 솔트 솔루션(Hank's Balanced Salt Solution, Hyclone #SH30268.02)
- <827> 로딩 프로토콜
- <828> **2X CC2-DMPE = 20 μ M CC2-DMPE:** 10mM CC2-DMPE를 동일 부피의 10% 플루로닉과 와동시킨 후, 10mM HEPES를 함유하는 HBSS의 소용량으로 와동시킨다. 각각의 세포 플레이트는 5mL의 2X CC2-DMPE를 필요로 할 것이다. 50 μ L의 2X CC2-DMPE를 세정한 세포를 함유하는 웰에 첨가하여, 10 μ M 최종 염색 농도를 획득한다. 세포를 RT에서 암 상태로 30분 동안 염색한다.
- <829> **ABSC1를 함유한 2X DiSBAC₂(3) = 6 μ M DiSBAC₂(3) 및 1mM ABSC1:** 소용량의 10mM DiSBAC₂(3)를 50mL 원뿔형 관에 첨가하고, 제조하려는 용액의 매 mL에 대해, 1 μ L 10% 플루로닉과 혼합하고, 함께 와동시킨다. 이어서, HBSS/HEPES를 첨가하여 2X 용액을 만든다. 마지막으로 ABSC1을 첨가한다.
- <830> 2X DiSBAC₂(3) 용액은 화합물 플레이트 용매화시키는 데에 사용할 수 있다. 화합물 플레이트는 2X 약물 농도로 만들어짐에 주목한다. 염색된 플레이트를 다시 세정하고, 잔류 부피를 50 μ L로 한다. 50 μ L/웰의 2X DiSBAC₂(3) w/ABSC1을 첨가한다. RT에서 암 상태로 30분 동안 염색한다.
- <831> 전기 자극 계측 기기 및 사용 방법은 문헌[참조: ION Channel Assay Methods PCT/US01/21652]에 기재되어 있으며, 이 문헌은 본원에 참조로 포함된다. 당해 계측기기는 마이크로타이터 플레이트 핸들러, 쿠마린 염료를 여기시키고, 이와 동시에 쿠마린과 옥소놀 방출을 기록하는 광학 시스템, 파형 발생기, 전류- 또는 전압-제어 증폭기, 및 전극을 웰내에 삽입하는 장치를 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에, 당해 계측 기기는 마이크로타이터 플레이트의 웰 내의 세포에 대해, 사용자-프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 통과시킨다.
- <832> 시약
- <833> 검정 완충제 #1
- <834> 140mM NaCl, 4.5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM 글루코오스, pH 7.40, 330mOsm
- <835> 플루로닉 원액(1000X): 무수 DMSO 중의 100mg/mL 플루로닉 127
- <836> 옥소놀 원액(3333X): 무수 DMSO 중의 10mM DiSBAC₂(3)
- <837> 쿠마린 원액(1000X): 무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE
- <838> ABSC1 원액(400X): 수중 200mM ABSC1
- <839> 검정 프로토콜
- <840> 1. 평가하려는 각각의 웰내로 전극을 삽입하거나 사용한다.
- <841> 2. 전류-제어 증폭기를 사용하여 자극과 펄스를 3초 동안 전달한다. 2초의 전-자극 기록을 수행하여 비-자극된 강도를 획득한다. 5초의 후-자극 기록을 수행하여 정지 상태에 대한 이완을 조사한다.
- <842> 데이터 분석

<843> 데이터를 분석하고, 460nm와 580nm 채널에서 측정된, 백그라운드를 뺀 방출 강도의 표준화 비로 기록하였다. 이어서, 백그라운드 강도를 각각의 검정 채널에서 뺀다. 백그라운드 강도는, 같은시간 동안에, 동일하게 처리된, 어떠한 셀도 없는 검정 웰들로부터의 방출 강도를 측정하여 획득한다. 다음에, 시간 함수로서의 반응을 수학적 식 1을 사용하여 획득된 비로서 기록한다.

<844> 수학적 식 1

<845>
$$R(t) = \frac{(\text{강도}_{460nm} - \text{백그라운드}_{460nm})}{(\text{강도}_{580nm} - \text{백그라운드}_{580nm})}$$

<846> 데이터를 초기 (R_i)와 최종 (R_f)의 비로 계산하여 더욱 축소시킨다. 이들은 전(pre)-자극 기간의 일부 또는 전 기간 동안과, 시료점들의 자극 기간 동안의 평균 비의 값이다. 이어서, 자극에 대한 반응 $R = R_f/R_i$ 를 계산한다.

<847> 원하는 특성을 갖는 화합물(양성 조절), 예를 들면, 테트라카인의 존재하, 및 약리학적 제제(음성 조절)의 부재하에 평가를 수행하여 조절 반응을 수득한다. 음성(N) 및 양성(P) 조절에 대한 반응을 상기와 같이 계산한다. 화합물 길항제 활성 A는 수학적 식 2로 정의된다.

<848> 수학적 식 2

<849>
$$A = \frac{R - P}{N - P} \times 100$$

<850> 위의 수학적 식 2에서,

<851> R은 시험 화합물의 반응비이다.

<852> NaV 활성 및 시험 화합물의 억제에 대한 전기생리학 검정

<853> 패치 클램프 전기생리학을 후근 신경절 뉴런내 나트륨 채널 차단제의 효능 및 선택성을 평가하는 데 사용하였다. 래트 뉴런을 후근 신경절로부터 분리하고, NGF(50ng/mL)(B27로 보충된 뉴로바살 A(Neurobasal A), 글루타민 및 항체로 이루어진 배양 배지)의 존재하에, 2 내지 10일 동안 배양 상태로 유지하였다. 작은 직경의 뉴런(침해수용기, 8 내지 12 μ M 직경)이 시각적으로 확인되었으며, 증폭기(엑손 인스트루먼트(Axon Instruments))에 연결된 미세한 팁 글래스 전극(fine tip glass electrode)으로 프로브되었다. "전압 클램프" 모드가, -60mV에서 세포를 유지(holding)하여 화합물의 IC50을 평가하는 데 사용되었다. 또한, "전류 클램프" 모드가, 전류 주입에 대한 반응에서, 활동 전위 발생을 차단하는 데 있어서의 화합물의 효능을 시험하는 데 사용되었다. 이들 실험의 결과가 당해 화합물들의 효능 프로파일을 정의하는 데 기여하였다.

<854> DRG 뉴런에서의 전압-클램프 검정

<855> DRG 세포체로부터의 TTX-저항 나트륨 전류를 패치 클램프 기술의 전-세포 변이(whole-cell variation)를 이용하여 기록하였다. 기록은 액소패치(Axopatch) 200B 증폭기(엑손 인스트루먼트)를 사용하여, 후벽(thick walled) 붕규산 글래스 전극(WPI; 저항 3 내지 4M Ω)으로 실온(20 $^{\circ}$ C)에서 이루어졌다. 전-세포 구성을 확립한 후, 기록을 시작하기 전에, 약 15분 동안 피펫 용액이 세포 안에서 평형을 이루도록 하였다. 전류를 2 내지 5kHz 사이에서 저역 통과 필터링하고, 10kHz에서 디지털 샘플링하였다. 직렬 저항을 60 내지 70% 보상하고, 실험 내내 연속적으로 모니터링하였다. 세포내 피펫 용액과 외부 기록 용액 사이의 액간 전위(-7mV)는 데이터 분석에서 고려하지 않았다. 시험 용액을 중력 구동 급속 관류 시스템(gravity driven fast perfusion system)(SF-77; 워너 인스트루먼트(Warner Instruments))을 이용하여 세포에 적용하였다.

<856> 용량-반응 관계를 전압 클램프 모드에서 실험 특정 유지 전위로부터 +10mV의 시험 전위까지 세포를 매 60초마다 한 번씩 반복적으로 탈분극화함으로써 결정하였다. 다음 시험 농도로 진행하기 전에 차단 효과가 정점에 이르게 하였다(plateau).

<857> 용액

<858> 세포내 용액: Cs-F(130mM), NaCl(10mM), MgCl₂(1mM), EGTA(1.5mM), CaCl₂(0.1mM), HEPES(10mM), 글루코오스(2mM), pH=7.42, 290mOsm.

<859> 세포외 용액: NaCl(138mM), CaCl₂(1.26mM), KCl(5.33mM), KH₂PO₄(0.44mM), MgCl₂(0.5mM), MgSO₄(0.41mM), NaHCO₃(4mM), Na₂HPO₄(0.3mM), 글루코오스(5.6mM), HEPES(10mM), CdCl₂(0.4mM), NiCl₂(0.1mM), TTX(0.25×10^{-3} mM).

<860> 화합물의 NaV 채널 억제 활성에 대한 세포-클램프 검정

<861> 멀티클램프(Multiclamp) 700A 증폭기(엑손 인스트루먼트)를 사용하여 전-세포 구성에서, 세포를 전류-클램핑하였다. 붕규산 피펫(4 내지 5MΩ)을 150 K-글루코네이트, 10mM NaCl, 0.1mM EGTA, 10mM Hepes, 2mM MgCl₂(KOH를 이용하여 pH 7.34로 완충됨)로 채웠다. 세포를 140mM NaCl, 3mM KCl, 1mM MgCl, 1mM CaCl 및 10mM Hepes 내에 담갔다. 피펫 전위는 밀봉 형성 전에 0이었고, 액간 전위는 획득되는 동안에 교정하지 않았다. 기록은 실온에서 이루어졌다.

<862> NaV 1.8 채널에 대한 본 발명의 선택한 화합물의 활성을 표 4에 나타낸다. 표 4에서, 기호 "+++"는 5 μM 미만, "++"는 5 내지 20 μM, "+"는 20 μM 초과, "ND"는 데이터 없음을 의미한다.

표 4

화합물 번호	IC ₅₀
1	+
2	+
3	ND
4	+
5	+
6	+
7	+++
8	+++