



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0026129
 (43) 공개일자 2009년03월11일

(51) Int. Cl.

C07D 513/04 (2006.01) *A61K 31/429* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7027299

(22) 출원일자 2008년11월06일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년11월06일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/052916

국제출원일자 2007년03월27일

(30) 우선권주장

06112297.4 2006년04월06일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자

그라우어트 마티아스
 독일 88400 비버라흐 오스터베르크슈트라쎄 10
 마이어 우도
 독일 89250 젠덴 비어백 19
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인

장준

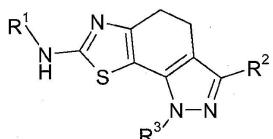
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 티아졸릴디하이드로인다졸

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 티아졸릴디하이드로인다졸, 이의 토토며, 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물, 및 경우에 따라 이의 약리학적으로 안전한 산 부가염, 용매화물 및 수화물; 및 이들 티아졸릴디하이드로인다졸의 제조방법 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹, R² 및 R³ 라디칼은 각각 본원 청구의 범위 및 명세서에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

호프만 마티아스

독일 88441 미텔비버라흐 존넨벡 17

쇼이어러 슈테판

독일 88447 바르트하우젠 한스-반너 벡 21

외르겐센 안네 테

덴마크 데카-2450 케벤하avn 에스바우 하 바우 롤슈
테즈 베즈 3, 4. 테바우

파우치 알렉산더

독일 89075 올름 오히젠휴타이게 42

브란들 트릭시

스위스 체하-4056 바젤 무르바히슈트라쎄 27

흰케 크리스토프

독일 55218 인겔하임 암 라인 투르니어슈트라쎄 43

브라이트펠더 슈테펜

독일 88448 아텐바일러 파노라마슈트라쎄 1

에르브 클라우스

독일 88441 미텔비버라흐 모짜르트슈트라쎄 39

피퍼 미하엘

독일 88400 비버라흐 바인트 12

프라그스트 임고

독일 81479 뮌헨 프란츠-카임-슈트라쎄 4

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 임의로 이의 토토머, 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 및 수화물.

화학식 I

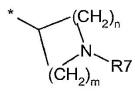


상기 화학식 I에서,

R¹은 수소, CO-CH₃, CO-CH₂-R⁴, CO-CHMe-R⁴, CO-OR⁴, CO-SR⁴, CO-NH₂ 또는 CO-NHR⁴이고;

R²는 그룹 CH₃, F, OCH₃, OH 또는 NH₂ 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₃₋₆-사이클로알킬, C₁₋₄-알킬-C₃₋₆-사이클로알킬, C₂₋₄-알케닐-C₃₋₆-사이클로알킬, C₅₋₆-사이클로알케닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₂₋₄-알키닐-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₅₋₆-사이클로알키닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알키닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알키닐- 및 C₂₋₄-알키닐-C₅₋₆-사이클로알키닐로부터 선택된 그룹이고;

R³은 그룹 R⁵ 및 3개 이하의 그룹 R⁶에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₆-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₆-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₆-알키닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₃₋₁₂-알케닐-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₃₋₁₂-알키닐-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₆-C₁₄-아릴-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₆-C₁₄-아릴-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₃₋₆-사이클로알킬, C₁₋₆-알킬-C₃₋₆-사이클로알킬, C₂₋₄-알케닐-C₃₋₆-사이클로알킬, C₂₋₄-알키닐-C₃₋₆-사이클로알케닐, C₅₋₆-사이클로알케닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₅₋₆-사이클로알키닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알키닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알키닐- 및 C₂₋₄-알키닐-C₅₋₆-사이클로알키닐로부터 선택된 그룹, 또는 임의로 치환된



이고, 여기서, n 및 m은 서로 독립적으로 1 또는 2이고;

R⁴는 C₁₋₄-알킬, C₂₋₁₀-알케닐, C₂₋₁₀-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알키닐, C₆-C₁₄-아릴, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₄-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알킬- 및 할로알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

R⁵는 CONR⁸R⁹, NR⁸COR⁹, NR⁸R⁹, OR⁹ 또는 -C₁₋₄-알킬-CONR⁸R⁹이고;

R⁶은 동일하거나 상이할 수 있고, F, Cl, Br, OH, CN, CF₃, CHF₂, 또는 O-C₁₋₃-알킬, O-C₃₋₄-알케닐, O-C₃₋₄-알키닐, C₁₋₃-알킬, C₂₋₆-알케닐 및 C₂₋₃-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₂₋₄-알케닐, C₃₋₆-사이클로알케닐-C₂₋₄-알키닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₁₋₄-알킬, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알케닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₂₋₄-알키닐, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₄-알킬, C₆-C₁₄-아릴-C₂₋₄-알케닐, C₆-C₁₄-아릴-C₂₋₄-알키닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₂₋₄-알케닐- 및 C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₂₋₄-알키닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R⁷은 수소, COR⁹, CONR⁸R⁹, 또는 그룹 R¹⁴ 및 그룹 R¹³에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋

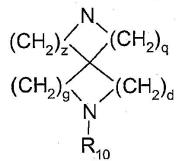
C_{3-6} -알카닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-10} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-10} -알카닐, C_{5-6} -사이클로알케닐- C_{1-4} -알킬, C_{5-6} -사이클로알케닐- C_{3-10} -알케닐, C_{5-6} -사이클로알케닐- C_{3-10} -알카닐, C_6-C_{14} -아릴, C_{1-10} -알킬- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-10} -알케닐- C_6-C_{14} -아릴-, C_{2-10} -알카닐- C_6-C_{14} -아릴, C_5-C_{10} -헥테로아릴, C_{1-12} -알킬- C_5-C_{10} -헥테로아릴, C_{3-12} -알케닐- C_5-C_{10} -헥테로아릴- 및 C_{3-12} -알카닐- C_5-C_{10} -헥테로아릴로부터 선택된 그룹이고;

R^8 은 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -알케닐, C_{3-10} -알카닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-10} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{3-10} -알카닐, C_6-C_{14} -아릴- C_{1-4} -알킬, C_6-C_{14} -아릴- C_{3-10} -알케닐- 및 C_6-C_{14} -아릴- C_{3-10} -알카닐, C_5-C_{10} -헥테로아릴, C_5-C_{10} -헥테로아릴- C_{1-4} -알킬, C_5-C_{10} -헥테로아릴- C_{1-4} -알케닐, C_5-C_{10} -헥테로아릴- C_{1-4} -알카닐, C_{1-4} -알킬- $O-C_{4-6}$ -알케닐- 및 C_{1-4} -알킬- $O-C_{4-6}$ -알카닐-로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R^9 는 수소, 또는 C_{1-12} -알킬, C_{3-12} -알케닐, C_{3-12} -알카닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-12} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-12} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{3-12} -알카닐, C_6-C_{14} -아릴- C_{1-12} -알킬, C_6-C_{14} -아릴- C_{3-12} -알케닐, C_6-C_{14} -아릴- C_{3-12} -알카닐, C_6-C_{14} -아릴, C_{1-12} -알킬- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-12} -알케닐- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-12} -알카닐- C_6-C_{14} -아릴, C_5-C_{10} -헥테로아릴, C_5-C_{10} -헥테로아릴- C_{1-12} -알킬, C_5-C_{10} -헥테로아릴- C_{3-12} -알케닐, C_5-C_{10} -헥테로아릴- C_{3-12} -알카닐, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{5-8} -사이클로알케닐, $NR^{11}R^{12}-C_{3-8}$ -사이클로알킬, $NR^{11}R^{12}-C_{5-8}$ -사이클로알케닐- 및 $NR^{11}R^{12}-C_{5-8}$ -사이클로알카닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 3월 내지 8월 헥테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR^{10} 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C_{3-8} -헥테로사이클로알킬-(CH_2)_q 그룹이고, 또는

R^8 과 R^9 는 함께, 0 원자 또는 $S(O)_p$ 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4월 내지 7월 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는

NR^8R^9 는 추가의 N 원자를 임의로 함유하고 R^{10} , $NR^{11}R^{12}$ 및 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$ -알킬로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환된 그룹, 또는



된 5월 내지 6월 헥테로사이클릭 그룹 또는 그룹

이고, 여기서 z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

R^{10} 은 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -알케닐, C_{3-10} -알카닐, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-10} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{3-10} -알케닐, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{3-10} -알카닐, C_{3-7} -사이클로알킬, C_{1-6} -알킬- C_{3-7} -사이클로알킬, C_{2-4} -알케닐- C_{3-7} -사이클로알킬, C_{2-4} -알카닐- C_{3-7} -사이클로알킬, 테트라하이드로파라닐 및 $(NR^4)_2CH-C_{1-10}$ -알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -알케닐, C_{3-10} -알카닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬- 및 C_{3-6} -사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고, 또는

R^{11} 과 R^{12} 는 함께 헥테로원자를 임의로 함유하는 치환된 4월 내지 7월 알킬 쇄를 형성하고;

R^{13} 은 F, Cl, Br, OH, CN, CF₃, CHF₂ 또는 C_{1-4} -알킬-0이고;

R^{14} 는 $NR^{11}R^{12}$, 또는 3월 내지 8월 헥테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR^{10} 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C_{3-8} -헥테로사이클로알킬-(CH_2)_q 그룹이고, 또는

$\text{C}_8\text{-}$ 헤테로사이클로알킬- $(\text{CH}_2)_q$ 그룹이고, 또는

R^{13} 과 R^{14} 는 함께 0 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 및 R^3 내지 R^{14} 가 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

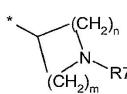
R^2 가 그룹 CH_3 , F , OCH_3 , OH 또는 NH_2 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_{3-6} -사이클로알킬, C_{1-6} -알킬- C_{3-6} -사이클로알킬- 및 C_{2-4} -알케닐- C_{3-6} -사이클로알킬로부터 선택된 그룹인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 , R^2 및 R^4 내지 R^{14} 가 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

R^3 이 그룹 R^5 및 3개 이하의 그룹 R^6 에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐 및 C_{5-6} -사이클로알킬로부터 선택된 그

룹, 또는 임의로 치환된  이고, 여기서 n 및 m 은 서로 독립적으로 1 또는 2인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,

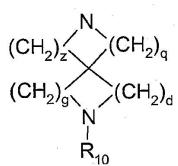
R^1 내지 R^7 및 R^{10} 내지 R^{14} 가 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

R^8 이 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -알케닐, C_{3-10} -알키닐 및 C_{1-4} -알킬-0- C_{2-4} -알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

R^9 가 수소, 또는 C_{1-12} -알킬, C_{3-12} -알케닐, C_{3-12} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-12} -알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, C_{1-12} -알킬- C_{6-14} -아릴, C_{2-12} -알케닐- $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, C_{2-12} -알키닐- $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴- C_{1-12} -알킬, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴- C_{3-12} -알케닐, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴- C_{3-12} -알키닐, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{5-8} -사이클로알케닐 및 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ - C_{3-8} -사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR^{10} 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클로알킬- $(\text{CH}_2)_q$ -그룹이고, 또는

R^8 과 R^9 가 함께, 0 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q 는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는

NR^8R^9 가 추가의 N 원자를 임의로 함유하고 R^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 및 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}\text{C}_{1-4}$ -알킬로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환

된 5원 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹, 또는 그룹  이고, 여기서, z , q , g 및 d 는 서로 독립적 으로 1, 2 또는 3인 화합물.

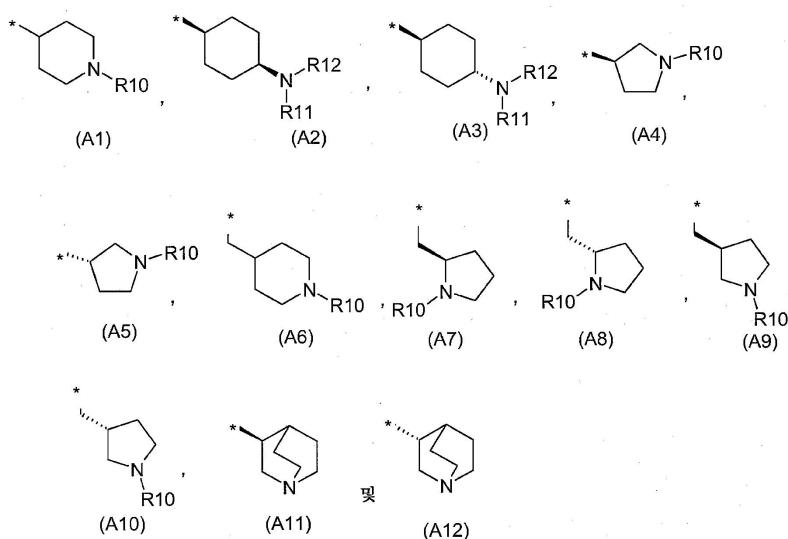
청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서,

R^1 내지 R^7 및 R^{10} 내지 R^{14} 가 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

R^8 이 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -알케닐, C_{3-10} -알키닐 및 C_{1-4} -알킬- $O-C_{1-4}$ -알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고,

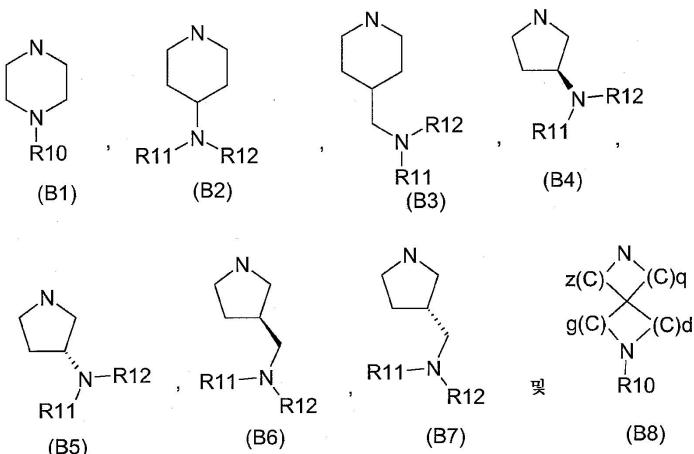
R^9 가 수소, 또는 C_{1-12} -알킬, C_{3-12} -알케닐, C_{3-12} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-12} -알킬, C_6-C_{14} -아릴, C_{1-12} -알킬- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-12} -알케닐- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-12} -알키닐- C_6-C_{14} -아릴, C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_5-C_{10} -헵테로아릴- C_{1-12} -알킬, C_5-C_{10} -헵테로아릴- C_{3-12} -알케닐, C_5-C_{10} -헵테로아릴- C_{3-12} -알키닐, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{5-8} -사이클로알케닐 및 $NR^{11}R^{12}-C_{3-8}$ -사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 화학식 A1 내지 A12



로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고, 또는

R^8 과 R^9 가 함께 0 원자 또는 $S(O)_p$ 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는

NR^8R^9 는 화학식 B1 내지 B8



로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고,

여기서, z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,

R^1 내지 R^8 및 R^{10} 내지 R^{12} 가 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

R^7 이 COR^9 또는 $CONR^8R^9$ 인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서,

R^1 내지 R^5 및 R^7 내지 R^{14} 가 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

R^6 이 동일하거나 상이할 수 있고, F, Cl, CF_3 , 또는 임의로 치환된 그룹 $O-C_{1-3}-$ 알킬 또는 $C_{1-3}-$ 알킬인 화합물.

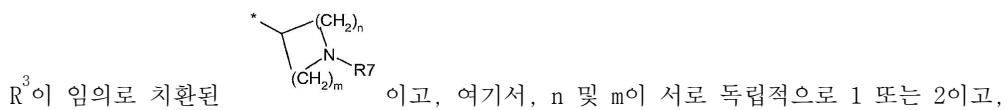
청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서,

R^4 내지 R^6 및 R^{10} 내지 R^{12} 가 상기 항에 기재됨 의미를 가질 수 있고;

R^1 의 $\text{CO}-\text{CH}_3$ 또는 $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 이고;

R^2 가 그룹 CH_3 , F , OCH_3 , OH 또는 NH_2 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 사이클로프로필이고;

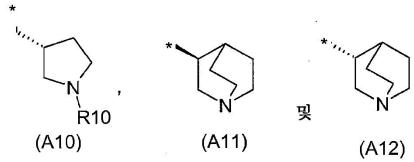
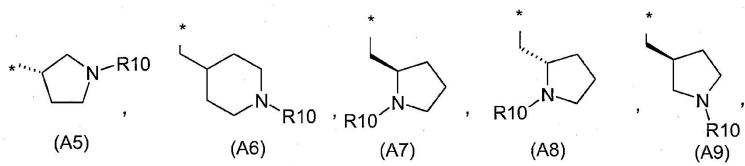
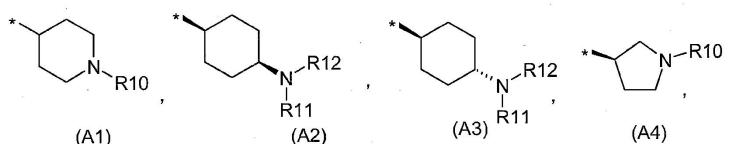


R^7 의 수소, COR^9 또는 $CONR^8 R^9$ 이고;

R^8 이 수소 또는 C_{1-10} -알킬이고;

R^9 가 수소, 또는 C_{3-8} -사이클로알킬 및 $NR^{11}R^{12}-C_{3-8}$ -사이클로알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹, 또는 화학

식 A1 내지 A12



로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고, 또는

NR^8R^9 가 1 내지 3개의 N 원자를 함유하고 R^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 및 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}\text{C}_{1-4}$ -알킬로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서,

R^4 내지 R^6 및 R^{10} 내지 R^{12} 가 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

R^1 이 $\text{CO}-\text{CH}_3$ 또는 $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^4$ 이고;

R^2 가 그룹 CH_3 , F , OCH_3 , OH 또는 NH_2 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_{3-6} -사이클로알킬이고;

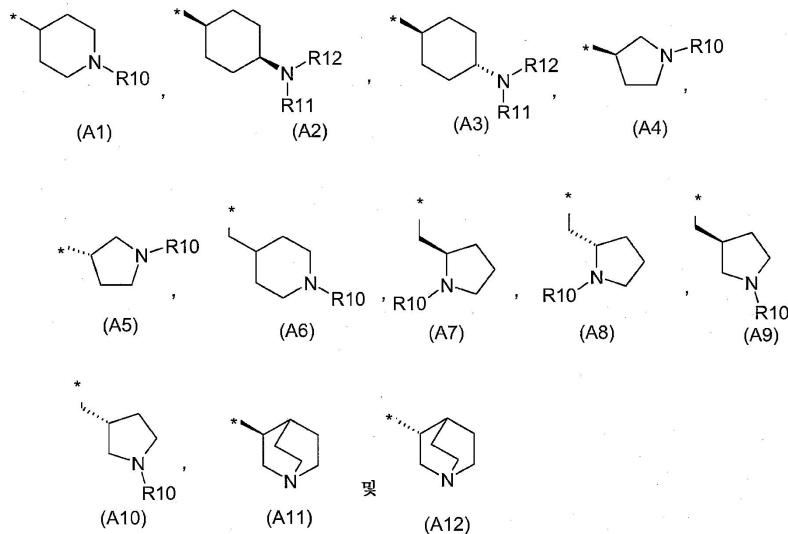
R^3 이 R^5 및 3개 이하의 R^6 에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐 및 C_{5-6} -사이클로알킬로부터 선택된 그룹이고;

R^5 가 NR^8R^9 , CONR^8R^9 , NR^8COR^9 또는 $-\text{C}_{1-4}$ -알킬- CONR^8R^9 이며;

R^6 이 동일하거나 상이할 수 있고, F , Cl , Br , CF_3 , 또는 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -알킬, C_{1-3} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬 및 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴- C_{1-4} -알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

R^8 이 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-10} -알킬이고;

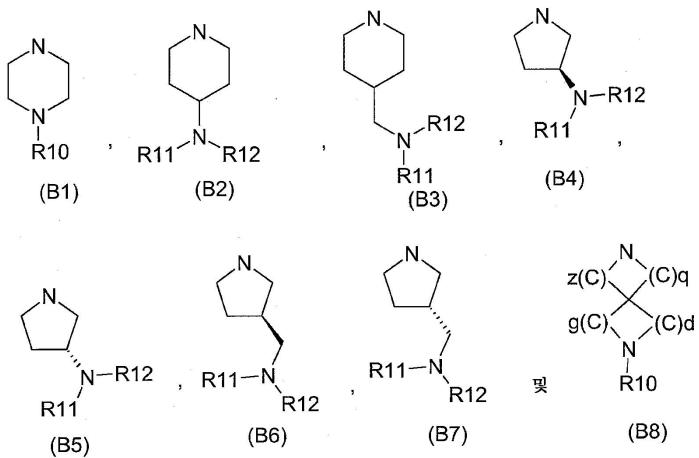
R^9 가 수소, 또는 C_{1-12} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-12} -알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, C_{1-12} -알킬- $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴- C_{1-12} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{5-8} -사이클로알케닐 및 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ - C_{3-8} -사이클로알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹, 또는 화학식 A1 내지 A12



로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고, 또는

R^8 과 R^9 가 함께 0 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는

NR^8R^9 가 화학식 B1 내지 B8



로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고,

여기서 z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

R^{10} 의 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-10} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬, C_{1-6} -알킬- C_{3-7} -사이클로알킬, 테트라하이드로페라닐 및 $(NR^4)_2CH-C_{1-10}$ -알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 11

치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물이 치료학적 이익을 제공할 수 있는, PI3-키나제의 활성이 병리에 관련되는 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 12

제11항에 있어서, 질환이 기도의 염증성 및 알레르기성 질환임을 특징으로 하는 용도.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 질환이 만성 기관지염, 급성 기관지염, 세균 또는 바이러스 감염 또는 진균 또는 연충에 의해 유발된 기관지염, 알레르기성 기관지염, 독성 기관지염, 만성 폐쇄성 기관지염(COPD), 천식(내인성 또는 알레르기성), 소아 천식, 기관지확장증, 알레르기성 폐포염, 알레르기성 또는 비알레르기성 비염, 만성 비비강염, 낭포성 섬유증 또는 점액점착증, 알파-1-안티트립신 결핍증, 기침, 폐기종, 간질성 폐질환, 폐포염, 과민반응성 기도, 비강 용종, 폐부종, 다양한 원인의 폐렴, 예를 들면, 방사선 유도되거나 흡연에 의해 유발된 폐렴, 또는 감염성 폐렴, 교원질증, 예를 들면, 홍반성 루푸스, 전신성 경피증, 사르코이드증(sarcoidosis) 및 베크병(Boeck's disease)으로부터 선택됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 14

제11항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 피부의 염증성 및 알레르기성 질환과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 15

제11항 또는 제14항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증(원형 모발 손실), 다형 삼출성 홍반(스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군), 포진상 피부염, 경피증, 백반증, 담마진(두드러기), 홍반성 루푸스, 모낭성 및 표재성 농피증, 내인성 및 외인성 여드름, 주사성 여드름, 및 기타 염증성 및 알레르기성 또는 증식성 피부 질환으로부터 선택된 질환과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 16

제11항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 안구의 염증과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 17

제11항 또는 제16항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 다양한 종류의 결막의 염증(결막염), 예를 들면, 진균 또는 세균 감염에 의해 유발된 결막염, 알레르기성 결막염, 과민성 결막염, 약물 유도된 결막염, 각막염 및 포도막염으로부터 선택된 질환과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 18

제11항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 비침막 질환과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 19

제11항 또는 제18항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 알레르기성 비염, 알레르기성 부비강염 및 비강 용종으로부터 선택된 질환과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 20

제11항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 자가면역 반응과 관련된 염증성 또는 알레르기성 상태와 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 21

제11항 또는 제20항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 만성 간염, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염 및 류마티스성 척추염으로부터 선택된 질환과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 22

제11항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 신장 염증과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 23

제11항 또는 제22항에 있어서, PI3-키나제의 활성이 사구체신염, 간질성 신염 및 특발성 신증후군으로부터 선택된 질환과 관련됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 24

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 함유하는 약제학적 제형.

청구항 25

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 함유하는 제24항에 따른 흡입에 의해 투여되는 약제학적 제형.

청구항 26

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 함유하는 제24항에 따른 경구 투여되는 약제학적 제형.

청구항 27

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 이외에, 추가의 활성 물질로서, 베타모방제(betamimetics), 항콜린제, 코르티코스테로이드, 기타 PDE4-억제제, LTD4-길항제, EGFR-억제제, 도파민 효능제, H1-항히스타민, PAF-길항제 및 PI3-키나제 억제제로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 이중 또는 삼중 배합물을 함유하는 약제 배합물.

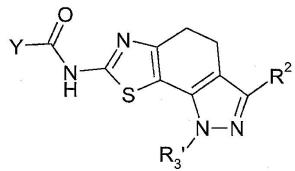
청구항 28

(a) 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키고,

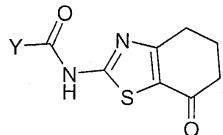
(b) 단계(a)로부터 수득된 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시키고 폐환시켜 화학식 VI의 화합물

을 수득함을 특징으로 하는, 화학식 VI의 화합물의 제조방법.

화학식 VI



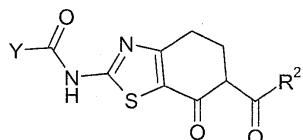
화학식 II



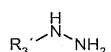
화학식 III



화학식 IV



화학식 V



상기 화학식에서,

그룹 R²는 제1항에서 기재된 의미를 가질 수 있고;

R₃'은 4-PhCOOMe, 4-PhNO₂, 4-피페리딜, 시스/트랜스-4-알콕시카보닐사이클로헥실 및 4-메톡시카보닐-메틸-페닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

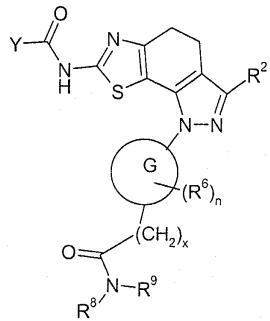
Y는 C₁-C₄-알킬 또는 -S-C₁-C₄-알킬이다.

청구항 29

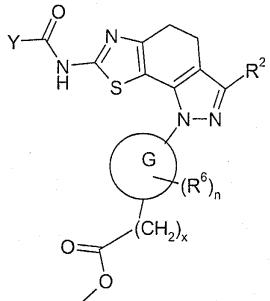
(a) 화학식 VIa의 화합물을 알칼리 금속 수산화물과 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 형성시키고,

(b) 단계(a)로부터 수득된 화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 화학식 Ib의 화합물을 형성시킴을 특징으로 하는, 화학식 Ib의 화합물의 제조방법.

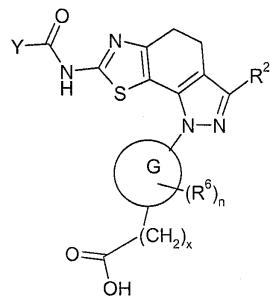
화학식 Ib



화학식 VIIa



화학식 VII



화학식 VIII



상기 화학식에서,

R^2 , R^6 , R^8 , R^9 및 Y 는 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있고;

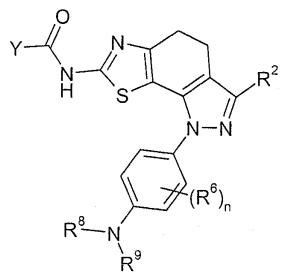
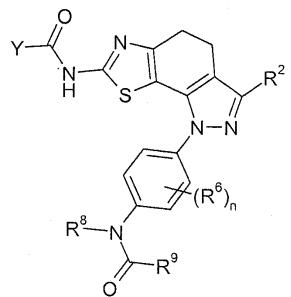
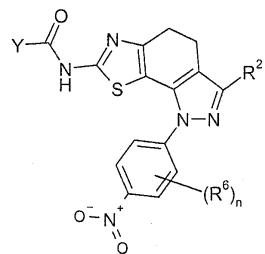
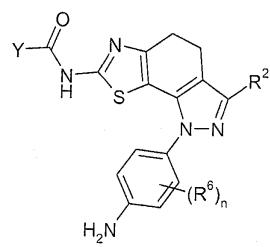
G 는 페닐 또는 사이클로헥실이고;

X 는 0 또는 1이다.

청구항 30

(a) 화학식 VIIb의 화합물을 환원시켜 화학식 IX의 화합물을 형성시키고,

(b) 단계(a)로부터 수득된 화학식 IX의 화합물을 환원성 아민화에 의해 반응시켜 화학식 Ic 또는 Id의 화합물을 형성시킴을 특징으로 하는, 화학식 Ic 또는 Id의 화합물의 제조방법.

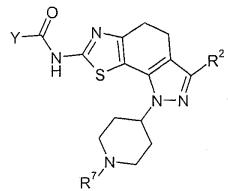
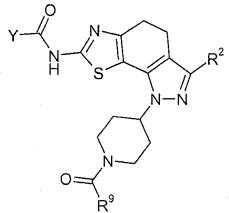
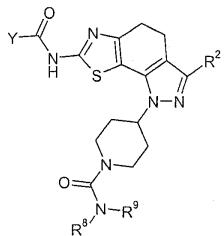
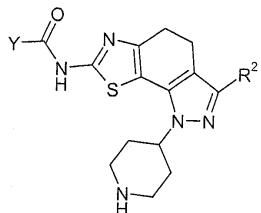
화학식 Ic**화학식 Id****화학식 VIIb****화학식 IX**

상기 화학식에서,

R^2 , R^6 , R^8 , R^9 및 Y 는 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있다.

청구항 31

화학식 VIc의 화합물을 환원성 아민화에 의해 반응시켜 화학식 Ie, If 또는 Ig의 화합물을 형성시킴을 특징으로 하는, 화학식 Ie, If 또는 Ig의 화합물의 제조방법.

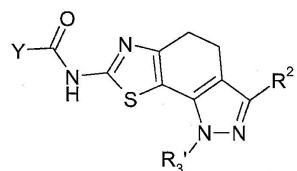
화학식 Ie**화학식 If****화학식 Ig****화학식 VIc**

상기 화학식에서,

R², R⁷, R⁸, R⁹ 및 Y는 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있다.

청구항 32

화학식 VI의 화합물, 임의로 이의 토토머, 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염.

화학식 VI

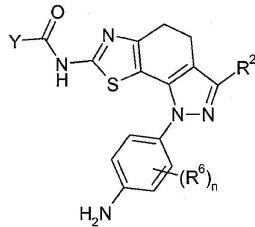
상기 화학식 VI에서,

R^2 , R_3' 및 Y는 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있다.

청구항 33

화학식 IX의 화합물, 임의로 이의 토토머, 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염.

화학식 IX



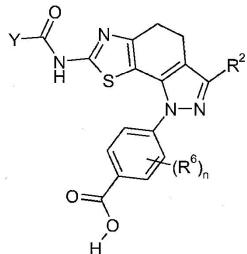
상기 화학식 IX에서,

R^2 , R^6 및 Y는 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있다.

청구항 34

화학식 VII의 화합물, 임의로 이의 토토머, 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염.

화학식 VII



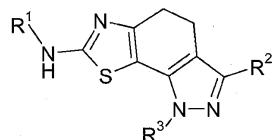
상기 화학식 VII에서,

R^2 , R^6 및 Y는 상기 항에 기재된 의미를 가질 수 있다.

명세서

<1> 본 발명은 신규한 화학식 I의 티아졸릴-디하이드로-인다졸, 이의 토토머, 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 및 수화물, 및 이러한 티아졸릴디하이드로인다졸의 제조방법 및 약제학적 조성물로서의 이의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



<2>

상기 화학식 I에서,

<3>

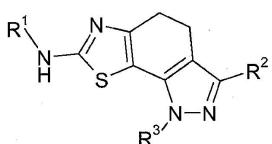
그룹 R^1 , R^2 및 R^3 은 본원 청구의 범위 및 명세서에 기재된 의미를 갖는다.

배경 기술

- <5> 포스파티딜이노시톨-3-키나제(PI3-키나제)는 포스포이노시타이드의 이노시톨 환의 3'-위치로의 포스페이트 그룹의 전달을 촉매하는 지질 키나제의 아형이다.
- <6> 이들은 다수의 세포 과정, 예를 들면, 세포 성장 및 분화 과정, 세포골격 변화의 제어 및 세포내 수송 과정의 조절에 있어서 역할을 한다[참조: Vanhaesebroeck et al., Annu Rev Biochem. 2001; 70: 535-602].
- <7> PI3-키나제는 다수의 종양, 예를 들면, 유방암, 난소암 또는 췌장 암종, 다양한 종류의 종양, 예를 들면, 대장 암종, 유방 암종 또는 폐 암종에서, 특히 자가면역 질환, 예를 들면, 크론병(Crohn's disease) 또는 류마티스성 관절염에서, 또는 심혈관계에서, 예를 들면, 심장 비대의 발생에 있어서 역할을 할 수 있다[참조: Oudit et al., Circulation. 2003 oct 28;108(17):2147-52]. PI3-키나제 조절제는 비교적 부작용이 적은 항암증 치료요법의 가능한 방법을 나타낼 수 있다[참조: Ward and Finan, Curr Opin Pharmacol. 2003 Aug;3(4):426-34].
- <8> 염증성 질환의 치료를 위한 PI3-키나제 억제제는 문헌에 공지되어 있다. 따라서, 국제공개공보 제WO 03/072557호에는 5-페닐티아졸 유도체가 기재되어 있고, 제WO 04/029055호에는 융합된(anellated) 아졸피리미딘이 기재되어 있고, 제WO 04/007491호에는 아졸리디논-비닐 연결된 벤젠 유도체가 기재되어 있다. 또한, 2개의 명세서 국제공개공보 제WO 04/052373호 및 제WO 04/056820호에는 벤즈옥사진 및 벤즈옥사진-3-온 유도체가 기재되어 있다.
- <9> 본 발명의 목적은 PI3-키나제 조절제로서의 약제학적 활성으로 인하여 염증성 또는 알레르기성 질환의 치료를 위해 치료학적으로 사용될 수 있는 신규한 화합물을 제공하는 것이다. 이의 예에는 염증성 및 알레르기성 호흡기병, 염증성 및 알레르기성 피부병, 염증성 안질환, 비점막의 질환, 자가면역 반응과 관련된 염증성 또는 알레르기성 질병, 또는 신장 염증이 포함된다.

발명의 상세한 설명

- <10> 놀랍게도, 상기한 과제는 R¹ 내지 R⁴ 그룹이 이하에 제시된 의미를 갖는 화학식 I의 화합물에 의해 해결된다는 것이 밝혀졌다.
- <11> 특히, 화학식 I의 화합물이 PI3-키나제의 억제제로서, 특히 PI3-키나제 감마의 억제제로서 작용한다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들면, 호흡기병의 치료에 사용될 수 있다.
- <12> 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 토토머, 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.
- <13> 화학식 I



<14>

<15> 상기 화학식 I에서,

<16>

R¹은 수소, CO-CH₃, CO-CH₂-R⁴, CO-CHMe-R⁴, CO-OR⁴, CO-SR⁴, CO-NH₂ 또는 CO-NHR⁴이고;

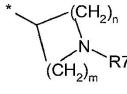
<17>

R²는 그룹 CH₃, F, OCH₃, OH 또는 NH₂ 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₃₋₆-사이클로알킬, C₁₋₄-알킬-C₃₋₆-사이클로알킬, C₂₋₄-알케닐-C₃₋₆-사이클로알킬, C₂₋₄-알카닐-C₃₋₆-사이클로알킬, C₅₋₆-사이클로알케닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₂₋₄-알카닐-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₅₋₆-사이클로알카닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알카닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알카닐- 및 C₂₋₄-알카닐-C₅₋₆-사이클로알카닐로부터 선택된 그룹이고;

<18>

R³은 그룹 R⁵ 및 3개 이하의 그룹 R⁶에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₆-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₆-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₆-알카닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₃₋₁₂-알케닐-C₅-C₁₀-헵

테로아릴, C₃₋₁₂-알키닐-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₃₋₆-사이클로알킬, C₁₋₆-알킬-C₃₋₆-사이클로알킬, C₂₋₄-알케닐-C₃₋₆-사이클로알킬, C₂₋₄-알키닐-C₃₋₆-사이클로알킬, C₅₋₆-사이클로알케닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₂₋₄-알키닐-C₅₋₆-사이클로알케닐, C₅₋₆-사이클로알키닐, C₁₋₆-알킬-C₅₋₆-사이클로알키닐, C₂₋₄-알케닐-C₅₋₆-사이클로알키닐- 및 C₂₋₄-알키닐-C₅₋₆-사이클로알키닐로부터 선택된 그룹, 또는 임의로 치환된



이고, 여기서, n 및 m은 서로 독립적으로 1 또는 2이고;

<19> R⁴는 C₁₋₄-알킬, C₂₋₁₀-알케닐, C₂₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알키닐, C₆-C₁₄-아릴, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₄-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알킬- 및 할로알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;

<20> R⁵는 CONR R^{8,9}, NR COR⁹, NR R^{8,9}, OR⁹ 또는 -C₁₋₄-알킬-CONR R^{8,9}이고;

<21> R⁶은 동일하거나 상이할 수 있고, F, Cl, Br, OH, CN, CF₃, CHF₂, 또는 O-C₁₋₃-알킬, O-C₃₋₄-알케닐, O-C₃₋₄-알키닐, C₁₋₃-알킬, C₂₋₆-알케닐 및 C₂₋₃-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₂₋₄-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₂₋₄-알키닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₁₋₄-알킬, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알케닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₂₋₄-알키닐, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₄-알킬, C₆-C₁₄-아릴-C₂₋₄-알케닐, C₆-C₁₄-아릴-C₂₋₄-알키닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₂₋₄-알케닐- 및 C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₂₋₄-알키닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

<22> R⁷은 수소, COR⁹, CONR R^{8,9}, 또는 그룹 R¹⁴ 및 그룹 R¹³에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알케닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알케닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알키닐, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₀-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₀-알케닐-C₆-C₁₄-아릴-, C₂₋₁₀-알키닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₃₋₁₂-알케닐-C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₂₋₄-알케닐- 및 C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₂₋₄-알키닐로부터 선택된 그룹이고;

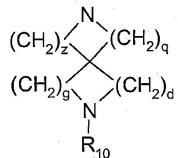
<23> R⁸은 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알키닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₁₋₄-알킬, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알케닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알키닐, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₄-알킬, C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₀-알케닐- 및 C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₀-알키닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알케닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알키닐, C₁₋₄-알킬-0-C₄₋₆-알케닐- 및 C₁₋₄-알킬-0-C₄₋₆-알키닐-로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

<24> R⁹는 수소, 또는 C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₁₂-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₂-알키닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₁₋₄-알킬, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알케닐, C₅₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알키닐, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₄-알킬, C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₂-알케닐, C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₂-알키닐, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알키닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₁₂-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알케닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알키닐, C₃₋₈-사이클로알킬, C₅₋₈-사이클로알케닐, NR¹¹R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬, NR¹¹R¹²-C₅₋₈-사이클로알케닐- 및 NR¹¹R¹²-C₅₋₈-사이클로알키닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 3원 내지 8원 헵테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR¹⁰ 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C₃₋₈-헵테로사이클로알킬-(CH₂)_q 그룹이고, 또는

<25> R⁸과 R⁹는 함께, 0 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성

하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는

<26> NR⁸R⁹는 추가의 N 원자를 임의로 함유하고 R¹⁰, NR¹¹R¹² 및 NR¹¹R¹²C₁₋₄-알킬로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹 또는



<27> 그룹 이고, 여기서, z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

<28> R¹⁰은 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알키닐, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₇-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알키닐, C₃₋₇-사이클로알킬, C₁₋₆-알킬-C₃₋₇-사이클로알킬, C₂₋₄-알케닐-C₃₋₇-사이클로알킬, C₂₋₄-알키닐-C₃₋₇-사이클로알킬, 테트라하이드로파라닐 및 (NR⁴)₂CH-C₁₋₁₀-알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

<29> R¹¹ 및 R¹²는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고, 또는

<30> R¹¹과 R¹²는 헤테로원자에 의해 임의로 치환된 4원 내지 7원 알킬 쇄를 형성하고;

<31> R¹³은 F, Cl, Br, OH, CN, CF₃, CHF₂ 또는 C₁₋₄-알킬-0이고;

<32> R¹⁴는 NR¹¹R¹² 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR¹⁰ 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C₃₋₈-헤테로사이클로알킬-(CH₂)_q 그룹이고, 또는

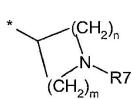
<33> R¹³과 R¹⁴는 O 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성한다.

<34> R¹ 및 R³ 내지 R¹⁴가 상기 명시한 의미를 가질 수 있고;

<35> R²가 그룹 CH₃, F, OCH₃, OH 또는 NH₂ 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 C₃₋₆-사이클로알킬, C₁₋₆-알킬-C₃₋₆-사이클로알킬- 및 C₂₋₄-알케닐-C₃₋₆-사이클로알킬로부터 선택된 그룹인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

<36> 또한, R¹, R² 및 R⁴ 내지 R¹⁴가 상기 명시한 의미를 가질 수 있고,

<37> R³이 그룹 R⁵ 및 3개 이하의 그룹 R⁶에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐 및 C₅₋₆-사이클로알킬로부터 선택된 그



룹, 또는 임의로 치환된 [여기서, n 및 m은 서로 독립적으로 1 또는 2이다]인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

<38> 또한, R¹ 내지 R⁷ 및 R¹⁰ 내지 R¹⁴가 상기 명시한 의미를 가질 수 있고;

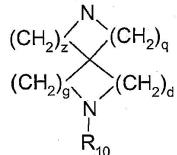
<39> R⁸이 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알키닐 및 C₁₋₄-알킬-O-C₂₋₄-알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

<40> R⁹가 수소, 또는 C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₁₂-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₁₂-알킬, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알키닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헤테로아릴, C₅-C₁₀-헤테로아릴-C₁₋₁₂-알킬, 헤테

테로아릴-C₃₋₁₂-알케닐, 헤테로아릴-C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₈-사이클로알킬, C₅₋₈-사이클로알케닐 및 NR¹⁰R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR¹⁰ 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C₃₋₈-헤테로사이클로알킬-(CH₂)_q 그룹이고, 또는

<41> R⁸과 R⁹가 함께, 0 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는

<42> NR⁸R⁹는 추가의 N 원자를 임의로 함유하고 R¹⁰, NR¹¹R¹² 및 NR¹¹R¹²C₁₋₄-알킬로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환

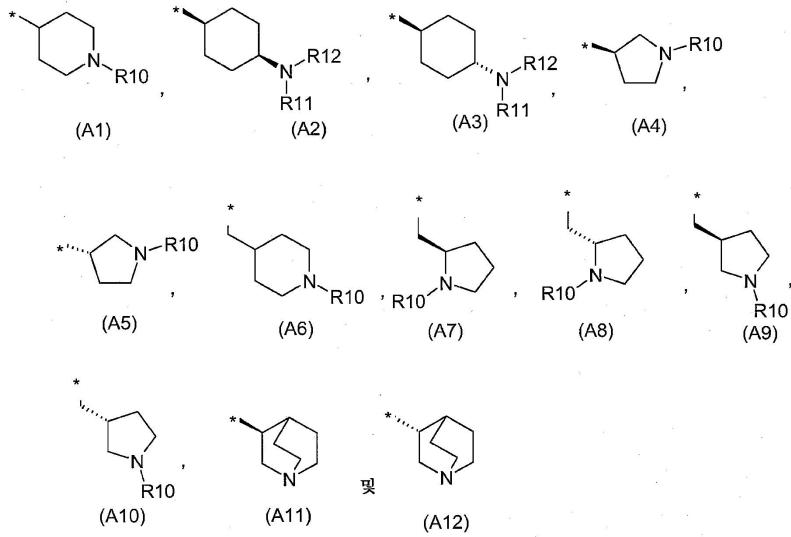


된 5원 내지 6원 헤�테로사이클릭 그룹, 또는 그룹 이고, 여기서 z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3인 화학식 I의 화합물이다.

<43> 또한, R¹ 내지 R⁷ 및 R¹⁰ 내지 R¹⁴가 상기 기재한 의미를 가질 수 있고;

<44> R⁸이 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알카닐 및 C₁₋₄-알킬-O-C₁₋₄-알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹 이고;

<45> R⁹가 수소, 또는 C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₁₂-알킬, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알카닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헤테로아릴, C₅-C₁₀-헤테로아릴-C₁₋₁₂-알킬, C₅-C₁₀-헤�ete로아릴-C₃₋₁₂-알케닐, C₅-C₁₀-헤�ete로아릴-C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₈-사이클로알킬, C₅₋₈-사이클로알케닐 및 NR¹¹R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 화학식 A1 내지 A12

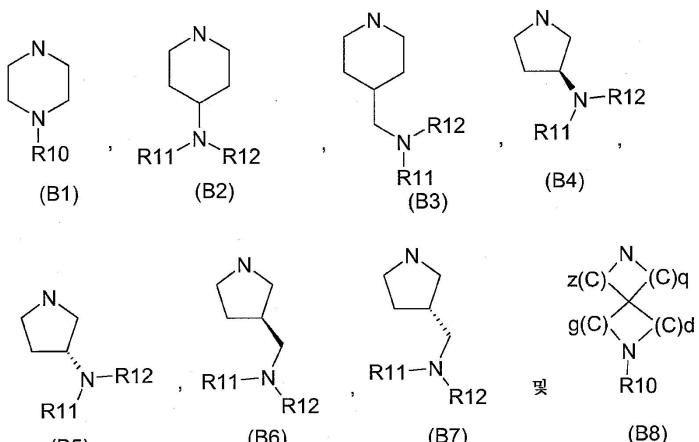


<46>

<47>로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고, 또는

<48> R⁸과 R⁹가 함께 0 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는

<49> NR⁸R⁹가 화학식 B1 내지 B8



<50>

로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고,

여기서, z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

<51>

또한, R¹ 내지 R⁸ 및 R¹⁰ 내지 R¹²가 상기 기재한 의미를 가질 수 있고 R⁷이 COR⁹ 또는 CONR⁸R⁹인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

<52>

또한, R¹ 내지 R⁵ 및 R⁷ 내지 R¹⁴가 상기 기재한 의미를 가질 수 있고 R⁶이 동일하거나 상이할 수 있고, F, Cl, CF₃, 또는 임의로 치환된 그룹 O-C₁₋₃-알킬 또는 C₁₋₃-알킬인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

<53>

또한, R⁴ 내지 R⁶ 및 R¹⁰ 내지 R¹²가 상기 기재한 의미를 가질 수 있고;

<54>

R¹이 CO-CH₃ 또는 CO-CH₂-R⁴이고;

<55>

R²가 그룹 CH₃, F, OCH₃, OH 또는 NH₂ 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 사이클로프로필이고;

<56>

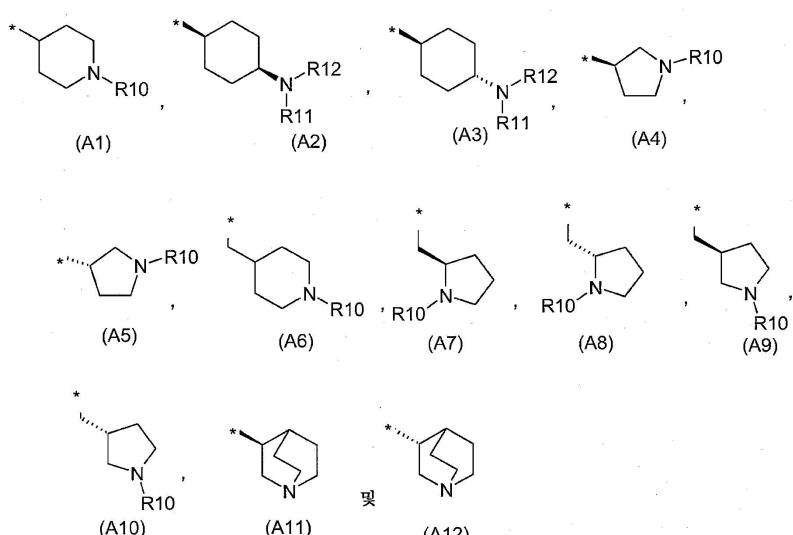
R³이 이고, 여기서, n 및 m이 서로 독립적으로 1 또는 2이고, R⁷이 수소, COR⁹ 또는 CONR⁸R⁹이고;

<57>

R⁸이 수소 또는 C₁₋₁₀-알킬이고;

<58>

R⁹가 수소, 또는 C₃₋₈-사이클로알킬 및 NR¹¹R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹, 또는 화학식 A1 내지 A12

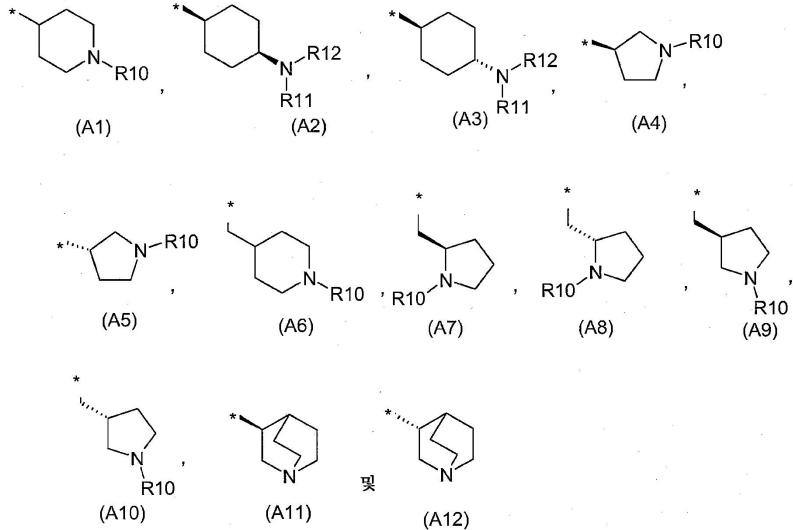


<59>

로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹

이고, 또는

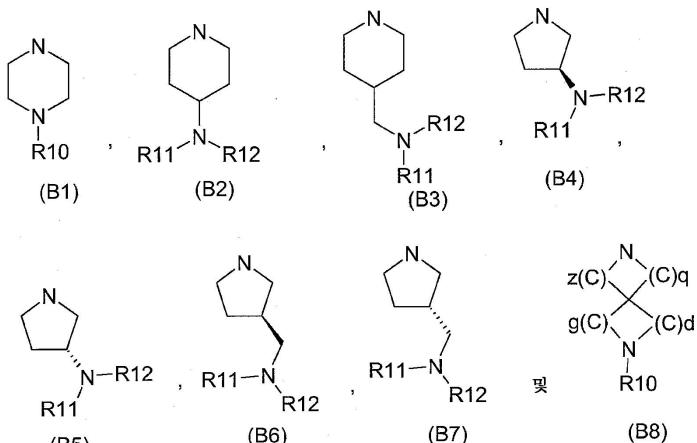
- <60> NR^8R^9 가 추가의 N 원자를 임의로 함유하고 R^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 및 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}\text{C}_{1-4}-$ 알킬로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환된 5원 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- <61> R^4 내지 R^6 및 R^{10} 내지 R^{12} 가 상기 기재한 의미를 가질 수 있고,
- <62> R^1 이 CO-CH_3 또는 $\text{CO-CH}_2\text{-R}^4$ 이고;
- <63> R^2 가 그룹 CH_3 , F, OCH_3 , OH 또는 NH_2 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_{3-6} -사이클로알킬이고;
- <64> R^3 이 R^5 및 3개 이하의 R^6 에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐 및 C_{5-6} -사이클로알킬로부터 선택된 그룹이고;
- <65> R^5 가 NR^8R^9 , CONR^8R^9 , NR^8COR^9 또는 $-\text{C}_{1-4}-$ 알킬- CONR^8R^9 이며;
- <66> R^6 이 동일하거나 상이할 수 있고, F, Cl, Br, CF_3 , 또는 $-\text{O-C}_{1-3}-$ 알킬, C_{1-3} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬 및 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴- C_{1-4} -알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고;
- <67> R^8 이 수소, 또는 임의로 치환된 C_{1-10} -알킬이고;
- <68> R^9 가 수소, 또는 C_{1-12} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-12} -알킬, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, C_{1-12} -알킬- $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -헤테로아릴- C_{1-12} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{5-8} -사이클로알케닐 및 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ - C_{3-8} -사이클로알킬로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹, 또는 화학식 A1 내지 A12



로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹

이고, 또는

- <69> R^8 과 R^9 가 함께 0 원자 또는 S(O)_p 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는 NR^8R^9 는 화학식 B1 내지 B8



<71>

[여기서, z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3이다]로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹이고,

<72>

R^{10} 이 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-10} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬, C_{1-6} -알킬- C_{3-7} -사이클로알킬, 테트라하이드로페라닐 및 $(NR^4)_2CH-C_{1-10}$ -알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

<73>

다른 측면에서, 본 발명은 약제학적 조성물로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<74>

또한, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물이 치료학적 이익을 제공할 수 있는, PI3-키나제의 활성이 병리에 관련되는 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<75>

또한, 본 발명은 기도의 염증성 및 알레르기성 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<76>

또한, 본 발명은 만성 기관지염, 세균 또는 바이러스 감염 또는 진균 또는 연충에 의해 유발된 기관지염, 알레르기성 기관지염, 독성 기관지염, 만성 폐쇄성 기관지염(COPD), 천식(내인성 또는 알레르기성), 소아 천식, 기관지확장증, 알레르기성 폐포염, 알레르기성 또는 비알레르기성 비염, 만성 부비강염, 낭포성 섬유증 또는 점액 점착증, 알파-1-안티트립신 결핍증, 기침, 폐기종, 간질성 폐질환, 폐포염, 과민반응성 기도, 비강 용종, 폐부종, 다양한 원인의 폐렴, 예를 들면, 방사선 유도되거나 흡연에 의해 유발된 폐렴, 또는 감염성 폐렴, 교원질증, 예를 들면, 홍반성 루푸스, 전신성 경피증, 사르코이드증(sarcoidosis) 및 베크병(Boeck's disease)으로부터 선택된 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<77>

또한, 본 발명은 피부의 염증성 및 알레르기성 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<78>

또한, 본 발명은 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증(원형 모발 손실), 다형 삼출성 홍반(스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군), 포진상 피부염, 경피증, 백반증, 담마진(두드러기), 홍반성 루푸스, 모낭성 및 표재성 농피증, 내인성 및 외인성 여드름, 주사성 여드름, 및 기타 염증성 및 알레르기성 또는 증식성 피부병으로부터 선택된 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<79>

또한, 본 발명은 눈 염증 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<80>

또한, 본 발명은 다양한 종류의 결막염, 예를 들면, 진균 또는 세균 감염에 의해 유발된 결막염, 알레르기성 결막염, 과민성 결막염, 약물 유도된 결막염, 각막염 및 포도막염으로부터 선택된 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<81>

또한, 본 발명은 비점막 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<82>

또한, 본 발명은 알레르기성 비염, 알레르기성 부비강염 및 비강 용종으로부터 선택된 질환의 치료용 약제학적

조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<83> 또한, 본 발명은 자가면역 반응과 관련된 염증성 또는 알레르기성 상태의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<84> 또한, 본 발명은 크론병, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 만성 간염, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염 및 류마티스성 척추염으로부터 선택된 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<85> 또한, 본 발명은 신장 염증 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<86> 또한, 본 발명은 사구체신염, 간질성 신염 및 특발성 신증후군으로부터 선택된 질환의 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

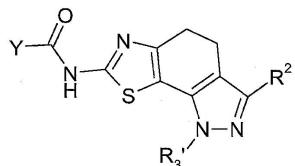
<87> 본 발명에 따라 특히 중요한 것은 화학식 I의 화합물을 함유하는 약제학적 제형이다.

<88> 화학식 I의 화합물을 함유하는 흡입되는 약제학적 제형이 바람직하다.

<89> 또한, 화학식 I의 화합물을 함유하는 경구 투여되는 약제학적 제형이 바람직하다.

<90> 본 발명은 추가로 화학식 VI의 화합물, 임의로 이의 토토며, 라세미체, 에난티오며, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물 형태 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염에 관한 것이다.

화학식 VI



<91>

<92> 상기 화학식 VI에서,

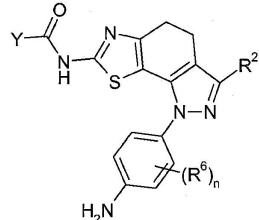
<93> R² 및 Y는 상기 기재한 의미를 가질 수 있고,

<94> R_{3'}은 4-PhCOOMe, 4-PhNO₂, 4-페페리딜, 시스/트랜스-4-알콕시카보닐사이클로헥실 및 4-메톡시카보닐-메틸-페닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

<95>

본 발명은 추가로 화학식 IX의 화합물, 임의로 이의 토토며, 라세미체, 에난티오며, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물 형태 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염에 관한 것이다.

화학식 IX



<96>

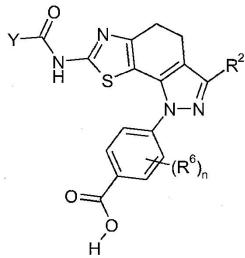
<97> 상기 화학식 IX에서,

<98> R², R⁶ 및 Y는 상기 기재한 의미를 가질 수 있다.

<99>

본 발명은 추가로 화학식 VII의 화합물, 임의로 토토며, 라세미체, 에난티오며, 부분입체이성체 및 이들의 혼합물 형태 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염에 관한 것이다.

화학식 VII



<100>

상기 화학식 VII에서,

R², R⁶ 및 Y는 상기 기재한 의미를 가질 수 있다.

사용된 용어 및 정의

<104>

알킬 그룹 및 다른 그룹의 일부분인 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 10, 특히 바람직하게는 1 내지 4의 측쇄 및 비측쇄 알킬 그룹을 의미하며, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헤팔, 옥틸, 노닐 및 테실을 의미한다. 달리 기재되어 있지 않는 한, 상기한 용어 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헤팔, 옥틸, 노닐 및 테실은 가능한 모든 이성체 형태를 포함한다. 예를 들면, 용어 프로필은 두 개의 이성체 그룹 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고, 용어 부틸은 n-부틸, 이소-부틸, 2급 부틸 및 3급 부틸을 포함하며, 용어 펜틸은 이소펜틸, 네오펜틸 등을 포함한다.

<105>

상기한 알킬 그룹에서, 달리 명시하지 않는 한, 하나 이상의 수소원자는 다른 그룹으로 임의로 치환될 수 있다. 예를 들면, 이들 알킬 그룹은 할로겐 원자인 불소, 염소, 브롬 또는 요오드로 치환될 수 있다. 치환체 불소 및 염소가 바람직하다. 또한, 알킬 그룹의 모든 수소원자는 대체될 수 있다.

<106>

알킬 브릿지는, 달리 기재되어 있지 않는 한, 사용되는 탄소수 4 내지 7의 측쇄 및 비측쇄 이중 결합된 알킬 그룹, 예를 들면, n-부틸렌, 이소-부틸렌, 2급 부틸렌 및 3급 부틸렌, 펜틸렌, 이소-펜틸렌, 네오펜틸렌 등의 브릿지일 수 있다. n-부틸렌 또는 n-펜틸렌 브릿지가 특히 바람직하다. 상기한 알킬 브릿지에서, 1 내지 2개의 탄소원자는 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 혜테로원자로 대체될 수 있다.

<107>

알케닐 그룹(다른 그룹의 일부인 것도 포함)의 예로는 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 특히 바람직하게는 탄소수 2 내지 3의 측쇄 및 비측쇄 알케닐 그룹이 있으며, 단 이들은 하나 이상의 이중 결합을 갖는다. 예로는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 등이 포함된다. 달리 기재되어 있지 않는 한, 상기한 용어 프로페닐, 부테닐 등은 모든 가능한 이성체 형태를 포함한다. 예를 들면, 용어 부틸렌은 n-부테닐, 1-메틸프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,1-디메틸에테닐, 1,2-디메틸에테닐 등을 포함한다.

<108>

상기한 알케닐 그룹에서, 달리 기재되어 있지 않는 한, 하나 이상의 수소원자는 다른 그룹으로 임의로 대체될 수 있다. 예를 들면, 이들 알케닐 그룹은 할로겐 원자인 불소, 염소, 브롬 또는 요오드로 치환될 수 있다. 치환체 불소 및 염소가 바람직하다. 임의로, 알케닐 그룹의 모든 수소원자는 대체될 수 있다.

<109>

알키닐 그룹(다른 그룹의 일부인 것도 포함)의 예로는 탄소수 2 내지 10의 측쇄 및 비측쇄 알키닐 그룹이 포함되며, 단 이들은 하나 이상의 삼중 결합을 갖고, 예를 들면, 에티닐, 프로파르길, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등, 바람직하게는 에티닐 또는 프로파닐이다. 탄소수 2 내지 4의 알키닐 그룹이 바람직하다. 이들의 예에는 에티닐, 프로파닐, 부티닐, 펜티닐 또는 헥시닐이 포함된다. 달리 기재되어 있지 않는 한, 프로파닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐의 정의는 해당 그룹의 모든 가능한 이성체 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들면, 프로파닐은 1-프로파닐 및 2-프로파닐을 포함하고, 부티닐은 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-1-프로파닐, 1-메틸-2-프로파닐 등을 포함한다.

<110>

상기한 알키닐 그룹에서, 달리 기재되어 있지 않는 한, 하나 이상의 수소원자는 다른 그룹으로 임의로 치환될 수 있다. 예를 들면, 이들 알킬 그룹은 할로겐 원자인 불소, 염소, 브롬 또는 요오드로 치환될 수 있다. 치환체 불소 및 염소가 바람직하다. 임의로, 알키닐 그룹의 모든 수소원자는 대체될 수 있다.

<111>

사이클로알킬 그룹(다른 그룹의 일부인 것도 포함)은 탄소수 3 내지 8의 포화 사이클로알킬 그룹, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸, 바람직하게는

사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 의미하며, 상기한 사이클로알킬 그룹은 각각 임의로 하나 이상의 치환체를 가질 수 있거나, 벤젠 환에 융합될 수 있다. 또한, 사이클로알킬 그룹은, 모노사이클릭 그룹 이외에, 바이사이클릭 환 시스템, 브릿지된 환 시스템 또는 스피로사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있다.

<112> 사이클로알케닐(다른 그룹의 일부인 것도 포함)은 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 탄소수 5 내지 8, 바람직하게는 탄소수 5 또는 6의 사이클릭 알킬 그룹을 의미한다. 이들의 예로는 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타디에닐, 사이클로옥테닐 또는 사이클로옥타디에닐이 포함된다. 또한, 사이클로알케닐 그룹은, 모노사이클릭 환 시스템 이외에, 바이사이클릭 환 시스템, 브릿지된 환 시스템 또는 스피로사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있다.

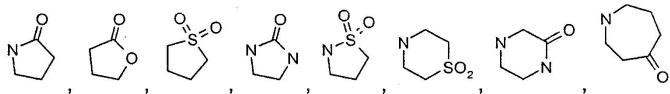
<113> 사이클로알키닐(다른 그룹의 일부인 것도 포함)은 1개 또는 2개의 삼중 결합을 함유하는 탄소수 5 내지 8, 바람직하게는 탄소수 5 또는 6의 사이클릭 알킬 그룹을 의미한다. 이들의 예로는 사이클로펜티닐, 사이클로펜타디이닐, 사이클로헥시닐, 사이클로헥사디이닐, 사이클로헵티닐, 사이클로헵타디이닐, 사이클로옥티닐 또는 사이클로옥타디이닐이 포함된다. 또한, 사이클로알키닐 그룹, 모노사이클릭 환 시스템 이외에, 바이사이클릭 환 시스템, 브릿지된 환 시스템 또는 스피로사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있다.

<114> 할로알킬(다른 그룹의 일부인 것도 포함)은 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소 또는 브롬, 바람직하게는 불소 및 염소로부터 선택된 할로겐 원자로 대체된, 탄소수 1 내지 6의 측쇄 및 비측쇄 알킬 그룹을 의미한다. 용어 "C₁₋₄-할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 상기 언급한 바와 같이 대체된, 탄소수 1 내지 4의 상응하게 측쇄 및 비측쇄 분지된 알킬 그룹을 의미한다. C₁₋₄-할로알킬이 바람직하다. 이들의 예로는 CH₂F, CHF₂, CF₃가 포함된다.

<115> 당해 용어는, 달리 기재하지 않는 한, 예를 들면, 하나 이상의 치환체를 가질 수 있는, 탄소수 6 내지 14, 바람직하게는 6 내지 10의 방향족 환 시스템, 예를 들면, 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐이다.

<116> 헤테로사이클로알킬 그룹은, 정의에서 달리 기재되어 있지 않는 한, 4개 이하의 C 원자가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환될 수 있는, 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 불포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클, 예를 들면, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸라논, γ-부티로락톤, α-피란, γ-피란, 디옥솔란, 테트라하이드로피란, 디옥산, 디하이드로티오펜, 티올란, 디티올란, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 테트라졸, 피페리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 트리아진, 테트라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 디아제판, 옥사진, 테트라하이드로옥사지닐, 이소티아졸, 피라졸리딘, 바람직하게는 피라졸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 테트라하이드로-옥사지닐을 의미하며, 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다. 환은 탄소원자를 통해, 또는 이용 가능하다면 질소원자를 통해 분자에 결합될 수 있다.

<117> 달리 기재되어 있지 않는 한, 헤테로사이클릭 환에는 케토 그룹이 제공될 수 있다. 이들의 예에는



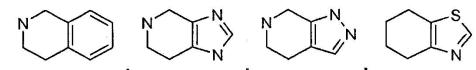
<118>

이 포함된다.

<120>

5원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로환의 예에는 피롤리진, 인돌, 인돌리진, 이소인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤즈이미다졸, 벤조푸란, 벤조피란, 벤조티아졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 피리도피리미딘, 프테리딘, 피리미도피리미딘,

<121>



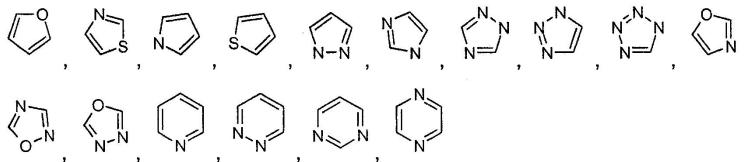
이 포함된다.

<123>

헤테로아릴의 예에는 3개 이하의 탄소원자가 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 대체될 수 있고, 이들이 방향족 시스템이 형성되도록 다수의 컨쥬게이트된 이중결합을 함유할 수 있는, 5원 내지 10원 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 환이 포함된다. 상기한 헤�테로사이클은 각각 벤젠 환, 바람직하게는 벤즈이미다졸에 융합될 수도 있다. 헤�테로아릴 환은, 달리 기재되어 있지 않는 한, 예를 들면, 하나 이상의 치

환체를 가질 수 있다.

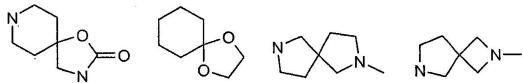
<124> 환은 탄소원자를 통해 또는 존재하는 경우 질소원자를 통해 분자에 결합될 수 있다. 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 방향족 그룹의 예는 다음과 같다:



<125>

<126> 5원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환의 예로는 피롤리진, 인돌, 인돌리진, 이소인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤즈이미다졸, 벤조푸란, 벤조피란, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 피리도피리미딘, 프테리딘, 피리미도피리미딘이 포함된다.

<127> 용어 헤테로사이클릭 스피로 환("스피로")은 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 임의로 함유할 수 있는 5원 내지 10원 스피로사이클릭 환을 의미하고, 환은 탄소원자를 통해 또는 존재하는 경우 질소원자를 통해 분자에 결합될 수 있다. 달리 기재되어 있지 않은 한, 스피로사이클릭 환에는 케토 그룹이 제공될 수 있다. 예로는



<128>

<129> 이 포함된다.

<130> 용어 "임의로 치환된"은 본 발명의 범위 내에서 저분자 그룹에 의해 임의로 치환된 상기한 그룹을 의미한다. 화학적으로 의미있는 것으로 고려되는 저분자 그룹의 예로는 1개 내지 200개의 원자로 이루어진 그룹이 있다. 바람직하게는, 이러한 그룹은 화합물의 약리학적 효능에 불리한 효과를 미치지 않는다.

<131> 예를 들면, 이러한 그룹은 다음을 포함할 수 있다:

<132> · 헤테로원자로 임의로 차단되고 환, 헤테로원자 또는 다른 통상의 관능성 그룹에 의해 임의로 치환된, 직쇄 또는 측쇄 탄소 쇄.

<133> · 관능성 그룹에 의해 치환될 수 있는 탄소원자 및 임의로 헤테로원자로 이루어진 방향족 또는 비방향족 환 시스템.

<134> · 하나 이상의 탄소 쇄에 의해 연결되고 헤테로원자에 의해 임의로 차단되며 헤테로원자 또는 다른 통상의 관능성 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있는, 탄소원자 및 임의로 헤테로원자로 이루어진 다수의 방향족 또는 비방향족 환 시스템.

<135> 용어 할로겐은 일반적으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

<136> 본 발명에 따른 화합물은 개별적인 광학이성체, 개별적인 에난티오머의 혼합물, 부분임체이성체 또는 라세미체 형태, 토토머 형태 뿐만 아니라 유리 염기, 또는 약리학적으로 허용되는 산과의 상응하는 산 부가염, 예를 들면, 할로겐화수소산, 예를 들면, 염산 또는 브롬화수소산, 또는 유기 산, 예를 들면, 옥살산, 푸마르산, 디글리콜산 또는 메탄설폰산과의 산 부가염 형태로 존재할 수 있다.

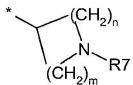
<137> 한쪽이 열린 하이픈 "-"이 치환체의 구조식에서 사용되는 경우, 이러한 하이픈은 문자의 나머지 부분에 대한 연결점으로서 이해될 것이다. 치환체는 상응하는 그룹 R^2 , R^6 등을 대체한다. 한쪽이 열린 하이픈이 치환체의 구조식에서 사용되지 않는 경우, 문자의 나머지 부분에 대한 연결점은 구조식 자체에 없는 것이다.

<138> 치환체 R^1 은 수소, CO-CH_3 , $\text{CO-CH}_2-\text{R}^4$, CO-CHMe-R^4 , CO-OR^4 , CO-SR^4 , CO-NH_2 및 CO-NHR^4 . 바람직하게는 CO-CH_3 및 $\text{CO-CH}_2-\text{R}^4$ 로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다. 특히 바람직하게는 치환체 R^1 은 CO-CH_3 을 나타낸다.

<139> 치환체 R^2 는 그룹 CH_3 , F , OCH_3 , OH 또는 NH_2 중 1개 또는 2개에 의해 임의로 치환될 수 있는,

C_{3-6} -사이클로알킬, C_{1-4} -알킬- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{2-4} -알케닐- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{2-4} -알키닐- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{3-6} -사이클로알케닐, C_{1-6} -알킬- C_{3-6} -사이클로알케닐, C_{2-4} -알케닐- C_{5-6} -사이클로알케닐, C_{2-4} -알키닐- C_{5-6} -사이클로알케닐, C_{5-6} -사이클로알키닐, C_{1-6} -알킬- C_{5-6} -사이클로알키닐, C_{2-4} -알케닐- C_{5-6} -사이클로알키닐 및 C_{2-4} -알키닐- C_{5-6} -사이클로알키닐-; 바람직하게는 C_{3-6} -사이클로알킬, C_{1-6} -알킬- C_{3-6} -사이클로알킬- 및 C_{2-4} -알케닐- C_{3-6} -사이클로알킬-; 특히 바람직하게는 C_{3-6} -사이클로알킬, 특히 바람직하게는 사이클로프로필로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다.

<140> 치환체 R^3 은 그룹 R^5 및 3개 이하의 그룹 R^6 에 의해 임의로 치환될 수 있는, C_6-C_{14} -아릴, C_{1-6} -알킬- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-6} -알케닐- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-6} -알키닐- C_6-C_{14} -아릴, C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_{1-12} -알킬- C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_{3-12} -알케닐- C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_{3-12} -알키닐- C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_{3-6} -사이클로알킬, C_{1-6} -알킬- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{2-4} -알케닐- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{2-4} -알키닐- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{5-6} -사이클로알케닐, C_{1-6} -알킬- C_{5-6} -사이클로알케닐, C_{2-4} -알케닐- C_{5-6} -사이클로알케닐, C_{2-4} -알키닐- C_{5-6} -사이클로알케닐, C_{5-6} -사이클로알키닐, C_{1-6} -알킬- C_{5-6} -사이클로알키닐, C_{2-4} -알케닐- C_{5-6} -사이클로알키닐- 및 C_{2-4} -알키닐- C_{5-6} -사이클로알키닐, 바람직하게는 C_6-C_{14} -아릴 및 C_{3-6} -사이클로알킬, 바람직하게는 폐닐 및 C_{5-6} -사이클로알킬, 특히 바람직하게는 폐닐로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다.



<141> R^3 은 바람직하게는 임의로 치환된 [여기서, n 및 m은 서로 독립적으로 1 또는 2이다]이다.

<142> 치환체 R^4 는 C_{1-4} -알킬, C_{2-10} -알케닐, C_{2-10} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-10} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-10} -알키닐, C_6-C_{14} -아릴, C_6-C_{14} -아릴- C_{1-4} -알킬, C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_5-C_{10} -헵테로아릴- C_{1-4} -알킬- 및 할로알킬, 바람직하게는 C_{1-3} -알킬, C_6-C_{14} -아릴- C_{1-4} -알킬- 및 할로알킬, 특히 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, c-프로필, 폐닐, $-CH_2-c$ 프로필, $-CH_2-$ 폐닐 및 CF_3 로부터 선택된 임의로 치환된 그룹을 나타낼 수 있다.

<143> 치환체 R^5 는 $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , NR^8R^9 , OR^9 및 $-C_{1-4}$ -알킬- $CONR^8R^9$, 바람직하게는 $CONR^8R^9$, NR^8COR^9 , NR^8R^9 , OR^9 및 $-CH_2-CONR^8R^9$ 로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다.

<144> 치환체 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있고, F, Cl, Br, OH, CN, CF_3 , CHF_2 또는 $O-C_{1-3}$ -알킬, $O-C_{3-4}$ -알케닐, $O-C_{3-4}$ -알키닐, C_{1-3} -알킬, C_{2-6} -알케닐 및 C_{2-3} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{2-4} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{2-4} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{3-10} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{2-4} -알키닐, C_6-C_{14} -아릴- C_{1-4} -알킬, C_6-C_{14} -아릴- C_{2-4} -알케닐, C_6-C_{14} -아릴- C_{2-4} -알키닐, C_5-C_{10} -헵테로아릴- C_{1-4} -알킬, C_5-C_{10} -헵테로아릴- C_{2-4} -알케닐- 및 C_5-C_{10} -헵테로아릴- C_{2-4} -알키닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 바람직하게는 F, Cl, Br, C_{1-3} -알킬, OH, CN, $-O-C_{1-3}$ -알킬, C_{2-3} -알케닐, C_{2-3} -알키닐, CF_3 및 CHF_2 , 특히 바람직하게는 F, Cl, Br 및 CF_3 또는 $O-C_{1-3}$ -알킬, C_{1-3} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬- 및 C_6-C_{14} -아릴- C_{1-4} -알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 특히 바람직하게는 F, Cl, CF_3 , 또는 임의로 치환된 그룹 $O-C_{1-3}$ -알킬 또는 C_{1-3} -알킬로부터 선택된 그룹일 수 있다.

<145> 치환체 R^7 은 수소, COR^9 및 $CONR^8R^9$ 로부터 선택된 그룹, 또는 그룹 R^{14} 및 그룹 R^{13} 에 의해 임의로 치환될 수 있는 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -알케닐, C_{3-10} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-10} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알킬- C_{3-10} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{3-10} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알케닐- C_{3-10} -알키닐, C_6-C_{14} -아릴, C_{1-10} -알킬- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-10} -알케닐- C_6-C_{14} -아릴, C_{2-10} -알키닐- C_6-C_{14} -아릴, C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_{1-12} -알킬- C_5-C_{10} -헵테로아릴, C_{3-12} -알케닐- C_5-C_{10} -헵테로아릴- 및 C_{3-12} -알키닐- C_5-C_{10} -헵테로아릴로부터 선택된 그

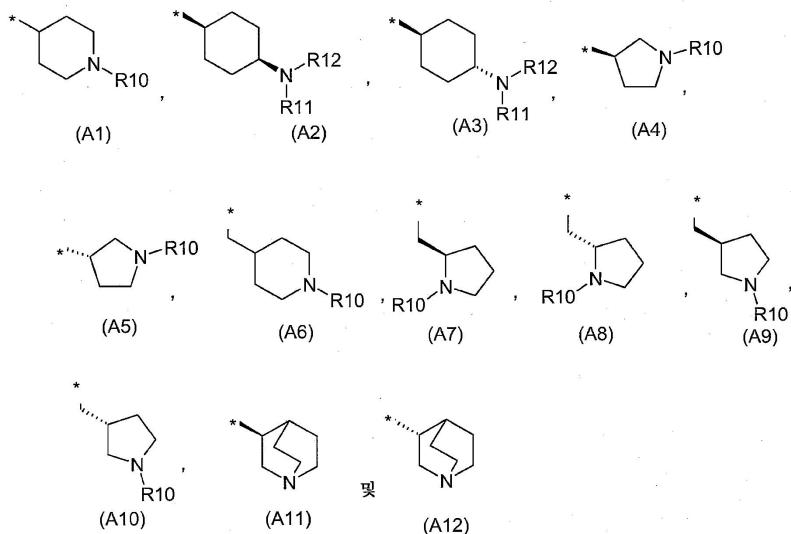
룹으로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다. 바람직하게는 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, COR⁹ 또는 CONR^{8,9}, 특히 바람직하게는 COR⁹ 또는 CONR^{8,9}를 나타낼 수 있다.

<146> 치환체 R⁸은 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알카닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₀-알카닐, C₃₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알카닐, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₄-알킬, C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₀-알케닐- 및 C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₀-알카닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알카닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₄-알카닐, C₁₋₄-알킬-0-C₂₋₄-알킬, C₁₋₄-알킬-0-C₄₋₆-알케닐- 및 C₁₋₄-알킬-0-C₄₋₆-알카닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹을 나타낼 수 있다. 바람직하게는 R⁸은 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₃₋₁₀-알카닐 및 C₁₋₄-알킬-0-C₂₋₄-알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 특히 바람직하게는 수소 또는 C₁₋₁₀-알킬을 나타낼 수 있다.

<147> 치환체 R⁹는 수소, 또는 C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₆-사이클로알케닐-C₃₋₁₀-알카닐, C₆-C₁₄-아릴-C₁₋₁₂-알킬, C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₂-알케닐, C₆-C₁₄-아릴-C₃₋₁₂-알카닐, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알카닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₁₂-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알케닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₈-사이클로알킬, C₃₋₈-사이클로알케닐, NR¹¹R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬, NR¹¹R¹²-C₄₋₈-사이클로알케닐- 및 NR¹¹R¹²-C₅₋₈-사이클로알카닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 3월 내지 8월 헵테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR¹⁰ 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C₃₋₈-헵테로사이클로알킬-(CH₂)_q 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다.

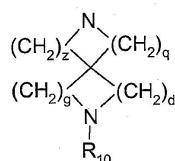
<148> 바람직하게는 R⁹는 수소, 또는 C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₁₂-알킬, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알카닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₁₂-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알케닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₈-사이클로알킬, C₃₋₈-사이클로알케닐 및 NR¹¹R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 3월 내지 8월 헵테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR¹⁰ 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C₃₋₈-헵테로사이클로알킬-(CH₂)_q 그룹을 나타낼 수 있다.

<149> 특히 바람직하게는 R⁹는 수소, 또는 C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₁₂-알킬, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알카닐-C₆-C₁₄-아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₁₋₁₂-알킬, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알케닐, C₅-C₁₀-헵테로아릴-C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₈-사이클로알킬, C₃₋₈-사이클로알케닐 및 NR¹¹R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬, 특히 바람직하게는 C₁₋₁₂-알킬, C₃₋₁₂-알케닐, C₃₋₁₂-알카닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₁₂-알킬, C₆-C₁₄-아릴, C₁₋₁₂-알킬-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알케닐-C₆-C₁₄-아릴, C₂₋₁₂-알카닐-C₆-C₁₄-아릴, C₃₋₈-사이클로알킬, C₃₋₈-사이클로알케닐 및 NR¹¹R¹²-C₃₋₈-사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹, 또는 화학식 A1 내지 A12



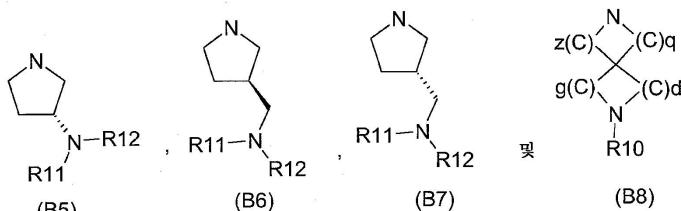
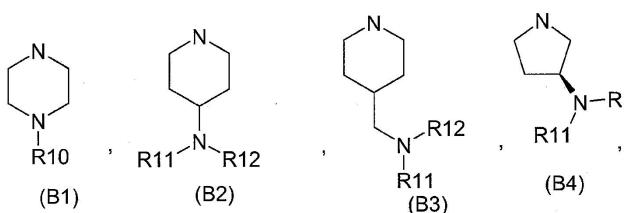
<150> 을 나타낼 수 있다.

로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹

<151> 치환체 R^8 과 R^9 는 함께, 0 원자 또는 $S(O)_p$ 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는<152> NR^8R^9 는 추가의 N 원자를 임의로 함유하고 R^{10} , $NR^{11}R^{12}$ 및 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$ -알킬로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환

된 5원 내지 6원 헤테로사이클릭 그룹, 또는 그룹 2 또는 3이다.

이고, z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1,

<153> 바람직하게는, R^8 과 R^9 는 함께, 0 원자 또는 $S(O)_p$ 그룹을 임의로 함유하는 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지를 형성하고, 여기서 p 및 q는 서로 독립적으로 0, 1 또는 2이고, 또는 NR^8R^9 는 화학식 B1 내지 B8

<154> 내고, 여기서 z, q, g 및 d는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3이다.로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹을 나타

<155> 치환체 R^{10} 은 수소, 또는 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -알케닐, C_{3-10} -알키닐, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{1-10} -알킬, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{3-10} -알케닐, C_{3-7} -사이클로알킬- C_{3-10} -알키닐, C_{3-7} -사이클로알킬, C_{1-6} -알킬- C_{3-7} -사이클로알킬, C_{2-4} -알케닐- C_{3-7} -사이클로알킬, C_{2-4} -알키닐- C_{3-7} -사이클로알킬, 테트라하이드로페라닐 및 $(NR^4)_2CH-C_{1-10}$ -알킬로부터 선택된 임의로

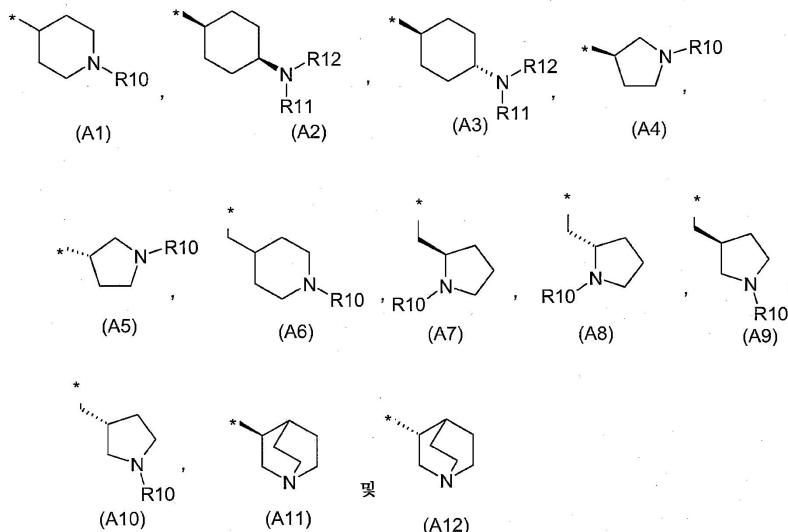
치환된 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다. 바람직하게는 R¹⁰은 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬-C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₇-사이클로알킬, C₁₋₆-알킬-C₃₋₇-사이클로알킬, 테트라하이드로파라닐 및 (NR)₂CH-C₁₋₁₀-알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다.

<156> 치환체 R¹¹ 및 R¹²는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 또는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐 및 C₃₋₁₀-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬- 및 C₃₋₆-사이클로알킬, 바람직하게는 C₁₋₁₀-알킬, C₃₋₁₀-알케닐, C₅₋₆-사이클로알킬-C₁₋₄-알킬- 및 C₅₋₆-사이클로알킬로부터 선택된 임의로 치환된 그룹을 나타낼 수 있고, 또는

<157> R¹¹과 R¹²는 함께, 헤테로원자를 임의로 함유하는 4원 내지 7원, 바람직하게는 5원 내지 6원 알킬 쇄를 형성한다.

<158> 치환체 R¹³은 F, Cl, Br, OH, CN, CF₃, CHF₂ 또는 C₁₋₄-알킬-O-을 나타낼 수 있다.

<159> 치환체 R¹⁴는 NR¹¹R¹², 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클릭 그룹 내에 하나 이상의 NR¹⁰ 그룹을 함유하는 임의로 치환된 C₃₋₈-헤테로사이클로알킬-(CH₂)_q 그룹, 바람직하게는 화학식 A1 내지 A12



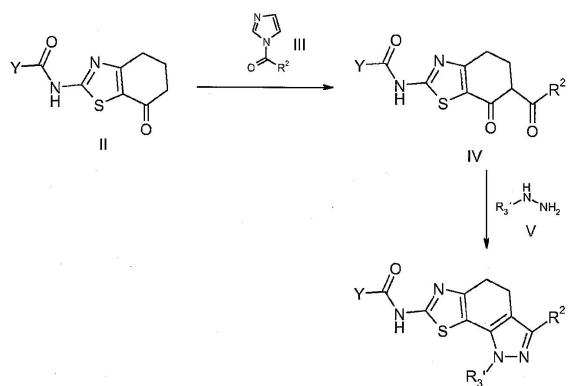
<160>로부터 선택되는 임의로 치환된 그룹을 나타낼 수 있다.

<161> 치환체 R¹³과 R¹⁴는 함께, 포화 또는 불포화 4원 내지 7원 알킬 브릿지, 바람직하게는 0 원자 또는 S(O)_p 그룹[여기서, p는 0, 1 또는 2, 바람직하게는 0 또는 2이다]를 임의로 함유하는 5원 내지 6원 알킬 브릿지를 형성할 수 있다.

제조 방법

<163> 화학식 I의 화합물은 하기의 합성 반응식(반응식 1 내지 4)에 따라 제조할 수 있으며, 여기서, 화학식 I의 치환체는 앞에서 제시한 의미를 갖는다. 이러한 방법은 본 발명을 이러한 내용으로 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하기 위함이다.

반응식 1



<164>

<165>

그룹 R^2 는 상기 제시한 의미를 가질 수 있다.

<166>

R_3' 는 4-PhCOOMe, 4-PhNO₂, 4-페리딜, 시스/트랜스-4-알콕시카보닐사이클로헥실 및 4-메톡시카보닐-메틸-페닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹을 나타낼 수 있다.

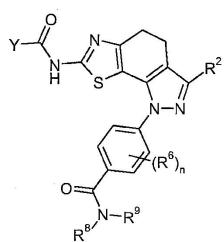
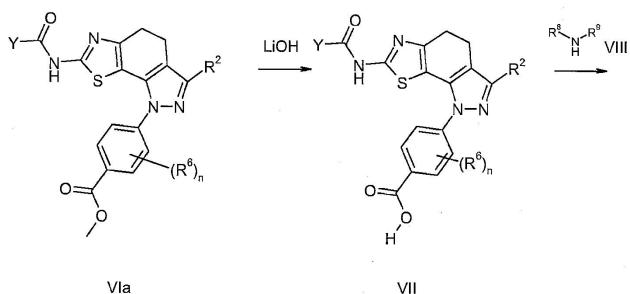
<167>

Y 는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬 또는 $-\text{S-C}_1\text{-C}_4$ -알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸을 나타낼 수 있다.

<168>

반응식 1에 따라서, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물과 반응시키고 폐환시켜 화학식 VI 또는 Ia의 화합물을 형성시킨다.

반응식 2a



lb

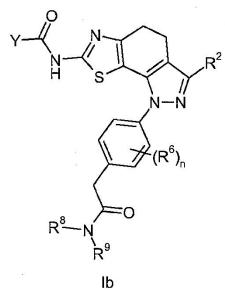
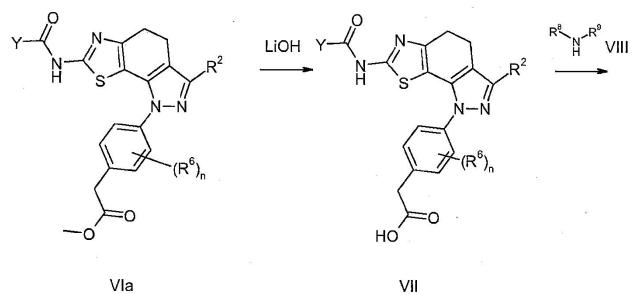
<169>

그를 R^2 , R^6 , R^8 및 R^9 는 살기 기재되어 의미를 가질 수 있다.

171

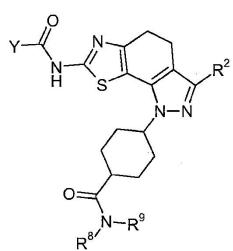
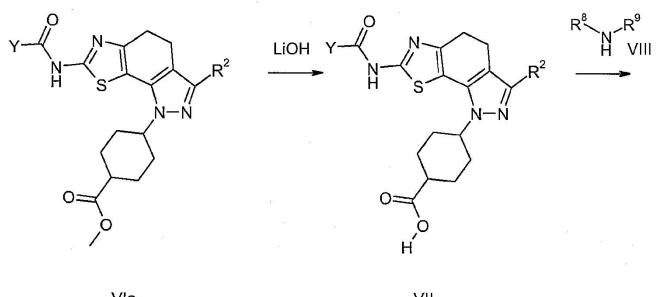
반응식 2a에 따라서, 화학식 VIIa의 화합물을 알칼리 금속 수산화물, 바람직하게는 LiOH와 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 화학식 Ib의 화합물을 수득한다.

반응식 2b



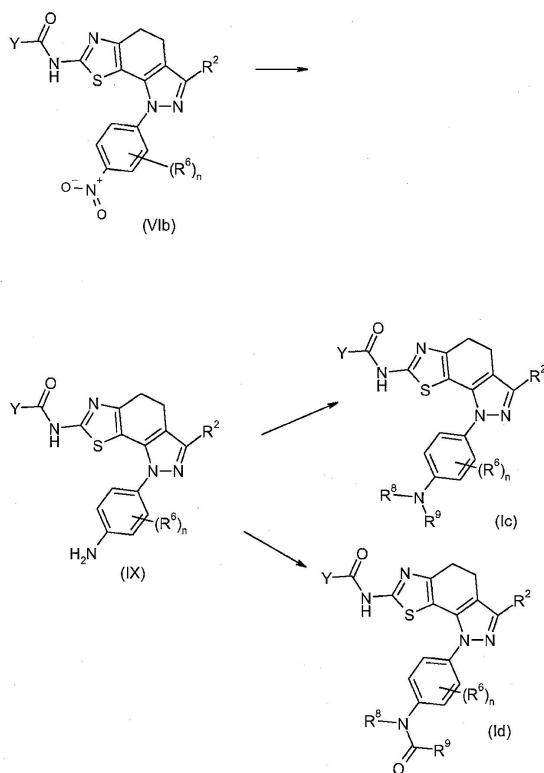
<172>

반응식 2c



<173>

반응식 3



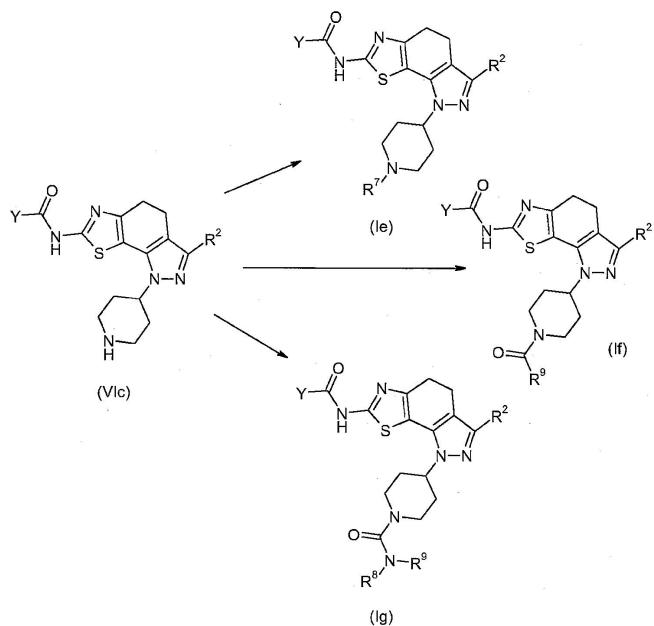
<174>

<175> 그룹 R^2 , R^6 , R^8 및 R^9 는 상기 기재된 의미를 가질 수 있다.

<176>

반응식 3에 따라서, 화학식 VIIb의 화합물을 H_2/PdC 를 이용하여 니트로 그룹에서 환원시켜 화학식 IX의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물과 반응시켜 화학식 IC 또는 Id의 화합물을 수득한다.

반응식 4



<177>

<178> 그룹 R², R⁶, R⁸ 및 R⁹는 상기 기재된 의미를 가질 수 있다.

<179> 반응식 4에 따라서, 화학식 VIc의 화합물을 반응시켜 화학식 Ie, If 또는 Ig의 화합물을 수득한다.

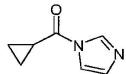
<180> 화학식 I의 신규 화합물은 다음 실시예와 유사하게 제조할 수 있다. 하기 기술하는 실시예는 본 발명을 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하는 것으로 의도된다.

<181> 시약의 합성

<182> 1) 화학식 III의 화합물

<183> 1.1) 이미다졸-1-일-사이클로프로필-메타논 (III.1)

<184> 화학식 III.1

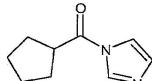


<185>

<186> 75 g (0.46 mol) CDI 및 30.0 g (0.35 mol) 사이클로프로판카복실산을 RT에서 20시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 200 mL 식염 용액으로 2회 세척하고, 유기 상을 건조시키고, 용매를 진공하에 제거한다. 수율: 45.5 g (96%).

<187> 1.2) 사이클로펜틸-이미다졸-1-일-메타논 (III.2)

<188> 화학식 III.2



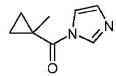
<189>

<190> 17.70 g (155.07 mmol) 사이클로펜탄카복실산을 350 mL 디클로로메탄에 넣고, 30.00 g (181.00 mmol) CDI를 회분식으로 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시키고 소량의 얼음을 부가한다. 혼합물을 0.1시간 동안 교반한 다음, 반포화 염화나트륨 용액으로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 수율: 25.00 g (98%).

<191> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<192> 1.3) 이미다졸-1-일-(1-메틸-사이클로프로필)-메타논 (III.3)

<193> 화학식 III.3

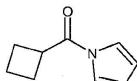


<194>

<195> 10.50 g (0.105 mol) 1-메틸사이클로프로판카복실산 및 22.00 g (0.136 mol) CDI를 사용한다. 수율: 16.10 g (94%)

<196> 1.4) 사이클로부틸-이미다졸-1-일-메타논 (III.4)

<197> 화학식 III.4



<198>

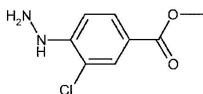
<199> 20.00 g (200 mmol) 사이클로부탄카복실산 및 37.00 g (224 mmol) CDI를 사용한다. 수율: 29.10 g (97%)

<200> 2) 화학식 V의 화합물

<201> 2.1) 메틸 3-클로로-4-히드라지노-벤조에이트 (V.1)

<202>

화학식 V.1



<203>

<204>

31.99 g (0.172 mol) 메틸-4-아미노-3-클로로벤조에이트를 160 mL 진한 염산에 혼탁시키고 -10°C로 냉각시킨다. 11.98 g (0.174 mol) 질산나트륨과 160 mL 물의 용액을 -5°C에서 적가한다. 140 mL 염산 중의 170.98 g (0.759 mol) 염화주석(II)을 수득된 용액에 적가한다. 점성 침전물이 형성된다. 반응 혼합물을 밤새 동결시킨다. 해동 후, 혼탁액을 10 mol 수산화나트륨 용액을 사용하여 염기성이 되게 한다. 디클로로메탄을 부가한 후, 생성물을 용해시키고 유기 상을 분리해낸다. 유기 상을 물로 세척하고 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다. 수율: 18.3 g (53%).

<205>

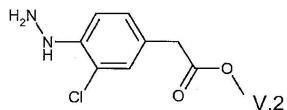
다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<206>

2.2) 메틸 (3-클로로-4-히드라지노-페닐)-아세테이트 (V.2)

<207>

화학식 V.2



<208>

<209>

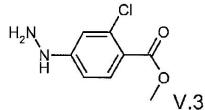
5.00 g (25 mmol) 메틸 (4-아미노-3-클로로-페닐)-아세테이트, 80 mL 진한 염산, 1.90 g (28 mmol) 질산나트륨 및 30 mL 염산 중의 22.60 g (100 mmol) 염화주석(II)-이수화물을 사용한다. 수율: 2.33 g (43%).

<210>

2.3) 메틸 2-클로로-4-히드라지노-벤조에이트 (V.3)

<211>

화학식 V.3



<212>

<213>

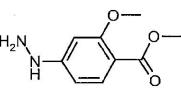
49.08 g (0.221 mol) 4-아미노-2-클로로-메틸 벤조에이트 하이드로클로라이드, 250 mL 진한 염산, 18.23 g (0.264 mol) 질산나트륨 및 250 mL 진한 염산 중의 199.12 g (0.883 mol) 염화주석(II)-이수화물을 사용한다. 이소프로판올로부터 결정화 후의 수율: 24.7 g (56%).

<214>

2.4) 메틸 4-히드라지노-2-메톡시-벤조에이트 (V.4)

<215>

화학식 V.4



<216>

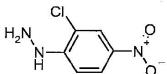
<217>

25.00 g (0.138 mol) 메틸-4-아미노-2-메톡시벤조에이트를 124 mL 진한 염산에 혼탁시키고 2°C로 냉각시킨다. 124 mL 물 중의 11.42 g (0.166 mol) 질산나트륨의 용액을 천천히 적가한 다음, 혼합물을 빙욕으로 냉각시키면서 1시간 동안 교반한다. 248 mL 물 중의 60.45 g (0.318 mol) 피로아황산나트륨의 용액(수산화나트륨을 사용하여 pH 6.5로 조정함)을 취하고, 냉각된 디아조늄 용액을 천천히 적가한다. pH를 6.3 내지 6.5로 유지시킨다. 반응 혼합물을 교반하면서 4시간 동안 환류시킨 다음, 260 mL 진한 염산에 부가하고 주위 온도에서 16시간 동안 정치시킨다. 이어서, 용액을 염기성으로 만들고 테트라하이드로푸란 및 에틸아세테이트로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 이소프로판올로부터 결정화시킨 다음, 하이드로클로라이드를 침전시킨다. 수율: 9.72 g (30%).

<218>

2.5) 2-클로로-4-니트로-페닐-히드라진 하이드로클로라이드 (V.5)

<219> 화학식 V.5



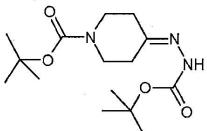
<220>

<221> 25.00 g (0.140 mol) 2-클로로-4-나트로-플루오로벤젠 및 7.00 g (0.140 mol) 히드라진 수화물을 45 mL 1-메틸-2-피롤리딘에 넣고, 혼합물을 65°C에서 3.5시간 동안 교반한다. 냉각 후 반응 혼합물을 물과 혼합하고, 형성된 침전물을 흡인 여과한다. 결정을 물로 습윤화시키고 이소프로판올로부터 재결정화시킨 다음, 하이드로클로라이드로서 침전시킨다. 수율: 11.4 g (36%).

<222>

2.6)

<223> 2.6.1) 3급-부틸 4-(3급-부톡시카보닐-히드라조노)-피페리딘-1-카복실레이트



<224>

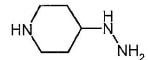
<225> 10.00 g (50.19 mmol) BOC-피페리돈 및 6.63 g (50.19 mmol) BOC-히드라진을 교반하면서 4시간 동안 250 mL n-헥산 중에서 20g 분자체와 함께 환류시킨다. 이어서, 혼합물을 증발시키고, 잔사를 아세토니트릴 중에서 2시간 동안 교반하고, 규조토를 통해서 흡인 여과하고 증발시킨다. 수율: 8.00 g (51%).

<226>

2.6.2) 피페리딘-4-일-히드라진 (V.6)

<227>

화학식 V.6



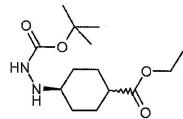
<228>

<229> 8.00 g (25.53 mmol) 3급-부틸 4-(3급-부톡시카보닐-히드라조노)-피페리딘-1-카복실레이트를 주위 온도에서 24시간 동안 26.00 mL (26 mmol) 보란-테트라하이드로푸란 착체(1 mol) 중에서 교반한 다음, 디옥산 중의 4 mol 염산과 합하고, 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 결정화시키고, 흡인 여과한다. 조 생성물을 물과 혼합하고 염화나트륨으로 포화시키고 테트라하이드로푸란으로 추출한다. 수성을 증발시키고, 잔사를 테트라하이드로푸란으로 분쇄시키고 여과하고 증발시킨다. 하이드로클로라이드를 침전시킨다. 수율: 4.30 g (90%).

<230>

2.7)

<231> 2.7.1) 에틸 시스/트랜스-4-(N'-3급-부톡시카보닐-히드라지노)-사이클로헥산카복실레이트



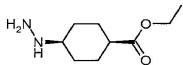
<232>

<233> 10.50 g (61.69 mmol) 에틸 4-옥소-사이클로헥사닐카복실레이트를 200 mL 헥산에 넣고, 8.15 g (61.69 mmol) 3급-부틸카바제이트를 부가한다. 혼합물을 교반하면서 4시간 동안 환류시키고 주위 온도로 냉각시키고 70 mL (70 mmol) 보란-테트라하이드로푸란 착체(1 mol)와 합한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 이어서, 5 mL 물을 부가하고, 혼합물을 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트와 합하고, 황산마그네슘을 부가한다. 혼탁액을 흡인 여과하고, 여액을 증발 건조시킨다. 잔사를 2.51 실리카 겔 컬럼(사이클로헥산/에틸 아세테이트)상에서 크로마토그래피로 분리시킨다. 수율: 6.97 g (40%) 시스- 화합물 및 7.32 g (42%) 트랜스-화합물.

<234>

2.7.2) 에틸 시스-4-히드라지노-사이클로헥산카복실레이트 (V.7)

<235> 화학식 V.7

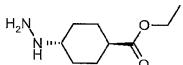


<236>

<237> 6.90 g (24.10 mmol) 에틸 시스-4-(N'-3급-부톡시카보닐-히드라지노)-사이클로헥산카복실레이트를 75 mL 디옥산에 용해시키고, 디옥산 (4 mol) 중의 50 mL 염산 용액을 부가한다. 반응 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반한다. 냉각 후 디에틸 에테르를 부가하고, 침전물을 흡인 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시킨다. 수율: 5.06 g (94%).

<238> 2.8) 에틸 트랜스-4-히드라지노-사이클로헥산카복실레이트 (V.8)

<239> 화학식 V.8

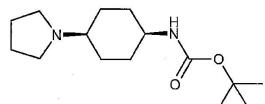


<240>

<241> 7.30 g (25.49 mmol) 에틸 트랜스-4-(N'-3급-부톡시카보닐-히드라지노)-사이클로헥산카복실레이트를 사용한다. 수율: 5.60 g (99%).

<242> 3) 화학식 VIII의 화합물

<243> 3.1) 3급-부틸 시스-(4-피롤리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트



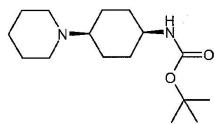
<244>

<245> 10.00 g (0.0467 mol) 3급-부틸-시스-4-아미노사이클로헥산카바메이트, 12.10 g (0.0560 mol) 1,4-디브로모부탄 및 25.00 g (0.250 mol) 탄산수소칼륨을 400 mL 디메틸포름아미드에 넣은 다음, 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 증발시키고, 잔사를 디에틸 에테르 및 물로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 여전히 오염된 생성물을 염으로서 침전시키고 아세토니트릴로부터 결정화시키고 다시 유리시킨다. 수율: 6.0 g (48%).

<246> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<247> 3.2)

<248> 3.2.1) 3급-부틸 시스-(4-피페리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트

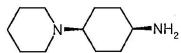


<249>

<250> 450 mL 디메틸포름아미드 중의 10.00 g (47 mmol) 3급-부틸-시스-4-아미노사이클로헥산카바메이트, 7.63 mL (56 mmol) 1,5-디브로모펜탄 및 23.36 g (233.31 mmol) 탄산수소칼륨을 사용한다. 수율: 14.23 g (100%).

<251> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<252> 3.2.2) 시스-4-피페리딘-1-일-사이클로헥실아민 디하이드로클로라이드

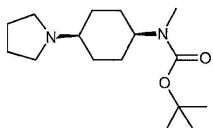


<253>

<254> 7.12 g (25 mmol) 3급-부틸 시스-4-피페리딘-1-일-사이클로헥실-카바메이트 및 201.54 mL (202 mmol) 1 mol 에테르성 염산을 사용한다. 수율: 8.44 g (100%).

<255> 3.3)

<256> 3.3.1) 3급-부틸 메틸-(시스-4-피롤리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트

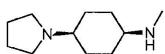


<257>

<258> 4.00 g (0.0149 mol) 3급-부틸 (시스-4-피롤리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트를 40 mL 디메틸포름아미드에 넣고, 0.660 g (0.0165 mol) 수소화나트륨(오일중 60%)을 부가한다. 발포가 종결된 후, 2.32 g (0.0163 mol) 메틸 요오다이드를 부가하고, 혼합물을 주위 온도에서 교반한다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 건조시키고, 증발 건조시킨다. 잔사를 옥살레이트로서 침전시킨다. 수율: 1.58 g (38%).

<259>

3.3.2) 메틸-(시스-4-피롤리딘-1-일-사이클로헥실)-아민

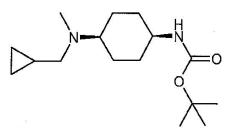


<260>

<261> 1.70 g (6 mmol) 3급-부틸 메틸-(시스-4-피롤리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트 및 20 mL 트리플루오로아세트산을 100 mL 디클로로메탄에 넣은 다음, 주위 온도에서 4시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 염으로서 침전시킨다. 수율: 1.45 g (94%).

<262>

3.4) 3급-부틸 시스-(4-사이클로프로필메틸-메틸아미노-사이클로헥스-1-일)-카바메이트



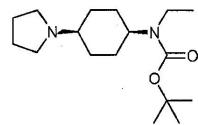
<263>

<264> 10 g (46.6 mmol) 3급-부틸-시스-4-아미노사이클로헥산카바메이트 및 3.5 mL (46.6 mmol) 사이클로프로필카복스알데히드를 주위 온도에서 3시간 동안 500 mL 디옥산 중에서 교반한다. 이어서, 20.8 g (93.3 mmol) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 부가하고, 밤새 교반을 지속하고, 200mL의 5% 탄산칼륨 용액을 부가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 상을 분리시키고, 수성 상을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기 상을 합하고 물로 1회 추출한 다음, 건조시키고 증발시킨다. 조 생성물을 실리카 겔에 적용하고 실리카 겔 컬럼상에서 분리시킨다. 적합한 분획을 합하고 증발시키고 500 mL 디클로로에탄 중에서 3.8 mL 37% 포르말린 용액과 혼합하고 주위 온도에서 3시간 동안 교반한다. 이어서, 10 g (48 mmol) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 부가하고, 혼합물을 밤새 교반한다. 다음날, 혼합물을 5% 탄산칼륨 용액으로 추출하고, 상을 분리시키고, 유기 상을 포화염화나트륨 용액으로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발시킨다. 수율: 6.49g (40.3%).

<265>

3.5)

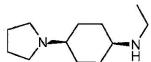
<266> 3.5.1) 에틸-(시스-4-피롤리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트 3급-부틸 에스테르



<267>

<268> 염기를 5.00 g (0.0139 mol) 3급-부틸 (시스-4-피롤리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트 옥살레이트로부터 유리시킨다. 0.600 g (0.0150 mmol) 수소화나트륨(오일중 60%)을 15 mL 디메틸아세트아미드에 넣고 40°C로 가열시킨다. 디메틸아세트아미드 중의 유리 염기의 용액중 25%를 회분식으로 부가한다. 이어서, 혼합물을 55 내지 60°C로 가열하고 나머지 용액을 회분식으로 부가한다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하고 주위 온도에서 1시간 동안 교반한다. -10°C로 냉각시킨 후, 1.20 mL (0.0148 mol) 에틸 요오다이드를 부가한 다음, 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물과 혼합하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다. 수율: 0.170 g (4%).

<269> 3.5.2) 에틸-(시스-4-페롤리딘-1-일-사이클로헥실)-아민 디클로라이드



<270>

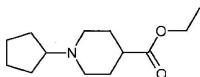
<271> 170 mg (0.573 mmol) 3급-부틸 에틸-(시스-4-페롤리딘-1-일-사이클로헥실)-카바메이트를 5 mL 메탄올성 염산 (1.25 mol)에 용해시키고, 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 메탄올을 진공하에 증발시키고, 잔사를 아세톤과 합한다. 형성된 침전물을 흡인 여과하고 세척하고 건조시킨다. 수율: 100 mg (65%).

<272> 4.)

<273> 다음 화합물을 화학식 If의 화합물을 수득하기 위한 화학식 VIc의 화합물의 반응을 위해 제조할 수 있다.

<274> 4.1)

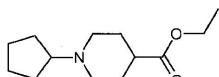
<275> 4.1.1) 에틸 1-사이클로펜틸-피페리딘-4-카복실레이트



<276>

<277> 22.90 g (145.67 mmol) 에틸 피페리딘-4-카복실레이트 및 13.48 g 사이클로-펜타논을 400 mL 테트라하이드로푸란에 넣고, 0.750 g p-톨루엔설폰산 및 12.50 mL (218.50 mmol) 빙초산을 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 42.25 g (189.36 mmol) 나트륨 아세톡시보로하이드라이드를 회분식으로 부가한다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄 및 탄산나트륨 용액으로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 수성 상을 pH 8로 조정하고 클로로포름으로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 2개의 물질을 합한다. 수율: 39.70 g (100%)

<278> 4.1.2) 1-사이클로펜틸-피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드

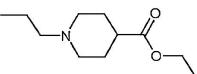


<279>

<280> 30.00 g (133.140 mmol) 에틸 1-사이클로펜틸-피페리딘-4-카복실레이트 및 150 mL 진한 염산을 150 mL 물에 넣은 다음, 100°C에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키는데, 이 시간 동안에 침전물이 형성된다. 이를 흡인 여과하고 건조시킨다. 수율: 12.1 g (39%)

<281> 4.2)

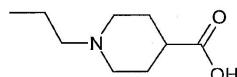
<282> 4.2.1) 에틸 1-프로필- 피페리딘-4-카복실레이트



<283>

<284> 10.19 g (64.82 mmol) 에틸 피페리딘-4-카복실레이트 및 4.80 mL (66.45 mmol) 프로피온알데히드를 150 mL 에탄올에 넣고, 6.55 mL (64.84 mmol) 보란-피리딘 착체를 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 다음, 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄 및 물로 추출하고, 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다. 수율: 1.90 g (15%).

<285> 4.2.2) 1-프로필-피페리딘-4-카복실산



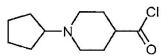
<286>

<287> 1.90 g (9.53 mmol) 에틸 1-프로필-피페리딘-4-카복실레이트 및 30.00 mL (30 mmol) 1 mol 수산화나트륨 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 10 mL 메탄올 중에서 교반한다. 이어서, 용액을 1 mol 염산을 사용하여 pH 6까지 조정하고 증발시킨다. 잔사를 메탄올에 용해시키고 실리카 겔을 통해 여과한다. 여액을 증발시키고 메탄올과

함께 교반한다. 수율: 1.70 g (100%).

<288> 다음 화합물을 화학식 Id의 화합물을 수득하기 위한 화학식 IX의 화합물의 반응을 위해 제조한다.

<289> 4.3) 1-사이클로펜틸-피페리딘-4-카보닐 클로라이드

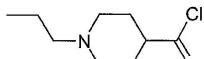


<290>

<291> 65 mg (0.278 mmol) 1-사이클로펜틸-피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 및 100 μ l (1.38 mmol) 티오닐 클로라이드를 8 mL 톨루엔 및 50 μ l 디메틸포름아미드에 넣고, 교반하면서 3시간 동안 환류시킨다. 이어서, 혼합물을 증발시키고 톨루엔과 합하고 다시 증발시킨다. 추가로 직접 반응시킨다.

<292> 다음 화합물을 유사하게 제조한다.

<293> 4.4) 1-프로필-피페리딘-4-카보닐 클로라이드



<294>

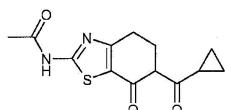
<295> 240 mg (1.40 mmol) 1-프로필-피페리딘-4-카복실산 및 2 mL (27.57 mmol) 티오닐 클로라이드를 사용한다. 수율: 270 mg (85%).

중간체 화합물의 합성

<297> 5) 화학식 IV의 화합물

<298> 5.1) N-(6-사이클로프로필카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일)-아세트아미드 (IV.1)

<299> 화학식 IV.1

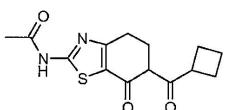


<300>

<301> 34.0 g (0.16 mol) N-(7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일)-아세트아미드를 3.5 L THF에 넣고 -30°C로 냉각시키고, LHMDS의 1 mol 용액 500 mL를 최대 -20°C에서 적가한다. 부가를 완료한 후, 혼합물을 -30°C 내지 -20°C에서 4시간 동안 교반한다. 이어서, 50 mL THF에 용해된 45.0 g (0.33 mol) 이미다졸-1-일-사이클로프로필-메타논을 최대 -20°C에서 적가한다. 혼합물을 밤새 정치시켜 RT가 되도록 한 다음, 열 보유 액체 가스를 pH 3에 도달할 때까지 파이핑한다. 형성된 황색 혼탁액을 1500 mL 포스페이트 완충액에 부가하고, 유기상을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고 진공하에 증발시킨다. 유성 잔사를 밤새 결정화시키고, 소량의 아세토니트릴을 부가한 후 생성물을 흡인 여과하고 건조시킨다. 수율: 33.2 g (74%).

<302> 5.2) N-(6-사이클로부탄카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드 (IV.2)

<303> 화학식 IV.2



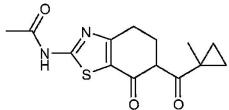
<304>

<305> 20.00 g (93.22 mmol) N-(7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드를 400 mL 테트라하이드로푸란에 넣고, -70°C로 냉각시킨다. 280mL (280mmol) 리튬-비스-(트리메틸실릴)-아미드(LHMDS)를 천천히 부가한 다음, -60 내지 -70°C에서 3시간 동안 교반한다. 18.00 g (120 mmol) 사이클로부틸-이미다졸-1-일-메타논을 100 mL 테트라하이드로푸란에 적가하고, 반응 혼합물을 16시간 내에 주위 온도가 되도록 한다. 이어서, 이를 냉각시키면서 디옥산 중의 4 mol 염산 용액으로 산성화시키고, 포스페이트 완충액을 부가하고, 혼합물을 탄산나트륨 용액을 사용하여 pH 6.5까지 조정한다. 에틸 아세테이트 및 염화나트륨 용액을 부가한 후, 혼합물을 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 13.30 g (66%).

<306> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<307> 5.3) N-[6-(1-메틸-사이클로프로판카보닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일]-아세트아미드
(IV.3)

<308> 화학식 IV.3

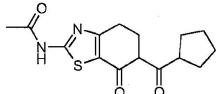


<309>

<310> 12.00 g (57.07 mmol) N-(7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드, 172 mL (172 mmol) LHMDS 및 16.10 g (98.63 mmol) 이미다졸-1-일-(1-메틸-사이클로프로필)-메타논을 사용한다. 수율: 24.70 g (100%). HPLC: 방법 B, RT=1.59분, MH+= 293

<311> 5.4) N-(6-사이클로펜탄카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드 (IV.4)

<312> 화학식 IV.4



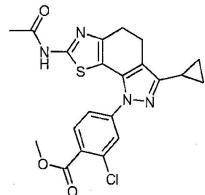
<313>

<314> 20.00 g (93.22 mmol) N-(7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드, 280.00 mL (280.00 mmol) LHMDS 및 25.00 g (152.25 mmol) 사이클로펜틸-이미다졸-1-일-메타논을 사용한다. 수율: 21.56 g (53%).

<315> 6) 화학식 VIa의 화합물

<316> 6.1) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-벤조에이트 (VIa.1)

<317> 화학식 VIa.1



<318>

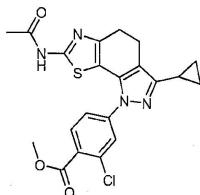
<319> 2.00 g (0.00719 mol) N-(6-사이클로프로필카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일)-아세트아미드를 50 mL 빙초산에 넣고, 1.75 g (0.00872 mol) 메틸 3-클로로-4-히드라지노-벤조에이트를 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90시간 동안 교반한다. 이어서, 빙초산을 진공하에 증발시키고, 잔사를 5% 탄산칼륨 용액 및 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 상을 건조시키고, 증발 건조시킨 다음, 아세토니트릴로부터 결정화시킨다. 이성체의 혼합물을 크로마토그래피로 분리시킨다. 수율: 1.61 g (51%).

<320> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<321> 6.2) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-2-클로로-벤조에이트 (VIa.2)

<322>

화학식 VIa.2



<323>

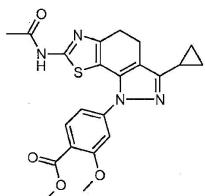
1.50 g (0.539 mol) N-[1-(2-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드, 30 mL 빙초산 및 1 mL 진한 염산 및 1.20 g (0.598 mol) 메틸 2-클로로-4-히드라지노-벤조에이트를 사용한다. 수율: 1.22 g (51%).

<325>

6.3) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-2-메톡시-벤조에이트 (VIa.3)

<326>

화학식 VIa.3



<327>

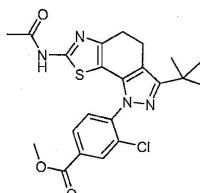
4.00 g (0.0144 mol) N-(6-사이클로프로필카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일)-아세트아미드, 3.40 g (0.0146 mol) 메틸 4-히드라지노-2-메톡시-벤조에이트를 사용한다. 수율: 4.70 g (75%)

<329>

6.4) 메틸 4-[7-아세틸아미노-3-(1-메틸-사이클로프로필)-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일]-3-클로로-벤조에이트 (VIa.4)

<330>

화학식 VIa.4



<331>

8.70 g (20.83 mmol) N-[6-(1-메틸-사이클로프로판카보닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일]-아세트아미드, 7.00 g (34.89 mmol) 메틸 3-클로로-4-히드라지노-벤조에이트 및 100 mL 빙초산을 사용한다.

<333>

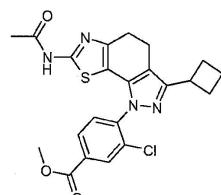
수율: 1.50 g (16%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 3.22분, MH+= 457/459.

<334>

6.5) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로부틸-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-벤조에이트 (VIa.5)

<335>

화학식 VIa.5



<336>

13.30 g (30 mmol) N-(6-사이클로부탄카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드,

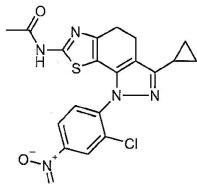
9.13 g (45 mmol) 메틸 3-클로로-4-히드라지노-벤조에이트 및 150 mL 빙초산을 사용한다.

<338> 수율: 7.00 g (51%), HPLC-MS: 방법 B, RT= 2.15분, MH⁺= 457.

<339> 7) 화학식 VIIb의 화합물

<340> 7.1) N-[1-(2-클로로-4-나트로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드 (VIIb.1)

<341> 화학식 VIIb.1



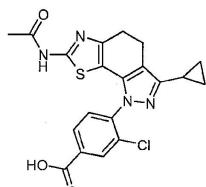
<342>

<343> 9.00 g (0.0323 mol) N-(6-사이클로프로필카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일)-아세트아미드, 7.24 g (0.0323 mol) (2-클로로-4-나트로-페닐)-히드라진 하이드로클로라이드 및 100 mL 빙초산을 사용한다.

<344> 수율: 10.24 g (74%). HPLC-MS: RT= 3.09분, MH⁺= 429/431.

<345> 8) 화학식 VII의 화합물

<346> 8.1) 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-벤조산

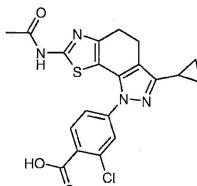


<347>

<348> 1.60 g (0.00361 mol) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-벤조에이트를 40 mL 테트라하이드로푸란에 넣고, 5 mL 물 중의 0.500 g (0.0209 mol) 수산화리튬을 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 빙초산으로 산성화시킨다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔사를 물과 함께 혼합한다. 침전된 결정을 흡인 여과하고 물로 세척한다. 수율: 1.51 g (98%).

<349> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

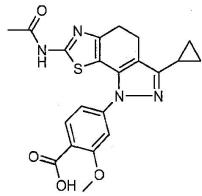
<350> 8.2) 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-2-클로로-벤조산



<351>

<352> 1.20 g (0.00271 mol) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-2-클로로-벤조에이트 및 0.500 g (0.0209 mol) 수산화리튬을 사용한다. 수율: 1.12 g (96%).

<353> 8.3) 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-2-메톡시-벤조산



<354>

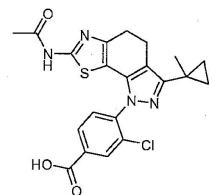
4.70 g (0.0108 mol) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-2-메톡시-벤조에이트를 사용한다.

<356>

수율: 4.38 g (96%).

<357>

8.4) 4-[7-아세틸아미노-3-(1-메틸-사이클로프로필)-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일]-3-클로로-벤조산



<358>

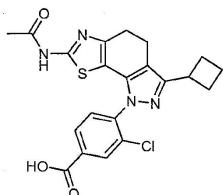
1.50 g (3.28 mmol) 메틸 4-[7-아세틸아미노-3-(1-메틸-사이클로프로필)-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일]-3-클로로-벤조에이트 in 15 mL 디옥сан 및 1 mL 물 중의 0.245 g (10.23 mmol) 수산화리튬을 사용한다.

<360>

수율: 1.45 g (100%), HPLC-MS: 방법 B, RT= 1.93분, MH+= 443/45

<361>

8.5) 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로부틸-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-벤조산



<362>

100 mL 디옥сан 중의 6.70 g (15 mmol) 메틸 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로부틸-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-벤조에이트 및 10 mL 물 중의 1.20 g (49.10 mmol) 수산화리튬을 사용한다.

<364>

수율: 5.80 g (89%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 3.0분, MH+= 443.

<365>

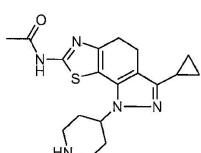
9) 화학식 VIc의 화합물

<366>

9.1) N-(3-사이클로프로필-1-피페리딘-4-일-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 (VIc.1)

<367>

화학식 VIc.1



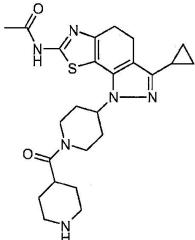
<368>

6.12 g (21.99 mmol) N-(6-사이클로프로판카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드 및 4.30 g (22.86 mmol) 피페리딘-4-일-히드라진을 50°C에서 48시간 동안 50 mL 빙초산 중에서 교반한다.

이어서, 혼합물을 증발시키고, 잔사를 아세토니트릴로부터 결정화시킨다. 수율: 3.00 g (38%).

<370> 9.2) N-{3-사이클로프로필-1-[1-(피페리딘-4-카보닐)-피페리딘-4-일]-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일}-아세트아미드 (VIc.2)

<371> 화학식 VIc.2

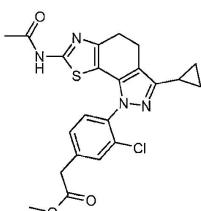


<372> 1.00 g (1.76 mmol) 3급-부틸 4-[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-피페리딘-1-카복실레이트 및 20 mL 트리플루오로아세트산을 주위 온도에서 24시간 동 200 mL 디클로로메탄 중에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 수산화나트륨 용액을 사용하여 염기성으로 만든다. 침전물을 흡인 여과하고 건조시킨다.

<373> 수율: 0.800 g (97%).

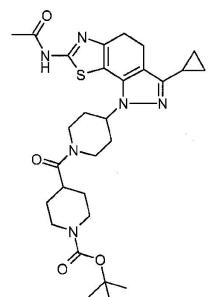
<375> 10) 기타 중간체 화합물의 합성

<376> 10.1) [4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐]-아세테이트



<377> 2.70 g (10 mmol) N-(6-사이클로프로판카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드, 2.29 g (11 mmol) 메틸 (3-클로로-4-히드라지노-페닐)-아세테이트 및 36 mL 빙초산을 사용한다. 수율: 2.71 g (61%).

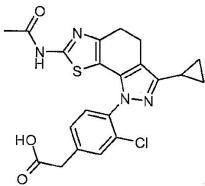
<379> 10.2) 3급-부틸 4-[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-피페리딘-1-카보닐]-피페리딘-1-카복실레이트



<380> 1.00 g (2.80 mmol) N-(3-사이클로프로필-1-피페리딘-4-일)-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드, 0.700 g (3.05 mmol) 모노-3급-부틸 피페리딘-1,4-디카복실레이트, 0.980 g (3.05 mmol) O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트 (TBTU) 및 3 mL 트리에틸아민을 주위 온도에서 24시간 동안 100 mL 디클로로메탄 중에서 교반한다. 이어서, 혼합물을 10% 탄산수소칼륨으로 추출하고, 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 결정화시킨다.

수율: 1.00 g (63%).

<382> 10.3) [4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐]-아세트산

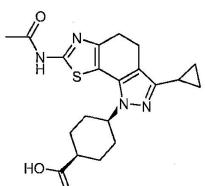


<383>

<384> 95 mL 테트라하이드로푸란 중의 2.70 g (6 mmol) 메틸 [4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐]-아세테이트 및 10 mL 물 중의 0.764 g (31.91 mmol) 수산화리튬을 사용한다. 수율: 2.11 g (61%).

<385>

10.4) 시스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실산



<386>

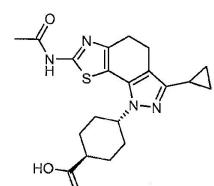
<387> 10 mL 테트라하이드로푸란 중의 300 mg (0.700 mmol) 에틸 시스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실레이트 및 2 mL 물 중의 150 mg (6.26 mmol) 수산화리튬을 사용한다.

<388>

수율: 262 mg (94%).

<389> 10.5)

트랜스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실산



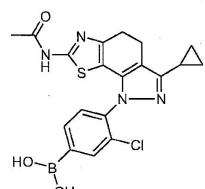
<390>

<391> 30 mL 테트라하이드로푸란 중의 500 mg (1.17 mmol) 에틸 트랜스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실레이트 및 10 mL 물 중의 250 mg (10.44 mmol) 수산화리튬을 사용한다.

<392>

수율: 457mg (98%).

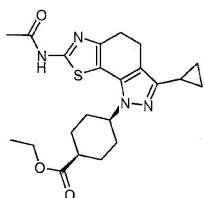
<393> 10.6) 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐-붕산



<394>

<395> 500 mg (0.979 mmol) N-[1-(2-클로로-4-요오도-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드를 절대적 무수 조건하에서 질소 대기하에 3 mL 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 41.49 mg (1.00 mmol) 염화리튬을 부가한다. 혼합물을 -30°C로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란 (1 mol) 중의 0.489 mL (0.979 mmol) 이소프로필마그네슘 클로라이드 및 테트라하이드로푸란 (3 mol) 중의 0.326 mL (0.979 mmol) 메틸마그네슘-클로라이드를 부가한다. 반응 혼합물을 -10°C에서 1.5시간 동안 교반한다. 이어서, 0.51 mL (4.89 mmol) 트리메틸보레이트를 -20°C에서 적가한다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 2.5 mL 염산 (2 mol)과 합한다. 물을 수득된 용액에 부가하고, 테트라하이드로푸란을 진공하에 증발시킨다. 형성된 침전물을 흡인 여과하고 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 결정화시킨다. 수율: 192.6 mg (46%).

<396> 10.7) 에틸 시스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실레이트



<397>

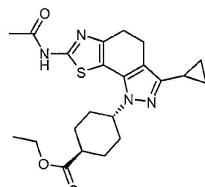
<398> 3.00 g (10.78 mmol) N-(6-사이클로프로판카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드를 100 mL 빙초산에 넣고, 2.70 g (12.12 mmol) 에틸 시스-4-히드라지노-사이클로헥산카복실레이트를 부가하고, 혼합물을 80°C에서 72시간 동안 교반한다. 이어서, 이를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 반농축 암모니아로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피(RP-HPLC)로 정제한다.

<399>

수율: 0.317 g (7%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 3.06분, M⁺= 429.

<400>

10.8) 에틸 트랜스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실레이트



<401>

<402> 1.95 g (7.01 mmol) N-(6-사이클로프로판카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드 및 1.60 g (7.18 mmol) 에틸 트랜스-4-히드라지노-사이클로헥산카복실레이트를 65°C에서 144시간 동안 100mL 에탄올 중에서 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트와 합한다. 불용성 물질을 흡인 여과하고, 여액을 먼저 물로 추출한 다음, 5% 탄산칼륨 용액으로 추출한다. 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다. 수율: 365 mg (12%).

<403>

화학식 I의 화합물의 합성

<404>

다음의 HPLC-MS 방법을 사용하여 화학식 I의 화합물을 특성 규명한다:

<405>

Waters ZMD, Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996 다이오드 어레이 검출기(파장 범위 210-400 nm).

<406>

정지상(컬럼 온도: 25°C에서 일정):

<407>

방법 A: column Xterra[®] MS C₁₈ 2.5 μm, 4.6 mm x 30 mm.

<408>

방법 B: 컬럼 Merck ChromolithTM SpeedROD RP-18e, 4.6 mm x 50 mm.

<409>

방법 C: Waters ZQ2000, Gilson 215 Autosampler, HP1100 HPLC + 다이오드 어레이 검출기(파장 범위 210-500 nm); column Xterra[®] MS C₁₈ 3.5 μm, 4.6 mm x 50 mm.

<410> 이동상:

<411> L1: 0.10% TFA를 함유한 물; L2: 0.10% TFA를 함유한 아세토니트릴

<412> 유속:

<413> 방법 A: 1.00 mL/분

<414> 방법 B: 2.00 mL/분

<415> 방법 C: 1.00 mL/분

<416> 시간(분) %A %B

<417> 0.0 95 5

<418> 0.1 95 5

<419> 3.1 2 98

<420> 4.5 2 98

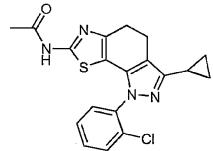
<421> 5.0 95 5

<422> 치환체의 구조식에서 표 A 내지 G에 사용된 기호 X₂, X₆ 등은 문자의 나머지 부분에 대한 연결점으로서 이해될 것이다. 치환체는 상응하는 그룹 R², R⁶ 등을 대체한다.

실시예

<423> 실시예 1:

<424> N-[1-(2-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-파라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드



<425>

<426> 100 mg (0.359 mmol) N-(6-사이클로프로필카보닐-7-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일)-아세트아미드를 5 mL 빙초산에 넣고, 75 mg (0.419 mmol) o-클로로페닐히드라진-하이드로클로라이드를 부가하고, 이어서 혼합물을 주위 온도에서 90시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 물과 혼합하고 결정화시킨다. 침전된 결정을 흡인 여과하고 아세토니트릴로부터 재결정화시킨다. 수율: 86 mg (62%). HPLC-MS: 방법 C, RT= 3.91분, MH⁺= 385.

<427> 다음 화합물을 유사하게 제조한다.

표 A

화학식 IA



<428>

실시 예 A	R ²	R ³	방법	RT [분]	M+H
1		H	C	3.88	351
2			A	3.05	419
3			C	3.85	365
4			C	3.91	429

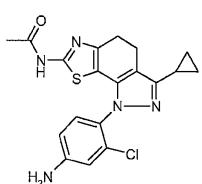
<429>

실시 예 A	R ²	R ³	방법	RT [분]	M+H
5			A	3.05	399/01
6			A	3.18	399
7			A	3.24	412

<430>

<431> 실시 예 2:

<432> N-[1-(4-아미노-2-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드



<433>

<434> 150 mL 빙초산에 용해시킨 10.24 g (0.0238 mol) N-[1-(2-클로로-4-니트로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드를 70°C에 놓는다. 12.00 g (0.215 mol) 철 분말을 부가한다. 반응 혼합물을 95°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 규조토를 통해 흡인 여과하고 빙초산으로 세척한다. 여액을 물로 회석시킨다. 형성된 침전물을 흡인 여과하고, 물로 세척하고 건조시킨다.

<435> 생성물을 크로마토그래피로 정제한다.

<436> 수율: 6.07 g (64%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.54분, MH+= 399.

<437> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

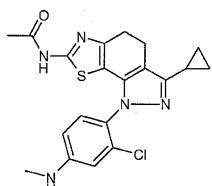
<438> 실시예 3:

<439> N-[1-(4-아미노-3-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드

<440> 3.92 g (9.1 mmol) N-[1-(3-클로로-4-니트로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드 및 4.50 g (80.5 mmol) 철 분말을 사용한다. 수율: 3.6 g (100%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 3.99분, MH+= 399.

<441> 실시예 4:

<442> N-[1-(2-클로로-4-메틸아미노-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드



<443>

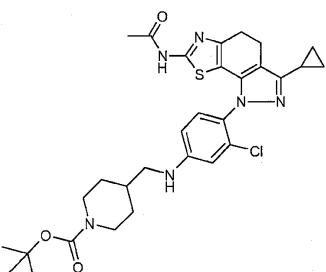
<444> 600 mg (1.50 mmol) N-[1-(4-아미노-2-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드, 50 mg (1.67 mmol) 파라-포름알데히드, 700 mg (3 mmol) 나트륨아세톡시보로하이드라이드 및 130 mg (2 mmol) 나트륨 아세테이트를 60°C에서 72시간 동안 10 mL 테트라하이드로푸란 중에서 교반한다. 반응이 아직 완료되지 않았을 때, 추가의 5 mg의 파라-포름알데히드, 200 mg 나트륨 아세톡시보로하이드라이드 및 40 mg 나트륨 아세테이트를 부가하고, 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반한다. 이어서, 회석된 탄산수소나트륨 용액을 부가하고, 상을 분리시킨다. 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다.

<445> 수율: 160 mg (26%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.73분, MH+= 414/16.

<446> 실시예 5:

<447> 3급-부틸

4-{[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐아미노]-메틸}-피페리딘-1-카복실레이트



<448>

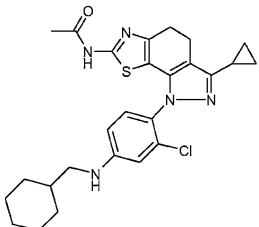
<449> 500 mg (1.25 mmol) N-[1-(4-아미노-2-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드, 319.90 mg (1.50 mmol) 1-Boc-4-피페리딘카복스알데히드, 380.50 mg

(1.75 mmol) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 및 71.50 μl (1.25 mmol) 빙초산을 8 mL 디클로로에탄에 넣고 주위 온도에서 질소 대기하에 16시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 5% 탄산칼륨 용액과 혼합하고, 유기 상을 분리시킨다. 수성 상을 디클로로메탄으로 추출한다. 합한 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하고, 적합한 분획을 합하고, 증발 건조시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 침전시킨다. 수율: 281.6 mg (38%).

<450> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<451> 실시예 6:

<452> 4-{[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로-페닐아미노]-메틸}-사이클로헥산



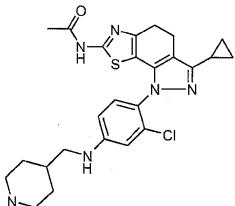
<453>

<454> 150 mg (0.375 mmol) N-[1-(4-아미노-2-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드, 50 μl (0.42 mmol) 사이클로헥실카복스알데히드 및 117 mg (0.525 mmol) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용한다.

<455> 수율: 93.3 mg (50%); HPLC-MS: 방법 C, RT= 3.20분, MH+= 565.

<456> 실시예 7:

<457> N-(1-{2-클로로-4-[(페페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 하이드로클로라이드



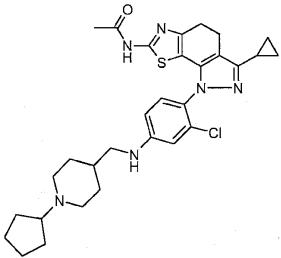
<458>

<459> 281 mg (0.471 mmol) 3급-부틸 4-{[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐아미노]-메틸}-페페리딘-1-카복실레이트 및 72.50 μl (0.941 mmol) 트리플루오로아세트산을 20 mL 디클로로메탄에 넣은 다음, 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 소량의 포스페이트 완충액을 부가한 후, 용액을 진공하에 증발시킨다. 잔사를 물과 혼합하고 염기성이 되게 만든다. 수성 상을 염화나트륨으로 포화시키고 테트라하이드로푸란으로 추출한다. 합한 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 하이드로클로라이드를 침전시킨다.

<460> 수율: 236 mg (94%). HPLC-MS: 방법 C, RT= 3.18분, MH+= 497.

<461> 실시예 8:

<462> N-(1-{2-클로로-4-[(1-사이클로펜틸-페페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 트리플루오로아세테이트



<463>

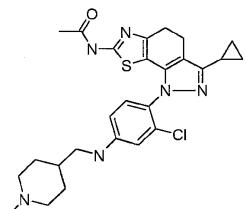
<464> 128 mg (0.240 mmol) N-(1-{2-클로로-4-[((페페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 하이드로클로라이드, 25.49 μ l (0.288 mmol) 사이클로펜타논, 74.93 mg (0.336 mmol) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 및 13.72 μ l (0.240 mmol) 빙초산을 주위 온도에서 48시간 동안 6 mL 디클로로에탄 중에서 교반한다. 반응 혼합물을 5% 탄산칼륨 용액과 합하고 상을 분리시킨다. 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 아세토니트릴, 물 및 트리플루오로아세트산 중에 용해시키고 크로마토그래피로 정제한다.

<465> 수율: 40.10 mg (25%). HPLC-MS: 방법 C, RT= 3.39분, MH+= 565.

<466> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

<467> 실시예 9:

<468> N-(1-{2-클로로-4-[((1-메틸-페페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 트리플루오로아세테이트



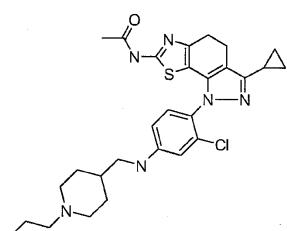
<469>

<470> 150 mg (0.240 mmol) N-(1-{2-클로로-4-[((페페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 하이드로클로라이드, 47.5 μ l (0.6 mmol) 포름알데히드 (37%) 및 141.4 mg (0.64 mmol) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용한다.

<471> 수율: 204 mg (92%); HPLC-MS: 방법 C, RT= 3.22분, MH+= 511.

<472> 실시예 10:

<473> N-(1-{2-클로로-4-[((1-프로필-페페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 트리플루오로아세테이트:



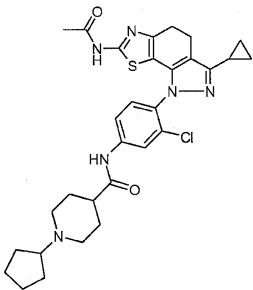
<474>

<475> 150 mg (0.240 mmol) N-(1-{2-클로로-4-[((페페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐}-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드 하이드로클로라이드, 26 μ l (0.36 mmol) 프로포온알데히드 및 134.7 mg (0.6 mmol) 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용한다.

<476> 수율: 103 mg (44%); HPLC-MS: 방법 C, RT= 3.32분, MH+= 539.

<477> 실시예 11:

<478> 1-사이클로펜틸-피페리딘-4-카복실산[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐]-아미드

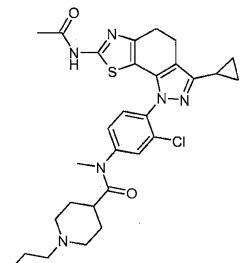


<479>

<480> 100 mg (0.250 mmol) N-[1-(4-아미노-2-클로로-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드, 96 μ l (0.300 mmol) TBTU 및 100 μ l (0.721 mmol) 트리에틸아민을 5 mL 디클로로메탄에 넣고, 혼합물을 주위 온도에서 0.5시간 동안 교반한다. 70.10 mg (0.278 mmol) 1-사이클로펜틸-피페리딘-4-카보닐 클로라이드를 부가한 다음, 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회석시키고 5% 탄산칼륨 용액으로 추출한다. 상을 상 분리 카트리지를 사용하여 분리시키고, 수성 상을 디클로로메탄으로 다시 추출한다. 합한 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다. 상응하는 분획을 합하고 증발시킨다. 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 결정화시킨 다음, 다시 크로마토그래피(HPLC)로 정제하고 동결건조시킨다. 수율: 48.20 mg (28%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.53분, MH⁺= 579.

<481> 실시예 12:

<482> 1-프로필-피페리딘-4-카복실산[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐]-메틸-아미드



<483>

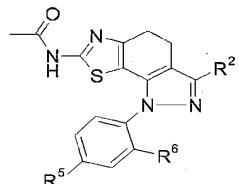
<484> 50 mg (0.121 mmol) N-[1-(2-클로로-4-메틸아미노-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드 및 60 mg (0.265 mmol) 1-프로필-피페리딘-4-카보닐 클로라이드를 주위 온도에서 16시간 동안 1.50 mL 피리딘 중에서 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 회석된 탄산칼륨 용액으로 추출한다. 유기 상을 Extrelut으로 증발시킨 다음, 크로마토그래피로 정제한다. 상응하는 분획을 합하고 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트/n-헵탄으로부터 결정화시킨다.

<485> 수율: 25 mg (36%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.51분, MH⁺ 567/69.

<486> 다음 화합물을 유사하게 제조한다:

표 B

화학식 IB



<487>

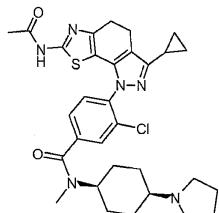
실시 예 B	R ²	R ⁶	R ⁵	방법	RT [분]	[M+H] ⁺
1		X ₆ -Cl		A	2,50	579
2		X ₆ -Cl		A	2,43	553/55
3		X ₆ -Cl		A	2,59	593/95
4		X ₆ -Cl		A	2,45	593/95

<488>

<489> 실시 예 13:

<490>

4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-N-메틸-N-(시스-4-페롤리딘-1-일-사이클로헥실)-벤즈아미드



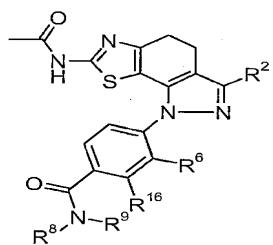
<491>

<492>

80 mg (0.187 mmol) 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-벤조산을 5 mL 디클로로메탄, 70 mg (0.218 mmol) 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트 및 0.15 mL (1.08 mmol) 트리에틸아민을 부가한다. 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반한 다음, 50 mg (0.196 mmol) 메틸-(시스-4-페롤리딘-1-일-사이클로헥실)-아민을 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 회석시키고 5% 탄산칼륨 용액으로 추출한다. 유기 상을 상 분리 카트리지를 사용하여 분리시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 결정화시킨다. 수율: 70 mg (63%). HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.49분, MH⁺ 593/5.

<493>

다음 화합물을 유사하게 제조한다:

표 C**화학식 IC**

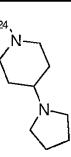
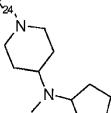
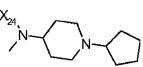
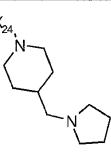
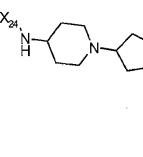
<494>

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
1		X ₆ -Cl	H		C	3.23	553
2		X ₆ -Cl	H		C	3.5	553
3		X ₆ -Cl	H		C	3.18	519

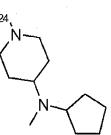
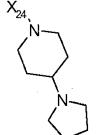
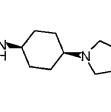
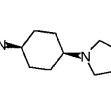
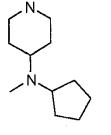
<495>

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
4		X ₆ -Cl	H		C	3.17	525
5		X ₆ -Cl	H		C	3.18	533
6		X ₆ -Cl	H		C	3.46	428
7		X ₆ -Cl	H		C	3.26	579
8		X ₆ -Cl	H		C	3.19	565

실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
9		X ₆ -Cl	H		C	3.32	593
10		X ₆ -Cl	H		C	3.48	553
11		X ₆ -Cl	H		C	3.17	539
12		X ₆ -Cl	H		C	3.34	593
13		X ₆ -Cl	H				

설시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
14		X ₆ -Cl	H		C	3.19	565
15		X ₆ -Cl	H		C	3.32	593
16		H	Cl-X ₁₆		C	3.39	593
17		H	Cl-X ₁₆		C	3.28	579
18		H	Cl-X ₁₆		C	3.35	579

<498>

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H	
19		H		Cl-X ₁₆		C	3.36	593
20		H		Cl-X ₁₆		C	3.24	565
21		H		Cl-X ₁₆		C	3.28	579
22		H		Cl-X ₁₆		C	3.33	593
23		H		X ₁₆ O-		A	2.45	589

설정예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
24		H			A	2.42	589
25		H			A	2.35	561
26		H			A	2.46	589
27		H			A	2.46	575
28		H			C	3.44	607

<500>

설시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁵ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
29		X ₅ -Cl			C	3.44	607
30		H	X ₁₆ -Cl		C	3.54	621
31		H	X ₁₆ -Cl		C	3.47	607
32		X ₅ -Cl			C	3.34	593
33		H	X ₁₆ -Cl		C	3.37	593

<501>

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
34		X ₆ -Cl			C	3.37	607
35		H	X ₁₆ -O-		C	3.31	575
36		H	X ₁₆ -Cl		C	3.25	565
37		H	Cl-X ₁₆		C	3.22	595
38		H	Cl-X ₁₆		C	3.45	593

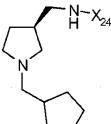
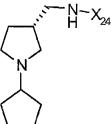
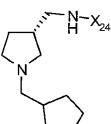
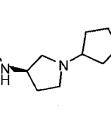
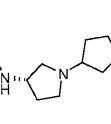
실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H	
39		H		Cl-X ₁₆		C	3.29	553
40		H		X ₁₆ -Cl		C	3.35	565
41		H		Cl-X ₁₆		C	3.48	607
42		X ₆ -Cl	H			C	3.2	565
43		H		Cl-X ₁₆		C	3.52	607

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
44		H	X ₁₆ Cl		C	3.12	596
45		H	X ₁₆ I		A	2.46	559
46		H	X ₁₆ I		A	2.46	573
47		H	X ₁₆ I		A	2.51	559
48		H	X ₁₆ I		A	2.52	573

설시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H	
49		H		X ₁₆ \		A	2.3	545
50		H		X ₁₆ \		A	2.45	573
51		H		X ₁₆ Cl		C	3.6	593
52		H		X ₁₆ Cl		C	3.47	579
53		H		X ₁₆ Cl		C	3.21	511

<505>

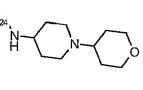
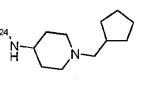
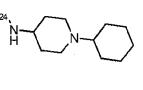
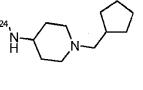
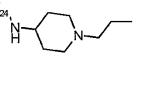
실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
54		H	X ₁₆ Cl		A	2.47	537
55		H	X ₁₆ Cl		A	2.47	537
56		H	X ₁₆ Cl		C	3.16	511
57		H	X ₁₆ Cl		C	3.17	511
58		H	X ₁₆ Cl		C	3.37	579

실시 예 C	R ²	R ⁵	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
59		H	X ₁₆ Cl		C	3.47	593
60		H	X ₁₆ Cl		C	3.37	579
61		H	X ₁₆ Cl		C	3.47	593
62		H	Cl-X ₁₆		C	3.37	565
63		H	Cl-X ₁₆		C	3.36	565

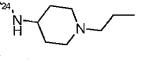
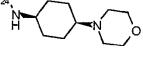
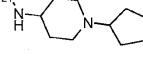
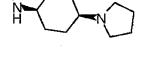
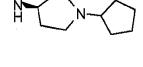
설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H	
64		H		$\text{Cl}-\text{X}_{16}$		C	3.46	579
65		H		X_{16}Cl		C	3.26	565
66		H		X_{16}Cl		A	2.56	607
67		H		$\text{Cl}-\text{X}_{16}$		C	3.43	579
68		H		$-\text{X}_{16}$		C	3.36	573

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ^{2d})	방법	RT [분]	M+H
69		H	$\text{Cl} \rightarrow \text{X}_{16}$		C	3.42	593
70		H	$\text{Cl} \rightarrow \text{X}_{16}$		C	3.24	595
71		H	---X_{16}		C	3.17	575
72		H	---X_{16}		C	3.23	533
73		H	---X_{16}		C	3.46	587

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
74		H	--X_{16}		C	3.39	573
75		H	--X_{16}		C	3.32	545
76		H	--X_{16}		C	3.35	559
77		H	--X_{16}		C	3.18	575
78		H	Cl--X_{16}		C	3.43	593

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
79		X ₆ -Cl	H		C	3.21	595
80		X ₆	H		A	2.55	573
81		X ₆ -Cl	H		C	3.38	593
82		X ₆ -Cl	H		C	3.43	593
83		X ₆ -Cl	H		C	3.27	553

설시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
84		X ₆ -Cl	H		C	3.22	595
85		X ₆ -Cl	H		C	3.5	607
86		X ₆ -	H		C	3.17	575
87		X ₆ -	H		C	3.34	573
88		X ₆ -	H		C	3.45	587

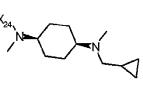
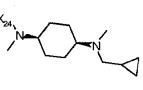
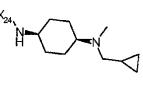
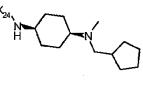
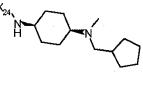
실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
89			H		A	2.42	532
90			H		C	3.19	575
91			H		A	2.48	558
92			H		A	2.4	558
93			H		C	3.32	545

실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
94		X ₆	H		C	3.24	573
95		X ₆	H		C	3.32	559
96		X ₆ -Cl	H		A	2.60	565
97		X ₆ -Cl	H		A	2.58	579
98		X ₆ -Cl	H		A	2.57	593

실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
99		H	Cl-X ₁₆		A	2,54	593
100		H	-X ₁₆		A	2,49	572
101		X ₆	H		A	2,48	572
102		X ₆ -Cl	H		A	2,55	607
103		H	Cl-X ₁₆		A	2,57	607

실험 예 C	R ²	R ⁵	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
104		H	-X ₁₆		A	2,49	586
105		X ₆	H		A	2,48	586
106		X ₆ -Cl	H		C	3.4	579
107		H	X ₁₆ -Cl		C	3.45	579
108		H	X ₁₆		C	3.4	559

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
109			H				
110			H		C	3.35	593
111			H		A	2.56	607
112		H	Cl-X ₁₆		C	3.41	607
113		H	Cl-X ₁₆		C	3.35	593

실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
114		H	-X ₁₆		C	3.32	587
115		X ₆	H		C	3.32	587
116		X ₆	H		C	3.3	573
117		H	Cl-X ₁₆		C	3.52	621
118		H	-X ₁₆		C	3.46	601

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
119		X ₆ —	H		C	3.46	601
120		X ₆ —Cl	H		C	3.49	635
121		H	Cl—X ₁₆		C	3.56	635
122		H	—X ₁₆		C	3.46	615
123		X ₆ —	H		C	3.45	615

실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
124		X ₆ -Cl	H		A	2.73	621
125		H	-X ₁₆		C	3.31	573
126		X ₆ -F	H		A	2.54	576
127		X ₆ -F	H		A	2.7	604
128		X ₆ -F	H		A	2.53	576

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
129		X ₆ -F	H		A	2.5	576
130		X ₆ -F	H		A	2.51	248
131		H	-X ₁₆		C	3.45	559
132		X ₆ -F	H		A	2.66	618
133		X ₆ -F	H		A	2.44	576

<521>

실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
134		X ₆ -F	H		A	2.48	536
135		X ₆ -F	H		A	2.48	563
136		X ₆ -F	H		A	2.53	590
137		X ₆ -F	H		A	2.55	590
138		H	Cl-X ₁₆		A	2.72	579

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
139		X ₆ -F	H		A	2.44	578
140		X ₆ -F	H		A	2.42	578
141		X ₆ -Cl	H		A	2.66	579
142		X ₆ -	H		C	3.44	559
143		X ₆ -F	H		A	2.56	576

<523>

설시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
144		X ₆ -F	H		A	2.48	563
145		H	X ₁₆ -Cl		A	2.56	593
146		X ₆ -F	H		A	2.7	590
147		H	F-X ₁₆		A	2.49	579
148		H	F-X ₁₆		A	2.59	548

<524>

실시 예 C	R ²	R ^b	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
149		H	F-X ₁₆		A	2.59	576
150		H	F-X ₁₆		A	2.49	579
151		H	F-X ₁₆		A	2.64	577
152		H	Cl-X ₁₆		A	2.76	593
153		H	F-X ₁₆		A	2.72	591

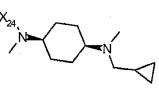
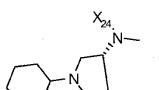
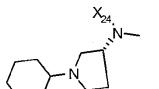
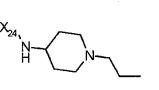
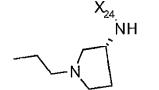
실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
154		H	F-X ₁₆		A	2.55	576
155		H	F-X ₁₆		A	2.55	591
156		H	F-X ₁₆		A	2.69	604
157		H	F-X ₁₆		A	2.62	576
158		H	F-X ₁₆		A	2.75	618

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
159		H	X ₁₆ F		A	2.62	562
160		H	F-X ₁₆		A	2.55	562
161		H	X ₁₆ F		A	2.68	562
162		X ₆ -Cl	H		A	2.72	593
163		H	-X ₁₆		A	2.66	572

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
164		X ₆ -	H		A	2.63	573
165		X ₆ -F	H		C	3.46	577
166		H	X ₁₆ -F		C	3.53	577
167		X ₆ -F	H		A	2.46	562
168		X ₆ -F	H		A	2.56	562

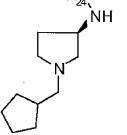
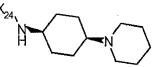
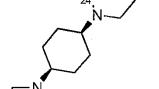
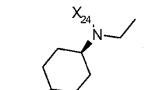
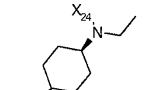
<528>

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
169		H	X ₁₆ Cl		A	2.68	593
170		H	X ₁₆ I		A	2.62	572
171		X ₆	H		A	2.59	572
172		H	X ₁₆ F		A	2.63	576
173		H	F-X ₁₆		A	2.56	562

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
174		H	F-X ₁₆		A	2.59	590
175		X ₆ -Cl	H		A	2.68	593
176		X ₆ -F	H		A	2.61	576
177		H	F-X ₁₆		A	2.49	537
178		H	X ₁₆ -Cl		A	2.38	539

설시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
179		H	X ₁₆ \		A	2.38	518
180		X ₆ \	H		A	2.48	518
181		H	X ₁₆ F		A	2.48	522
182		X ₆ F	H		A	2.45	522
183		X ₆ Cl	H		A	2.48	539

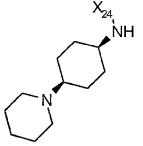
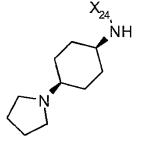
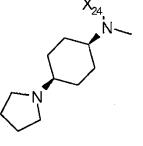
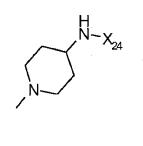
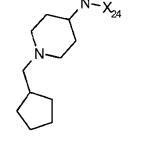
<531>

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
184		X ₆ -F	H		A	2.63	562
185		H	F-X ₁₆		A	2.49	576
186		X ₆	H		A	2.47	587
187		H	-X ₁₆		B	1.75	586
188		H	F-X ₁₆		B	1.77	590

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
189		X ₆ -F	H		B	1.74	590
190		X ₆ -Cl	H		A	2.5	607
191		H	X ₁₆ F		A	2.49	562
192		X ₆ -Cl	H		A	2.47	539
193		X ₆ -Cl	H		A	2.51	567

실시 예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
194		X ₆ -Cl	H		A	2.48	567
195		X ₆ -Cl	H		A	2.65	607
196		X ₆ -Cl	H		A	2.45	609
197		X ₆ -Cl	H		A	2.56	593
198		X ₆ -Cl	H		A	2.74	456

<534>

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
199		X ₆ -Cl	H		A	2.54	607
200		X ₆ -Cl	H		A	2.5	593
201		X ₆ -Cl	H		A	2.51	607
202		X ₆ -Cl	H		B	1.72	539
203		X ₆ -Cl	H		A	2.67	607

설시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
204		X ₆ -Cl	H		A	2.25	567
205		X ₆ -Cl	H		A	2.51	567
206		X ₆ -Cl	H		A	2.48	609
207		X ₆ -Cl	H		A	2.57	593
208		X ₆ -Cl	H		A	2.77	456

실시예 C	R ²	R ^b	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
209		X ₆ -Cl	H		A	2.58	607
210		X ₆ -Cl	H		A	2.53	593
211		X ₆ -Cl	H		A	2.53	607
212		X ₆ -Cl	H		A	2.65	581
213		X ₆ -Cl	H		A	2.67	581

<537>

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
214		X ₆ -Cl	H		A	2.76	621
215		X ₆ -Cl	H		A	2.57	623
216		X ₆ -Cl	H		A	2.96	470
217		X ₆ -Cl	H		A	2.68	607
218		X ₆ -Cl	H		A	2.77	621

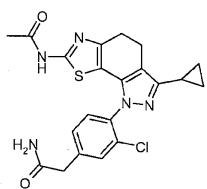
<538>

실시예 C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
219		X ₆ -Cl	H		A	2.68	607
220		X ₆ -Cl	H		A	2.69	621

<539>

<540> 실시예 14:

<541> 2-[4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-파라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐]-아세트아미드



<542>

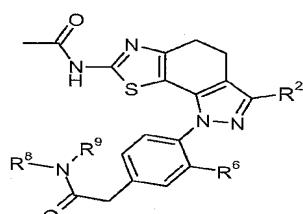
<543> 50 mg (0.113 mmol) [4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐]-아세트산, 55.80 mg (0.147 mmol) HATU 및 95.45 μ l (0.700 mmol) 트리에틸아민을 주위 온도에서 0.5시간 동안 4 mL 디클로로메탄 중에서 교반한 다음, 에탄올 중의 225.78 μ l (0.452 mmol) 2 mol 암모니아 용액을 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 5% 탄산칼륨 용액 및 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 상을 건조시키고 증발 건조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 결정화시킨다. 수율: 16.60 mg (33%), HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.57분, M_H⁺= 441.

<544>

다음 화합물을 유사하게 제조한다:

표 D

화학식 ID



<545>

실시 예 D	R ²	R ⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²²)	방법	RT [분]	M+H
1	x ₂ -cyclopropyl	x ₆ -Cl	cyclopentylmethylamino (x ₂₂)	A	3.14	524
2	x ₂ -cyclopropyl	x ₆ -Cl	1-(cyclopentylmethylamino)cyclopentylamino (x ₂₂)	A	2.48	593
3	x ₂ -cyclopropyl	x ₆ -Cl	1-(cyclopentylmethylamino)cyclohexylamino (x ₂₂)	A	2.41	593

<546>

실시예 D	R ²	R ⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²²)	방법	RT [분]	M+H
4		X ₆ -Cl		A	2,44	607
5		X ₆ -Cl		A	2,64	455
6		X ₆ -Cl		A	2,50	579

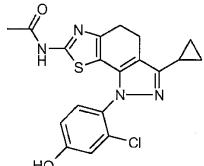
<547>

<548>

실시예 15:

<549>

N-[1-(2-클로로-4-하이드록시-페닐)-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일]-아세트아미드



<550>

<551>

192 mg (0.448 mmol) 4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-3-클로로-페닐-붕산 및 38.51 μ l (0.448 mmol) 과산화수소 (35%)를 주위 온도에서 16시간 동안 4 mL 물 중에서 교반한다. 이어서, 생성물을 흡인 여과하고 물로 세척하고 건조시킨다.

<552>

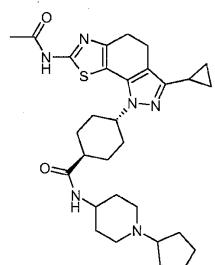
수율: 134.7 mg (75%). HPLC-MS: 방법 C, RT= 3.58분, MH+= 401.

<553>

실시예 16:

<554>

트랜스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실산 (1-사이클로펜틸-피페리딘-4-일)-아미드



<555>

<556>

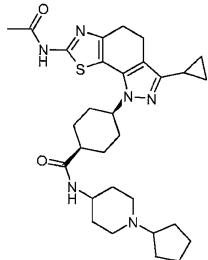
50 mg (0.125 mmol) 트랜스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실산을 3 mL 디메틸포름아미드에 넣고, 60 mg (0.158 mmol) HATU 및 100 μ l (0.588 mmol) 디이소프로필에틸아민을 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 0.25시간 동안 교반한 다음,

35 mg (0.145 mmol) 4-아미노-1-사이클로펜틸-피페리딘 디하이드로클로라이드를 부가한다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한다. 혼탁액을 흡인 여과하고, 침전물을 디메틸포름아미드 및 물로 세척하고 건조시킨다.

수율: 56 mg (81%). HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.40분, MH⁺= 551

실시예 17:

시스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산카복실산(1-사이클로펜틸-피페리딘-4-일)-아미드

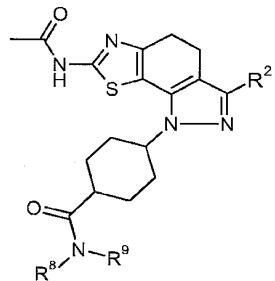


50 mg (0.125 mmol) 시스-4-(7-아세틸아미노-3-사이클로프로필-4,5-디하이드로-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-1-일)-사이클로헥산복실산을 3 mL 디메틸포름아미드에 넣고, 60 mg (0.158 mmol) 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로-포스페이트 (HATU) 및 100 μ l (0.588 mmol) 디이소프로필에틸아민을 부가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 0.25시간 동안 교반한 다음, 35 mg (0.145 mmol) 4-아미노-1-사이클로펜틸-피페리딘 디하이드로클로라이드를 부가한다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 용액을 디클로로메탄 및 5% 탄산칼륨 용액으로 추출한다. 유기 상을 상 분리 카트리지를 사용하여 분리시키고 증발 전조시킨다. 잔사를 크로마토그래피로 정제한다 (준분류 RP HPLC). 상응하는 분획을 합하고 동결건조시킨다. 74 mg (89%). NMR: LG102885. HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.32분, MH⁺= 551

다음 화합물을 유사하게 제조한다:

五 E

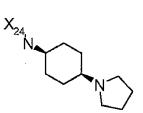
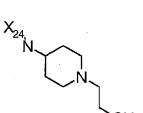
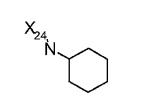
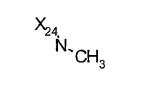
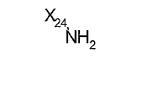
화학식 IE



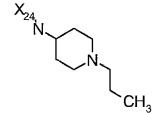
<563>

실시예 E	입체	R ²	NR ⁸ R ⁹ (= R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
1	시스	X ₂ -△		A	2.26	551
2	시스	X ₂ -△		A	2.40	565
3	시스	X ₂ -△		A	2.32	565

<564>

설시 예 E	입체	R ²	NR ⁹ R ⁹ (= R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
4	시스	X ₂ —△		A	2.27	551
5	시스	X ₂ —△		A	2.26	525
6	시스	X ₂ —△		A	2.92	482
7	시스	X ₂ —△		A	2.36	414
8	시스	X ₂ —△		A	2.28	400

실시예 E	입체	R ²	NR ⁸ R ⁹ (= R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
9	트랜스	X ₂		A	2.41	565
10	트랜스	X ₂		A	2.35	551
11	트랜스	X ₂		A	2.35	551
12	트랜스	X ₂		A	2.40	551
13	트랜스	X ₂		A	2.48	565

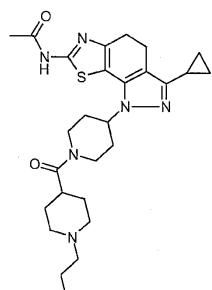
실시예 E	입체	R ²	NR ⁸ R ⁹ (= R ²⁴)	방법	RT [분]	M+H
14	트랜스	X ₂		A	2.34	525
15	트랜스	X ₂		A	2.96	482
16	트랜스	X ₂		A	2.41	414
17	트랜스	X ₂		A	2.35	400

<567>

<568> 실시예 18:

<569>

N-{3-사이클로프로필-1-[1-(1-프로필-피페리딘-4-카보닐)-피페리딘-4-일]-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일}-아세트아미드



<570>

<571>

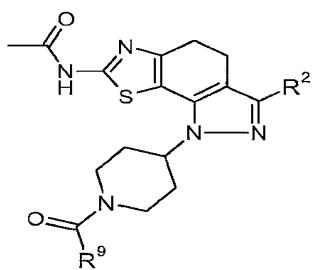
100 mg (0.213 mmol) N-{3-사이클로프로필-1-[1-(피페리딘-4-카보닐)-피페리딘-4-일]-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일}-아세트아미드, 20 mg (0.344 mmol) 프로피온알데히드 및 37 mg (0.451 mmol) 나트륨 아세테이트를 주위 온도에서 24시간 동안 10 mL 디클로로메탄/아세토니트릴 중에서 교반한다. 이어서, 혼합물을 증발시키고, 잔사를 10 mL 5% 탄산칼륨 용액과 함께 교반하고, 흡인 여과하고 물로 세척한다. 침전물을 크로마토그래피(HPLC)로 정제한다.

<572>

수율: 43 mg (39%). HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.34분, MH+= 511/569.

<573>

다음 화합물을 유사하게 제조한다:

F**화학식 IF**

<574>

실시예 F	R ²	R ⁹	방법	RT [분]	M+H
1			C	4.09	468
2			A	2.31	537
3			A	2.51	551

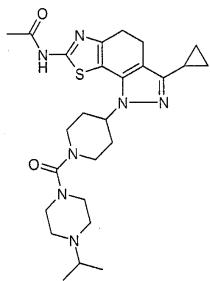
<575>

실시예 F	R ²	R ⁹	방법	RT [분]	M+H
4			A	2.60	565
5			A	2.33	537

<576>

<577> 실시예 19:

<578> N-{3-사이클로프로필-1-[1-(4-아소프로필-페페라진-1-카보닐)-페페리딘-4-일]-4,5-디하이드로-1H-페라졸로[3', 4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일}-아세트아미드



<579>

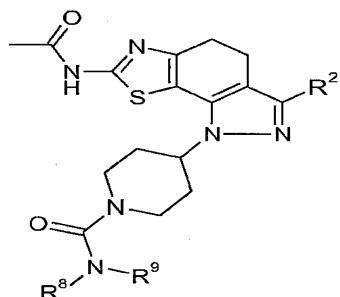
<580> 100 mg (0.254 mmol) N-(3-사이클로프로필-1-페리딘-4-일-4,5-디하이드로-1H-피라졸로[3',4':3,4]벤조[1,2-d]티아졸-7-일)-아세트아미드, 25 mg (0.084 mmol) 트리포스겐 및 78 μ l (0.563 mmol) 트리에틸아민을 20 mL 디클로로메탄/테트라하이드로푸란에 넣고, 1시간 동안 교반하면서 환류시킨다. 이어서, 혼합물을 33 mg (0.257 mmol) 이소프로필-피페라진과 합하고 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 이어서, 이를 증발시키고, 잔사를 10 mL의 10% 탄산수소칼륨 용액과 함께 교반하고 흡인 여과한다. 침전물을 크로마토그래피(HPLC)로 정제한다. 수율: 20 mg (15%). HPLC-MS: 방법 A, RT= 2.30분, M⁺= 512.

<581>

다음 화합물을 유사하게 제조한다:

표 G

화학식 IG



<582>

실시 예 G	R ²	NR ⁸ R ⁹ (=R ²²)	방법	RT [분]	M+H
1	X ₂ △	X ₂₂ 	A	1.59	538

<583>

2			A	2.41	526
3			A	2.35	538
4			A	2.28	512

<584>

생물학적 시험

<586>

실시예를 통해 언급한 화학식 I의 화합물은 PI3-키나제에 대한 친화도, 즉 600nmol/l 이하의 IC_{50} 값을 시험에서 특징으로 한다.

<587>

PI3K γ 에 대한 화합물의 억제 활성을 측정하기 위해, 시험관내 키나제 검정을 사용하였다. Sf9-세포[스포돕테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 9]로부터의 $\text{G}\beta_1\gamma_2\text{-His}$ 및 p101-GST/p110 γ 의 발현 및 정제는 이미 기술되어 있다[참조: Maier et al., J. Biol. Chem. 1999 (274) 29311-29317].

<588>

시험하고자 하는 화합물 $10\mu\text{l}$ 을 96 웰 PVDF 필터 플레이트($0.45\mu\text{M}$)에 배치하고 PI3K 1 내지 3ng 및 $\text{G}\beta_1\gamma_2\text{-His}$ 20 내지 60ng 을 함유한 지질 소포($\text{PIP}_2(0.7\mu\text{g}/\text{웰})$ $30\mu\text{l}$, 포스파티딜에탄올아민($7.5\mu\text{g}/\text{웰}$), 포스파티딜세린($7.5\mu\text{g}/\text{웰}$), 스핀고미엘린($0.7\mu\text{g}/\text{웰}$) 및 포스파티딜콜린($3.2\mu\text{g}/\text{웰}$))와 함께 20분 동안 항온처리하였다. 반응 완충액(40mM Hepes , pH 7.5, 100mM NaCl , 1mM EGTA , 1mM 글리세로포스페이트 , 1mM DTT , 7mM MgCl_2 및 0.1% BSA; $1\mu\text{M ATP}$ 및 $0.2\mu\text{Ci}[-^{33}\text{P}]\text{-ATP}$) $10\mu\text{l}$ 을 첨가하여 반응을 개시하고, 주위 온도에서 120분 동안 항온처리하였다. 진공을 적용하여 반응 용액을 필터를 통해 흡인하고, PBS $200\mu\text{l}$ 로 세척하였다. 플레이트를 50°C 에서 건조시킨 후, 탑-카운트(Top-Count) 측정 장치를 사용하여 섬광 액체 $50\mu\text{l}$ 을 첨가한 다음 플레이트에 남아있는 방사능을 측정하였다.

<589>

질병의 범위

<590>

화학식 I의 화합물은 치료학적 분야에서 다양한 가능한 용도를 특징으로 하는 것으로 밝혀졌다. PI3-키나제 조절제로서의 약제학적 활성으로 인해 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물이 바람직하게 사용되는 분야를 특별히 언급할 수 있다.

<591>

일반적으로, 이러한 분야는 PI3-키나제가 병리에 관련되는 질환, 특히 염증성 및 알레르기성 질환이다. 염증성 및 알레르기성 호흡기 질병, 위장관의 염증성 질환, 운동 기구의 염증성 질환, 염증성 및 알레르기성 피부 질환, 염증성 안질환, 비점막의 질환, 자가면역 반응과 관련된 염증성 또는 알레르기성 질병, 또는 신장 염증을 특별히 언급할 수 있다. 치료는 증상적, 순응적, 치료적 또는 예방적일 수 있다.

<592>

특별히 언급할 여지가 있는 호흡기 질병은 만성 및/또는 폐쇄성 호흡기 질병일 것이다. 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 이의 약리학적 특성으로 인해 다음의 질환을 감소시킬 수 있다:

- 조직 손상

- 기도의 염증

<595> · 기관지 과민반응

<596> · 염증의 결과로서 폐의 재건 과정

<597> · 질환의 악화(진행).

<598> 본 발명에 따른 화합물은 만성 기관지염, 급성 기관지염, 세균 또는 바이러스 감염 또는 진균 또는 연충에 의해 유발된 기관지염, 알레르기성 기관지염, 독성 기관지염, 만성 폐쇄성 기관지염(COPD), 천식(내인성 또는 알레르기성), 소아 천식, 기관지확장증, 알레르기성 폐포염, 알레르기성 또는 비알레르기성 비염, 만성 부비강염, 낭포성 섬유증 또는 점액점착증, 알파-1-안티트립신 결핍증, 기침, 폐기종, 간질성 폐질환, 예를 들면, 폐섬유증, 석면증 및 규폐증 및 폐포염; 과민반응성 기도, 비강 용종, 폐부종, 예를 들면, 독성 폐부종 및 ARDS/IRDS, 다양한 원인의 폐렴, 예를 들면, 방사선 유도되거나 흡연에 의해 유발된 폐렴, 또는 감염성 폐렴, 교원질증, 예를 들면, 홍반성 루푸스, 천신성 경피증, 사르코이드증 또는 베크병을 치료하기 위한 약제를 제조하는데 특히 바람직하다.

<599> 화학식 I의 화합물은 또한 피부 질환, 예를 들면, 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증(원형 모발 손실), 다형 삼출성 홍반(스티븐스-존슨 증후군), 포진상 피부염, 경피증, 백반증, 담마진(두드러기), 홍반성 루푸스, 모낭성 및 표재성 농피증, 내인성 및 외인성 여드름, 주사성 여드름, 및 기타 염증성 또는 알레르기성 또는 중식성 피부 질환을 치료하는 데 적합하다.

<600> 또한, 화학식 I의 화합물은 자가면역 반응과 관련된 염증성 또는 알레르기성 질병, 예를 들면, 염증성 장질환, 예를 들면, 크론병 또는 케양성 대장염; 관절염 유형의 질환, 예를 들면, 류마티스성 또는 건선성 관절염, 골관절염, 류마티스성 척추염 및 다른 관절염 증상 또는 다발성 경화증의 경우에 치료학적으로 사용하기에 적합하다.

<601> 화학식 I의 화합물을 함유하는 약제로 치료할 수 있는 하기의 일반적인 염증성 또는 알레르기성 질환을 또한 언급할 수 있다:

<602> · 안구의 염증, 예를 들면, 진균 또는 세균에 의한 감염으로 유발된 다양한 종류의 결막염, 알레르기 결막염, 과민성 결막염, 약물 유도된 결막염, 각막염, 포도막염.

<603> · 비점막의 질환, 예를 들면, 알레르기성 비염/부비강염 또는 비강 용종.

<604> · 염증성 또는 알레르기성 상태, 예를 들면, 전신 홍반성 루푸스, 만성 간염, 신장 염증, 예를 들면, 사구체신염, 간질성 신염 또는 특발성 신증후군.

<605> 약리학적 활성을 기초로 하여 화학식 I의 화합물을 함유하는 약물로 치료할 수 있는 다른 질환에는 독성 또는 패혈증성 쇼크 증후군, 죽상경화증, 중이 감염(중이염), 심장 비대, 심기능저하, 뇌출증, 혀혈성 재판류 손상 또는 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 파킨슨병 또는 알츠하이머병이 포함된다.

배합물

<607> 화학식 I의 화합물은 그 자체로 사용하거나, 화학식 I의 다른 활성 물질과 배합하여 사용할 수 있다. 경우에 따라, 화학식 I의 화합물은 W와 배합하여 사용할 수도 있으며, 여기서 W는 약리학적 활성 물질을 나타내며, (예를 들면) 베타모방제(betamimetics), 항콜린제, 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, LTD4-길항제, EGFR-억제제, 도파민 효능제, H1-항히스타민, PAF-길항제 및 PI3-키나제 억제제, 바람직하게는 PI3-키나제 억제제로부터 선택된다. 또한, W의 이중 또는 삼중 배합물을 화학식 I의 화합물과 배합할 수 있다. W의 배합물은, 예를 들면, 다음과 같다:

<608> - W는 항콜린제, 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, EGFR-억제제 및 LTD4-길항제로부터 선택된 활성 물질과 배합된 베타모방제를 나타내고,

<609> - W는 베타모방제, 코르티코스테로이드, PDE4-억제제, EGFR-억제제 및 LTD4-길항제로부터 선택된 활성 물질과 배합된 항콜린제를 나타내며,

<610> - W는 PDE4-억제제, EGFR-억제제 및 LTD4-길항제로부터 선택된 활성 물질과 배합된 코르티코스테로이드를 나타내고,

<611> - W는 EGFR-억제제 및 LTD4-길항제로부터 선택된 활성 물질과 배합된 PDE4-억제제를 나타내며,

- <612> - W는 LTD4-길항체와 배합된 EGFR-억제제를 나타낸다.
- <613> 베타모방제로서 사용되는 화합물은 바람직하게는 알부테롤, 아르포모테롤, 밤부테롤, 비톨테롤, 바록사테롤, 카부테롤, 클렌부테롤, 페노테롤, 포모테롤, 헥소프레날린, 이부테롤, 이소에타린, 이소프레날린, 레보살부타몰, 말부테롤, 멜루아드린, 메타프로테레놀, 오르시프레날린, 피부테롤, 프로카테롤, 레프로테롤, 리미테롤, 리토드린, 살메파몰, 살메테롤, 소테레놀, 셀폰테롤, 테르부탈린, 티아라미드, 톨루부테롤, 진테롤, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 및 임의로 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 또는 수화물 형태의
- <614> - 3-(4-{6-[2-하이드록시-2-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-페닐)-에틸아미노]-헥실옥시}-부틸)-벤질-셀폰아미드,
- <615> - 5-[2-(5,6-디에틸-인단-2-일아미노)-1-하이드록시-에틸]-8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온,
- <616> - 4-하이드록시-7-[2-{[2-{[3-(2-페닐에톡시)프로필]셀포닐}에틸]-아미노}에틸]-2(3H)-벤조티아졸론,
- <617> - 1-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)-2-[4-(1-벤즈이미다졸릴)-2-메틸-2-부틸아미노]에탄올,
- <618> - 1-[3-(4-메톡시벤질-아미노)-4-하이드록시페닐]-2-[4-(1-벤즈이미다졸릴)-2-메틸-2-부틸아미노]에탄올,
- <619> -
1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-[3-(4-N,N-디메틸아미노페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올,
- <620> - 1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올,
- <621> -
1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-[3-(4-n-부틸옥시페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올,
- <622> - 1-[2H-5-하이드록시-3-옥소-4H-1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-{4-[3-(4-메톡시페닐)-1,2,4-트리아졸-3-일]-2-메틸-2-부틸아미노}에탄올,
- <623> - 5-하이드록시-8-(1-하이드록시-2-이소프로필아미노부틸)-2H-1,4-벤즈옥사진-3-(4H)-온,
- <624> - 1-(4-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸페닐)-2-3급-부틸아미노)에탄올,
- <625> -
6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <626> - 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(에틸 4-펜옥시-아세테이트)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <627> - 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-펜옥시-아세트산)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <628> - 8-{2-[1,1-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페닐)-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <629> - 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-하이드록시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <630> - 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-이소프로필-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <631> - 8-{2-[4-에틸-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <632> -
8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,
- <633> - 4-(4-{2-[2-하이드록시-2-(6-하이드록시-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-8-일)-에틸아미노]-2-메틸-프로필}-펜옥시)-부티르산,
- <634> - 8-{2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온,

진-3-온 및

<635> - 1-(4-에톡시-카보닐아미노-3-시아노-5-플루오로페닐)-2-(3급-부틸아미노)에탄올로부터 선택된 화합물이다. 본 발명에 따르면, 베타모방제의 산 부가염은 바람직하게는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로부터 선택된다.

<636> 사용되는 항콜린제는 바람직하게는 티오토로피움염, 바람직하게는 브로마이드염, 옥시트로피움염, 바람직하게는 브로마이드염, 플루트로피움염, 바람직하게는 브로마이드염, 이프라트로피움염, 바람직하게는 브로마이드염, 글리코피로니움염, 바람직하게는 브로마이드염, 트로스피움염, 바람직하게는 클로라이드염, 툴테로딘으로부터 선택된 화합물이다. 상기 언급한 염에서, 양이온은 약리학적 활성 성분이다. 음이온으로서, 상기 언급한 염은 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 벤조에이트 또는 p-톨루엔설포네이트를 함유할 수 있으며, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 메탄설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트가 짹이온으로서 바람직하다. 모든 염들 중에서, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드 및 메탄설포네이트가 특히 바람직하다.

<637> 다른 명시된 화합물은 다음과 같다:

<638> - 트로페놀 2,2-디페닐프로피오네이트-메토브로마이드,

<639> - 스코핀 2,2-디페닐프로피오네이트-메토브로마이드,

<640> - 스코핀 2-플루오로-2,2-디페닐아세테이트-메토브로마이드,

<641> - 트로페놀 2-플루오로-2,2-디페닐아세테이트-메토브로마이드,

<642> - 트로페놀 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트-메토브로마이드,

<643> - 스코핀 3,3',4,4'-테트라플루오로벤질레이트-메토브로마이드,

<644> - 트로페놀 4,4'-디플루오로벤질레이트-메토브로마이드,

<645> - 스코핀 4,4'-디플루오로벤질레이트-메토브로마이드,

<646> - 트로페놀 3,3'-디플루오로벤질레이트-메토브로마이드,

<647> - 스코핀 3,3'-디플루오로벤질레이트-메토브로마이드,

<648> - 트로페놀 9-하이드록시-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<649> - 트로페놀 9-플루오로-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<650> - 스코핀 9-하이드록시-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<651> - 스코핀 9-플루오로-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<652> - 트로페놀 9-메틸-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<653> - 스코핀 9-메틸-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<654> - 사이클로프로필트로핀 벤질레이트-메토브로마이드,

<655> - 사이클로프로필트로핀 2,2-디페닐프로피오네이트-메토브로마이드,

<656> - 사이클로프로필트로핀 9-하이드록시-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<657> - 사이클로트로핀 9-메틸-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<658> - 사이클로트로핀 9-메틸-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<659> - 사이클로트로핀 9-하이드록시-플루오렌-9-카복실레이트-메토브로마이드,

<660> - 메틸 사이클로프로필트로핀 4,4'-디플루오로벤질레이트-메토브로마이드,

- <661> - 트로페놀 9-하이드록시-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드,
- <662> - 스코핀 9-하이드록시-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드,
- <663> - 트로페놀 9-메틸-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드,
- <664> - 스코핀 9-메틸-크산텐-9-카복실레이트 메토브로마이드,
- <665> - 트로페놀 9-에틸-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드,
- <666> - 트로페놀 9-디플루오르메틸-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드 및
- <667> - 스코핀 9-하이드록시메틸-크산텐-9-카복실레이트-메토브로마이드.
- <668> 코르티코스테로이드로는, 프레드니솔론, 프레드니손, 부티소코르트 프로피오네이트, 플루니솔리드, 베클로메타손, 트리암시놀론, 부데소니드, 플루티카손, 모메타손, 시클레소니드, 로플레포니드, 덱사메타손, 베타메타손, 데플라자코트, RPR-106541, NS-126, ST-26, 및 임의로 이의 라세미체, 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 염 및 유도체, 용매화물 및/또는 수화물 형태의
- <669> - (S)-플루오로메틸 6,9-디플루오로-17-[(2-프라닐카보닐)옥시]-11-하이드록시-16-메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17-카보티오네이트,
- <670> - (S)-(2-옥소-테트라하이드로-푸란-3S-일) 6,9-디플루오로-11-하이드록시-16-메틸-3-옥소-17-프로피오닐옥시-안드로스타-1,4-디엔-17-카보티오네이트 및
- <671> - 에티프레드놀-디클로로아세테이트로부터 선택된 화합물을 사용하는 것이 바람직하다. 스테로이드에 대한 모든 언급은 존재할 수 있는 이의 모든 염 또는 유도체, 수화물 또는 용매화물에 대한 언급을 포함한다. 스테로이드의 가능한 염 및 유도체의 예는 이의 알칼리 금속염, 예를 들면, 나트륨염 또는 칼륨염, 설포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 디하이드로겐포스페이트, 팔미테이트, 피발레이트 또는 푸로에이트일 수 있다.
- <672> 사용할 수 있는 PDE4 억제제는 바람직하게는 엔프로필린, 테오필린, 로플루밀라스트, 아리플로(킬로밀라스트), 토피밀라스트, 푸마펜트린, 리리밀라스트, 아로필린, 아티조람, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396(Sch-351591), AWD-12-281(GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 및 임의로 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 및/또는 수화물 형태의
- <673> - N-(3,5-디클로로-1-옥소-파리딘-4-일)-4-디플루오로메톡시-3-사이클로프로필메톡시벤즈아미드,
- <674> - (-)p-[(4aR^{*},10bS^{*})9-에톡시-1,2,3,4,4a,10b-헥사하이드로-8-메톡시-2-메틸벤조[s][1,6]나프티리딘-6-일]-N,N-디이소프로필벤즈아미드,
- <675> - (R)-(+)-1-(4-브로모벤질)-4-[(3-사이클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-2-파롤리돈,
- <676> - 3-(사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-1-(4-N'-[N-2-시아노-S-메틸-이소티오우레이도]벤질)-2-파롤리돈,
- <677> - 시스[4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)사이클로헥산-1-카복실산],
- <678> - 2-카보메톡시-4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)사이클로헥산-1-온,
- <679> - 시스[4-시아노-4-(3-사이클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)사이클로헥산-1-올],
- <680> - (R)-(+)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)파롤리딘-2-일리덴]아세테이트,
- <681> - (S)-(-)-에틸[4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)파롤리딘-2-일리덴]아세테이트,
- <682> - 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(2-티에닐)-9H-파라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘 및
- <683> - 9-사이클로펜틸-5,6-디하이드로-7-에틸-3-(3급-부틸)-9H-파라졸로[3,4-c]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]파리딘으로부터 선택된 화합물이다. 본 발명에 따르면, 베타모방제의 산 부가염은 바람직하게는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트

로부터 선택된다.

- <684> 사용되는 LTD4-길항제는 바람직하게는 몬테루카스트, 프란루카스트, 자피루카스트, MCC-847(ZD-3523), MN-001, MEN-91507(LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, 및 임의로 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 및/또는 수화물 형태의
- <685> - 1-(((R)-(3-(2-(6,7-디플루오로-2-퀴놀리닐)에테닐)페닐)-3-(2-(2-하이드록시-2-프로필)페닐)티오)-메틸사이클로프로판-아세트산,
- <686> - 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-디클로로-티에노[3,2-b]페리딘-5-yl)-(E)-에테닐)페닐)-3-(2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐)-프로필)티오)메틸)사이클로프로판-아세트산 및
- <687> - [2-[2-(4-3급-부틸-2-티아졸릴)-5-벤조푸라닐]옥시메틸]페닐]-아세트산으로부터 선택된 화합물이다. 본 발명에 따르면, 베타모방제의 산 부가염은 바람직하게는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로석시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로부터 선택된다. LTD4-길항제가 임의로 형성할 수 있는 염 또는 유도체는, 예를 들면, 알칼리 금속염, 예를 들면, 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 설포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로파오네이트, 디하이드로겐포스페이트, 팔미테이트, 피발레이트 또는 푸로에이트를 의미한다.
- <688> 사용할 수 있는 EGFR-억제제는 바람직하게는 세툭시맙, 트라스투주맙, ABX-EGF, Mab ICR-62, 및 임의로 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 또는 수화물 형태의
- <689> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <690> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디에틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <691> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <692> - 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,
- <693> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <694> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-[S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시]-퀴나졸린,
- <695> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-((R)-2-메톡시메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <696> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[2-((S)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린,
- <697> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <698> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{[4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,
- <699> - 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-(N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <700> - 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{[4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-에틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,

- <701> - 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일 }아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <702> - 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-({4-[N-(테트라하이드로페란-4-일)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일 }아미노)-7-사이클로프로필메톡시-퀴나졸린,
- <703> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{ [4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린,
- <704> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{ [4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-퀴나졸린,
- <705> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일 }아미노)-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,
- <706> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{ [4-(N-사이클로프로필-N-메틸-아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-사이클로펜틸옥시-퀴나졸린,
- <707> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{ [4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,
- <708> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{ [4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,
- <709> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6,7-비스-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,
- <710> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(모르폴린-4-일)-프로필옥시]-6-[(비닐-카보닐)아미노]-퀴나졸린,
- <711> - 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-(4-하이드록시-페닐)-7H-피롤로o[2,3-d]파리미딘,
- <712> - 3-시아노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{ [4-(N,N-디메틸아미노)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-에톡시-퀴나졸린,
- <713> - 4-{ [3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐]아미노}-6-(5-{ [(2-메탄설포닐-에틸)아미노]메틸}-푸란-2-일)퀴나졸린,
- <714> - 4-[(R)-(1-페닐-에틸)아미노]-6-{ [4-((R)-6-메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <715> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-{ [4-(모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]-아미노}-7-[(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,
- <716> - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-({4-[N,N-비스-(2-메톡시-에틸)-아미노]-1-옥소-2-부텐-1-일 }아미노)-7-[(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,
- <717> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{ [4-(5,5-디메틸-2-옥소-모르폴린-4-일)-1-옥소-2-부텐-1-일]아미노}-퀴나졸린,
- <718> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-메톡시-퀴나졸린,
- <719> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-[(R)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,
- <720> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-7-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-6-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,
- <721> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{2-[4-(2-옥소-모르폴린-4-일)-파페리딘-1-일]-에톡시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <722> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-파페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,
- <723> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <724> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

- <725> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <726> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <727> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <728> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(메톡시메틸)카보닐]-피페리딘-4-일-옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <729> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(피페리딘-3-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <730> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-아세틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,
- <731> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린,
- <732> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-하이드록시-퀴나졸린,
- <733> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,
- <734> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(디메틸아미노)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <735> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <736> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{트랜스-4-[(모르폴린-4-일)설포닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <737> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-4-일옥시)-7-(2-아세틸아미노-에톡시)-퀴나졸린,
- <738> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-4-일옥시)-7-(2-메탄설포닐아미노-에톡시)-퀴나졸린,
- <739> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(피페리딘-1-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,
- <740> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-아미노카보닐메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <741> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(테트라하이드로페란-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <742> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <743> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(모르폴린-4-일)설포닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <744> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-에탄설포닐아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <745> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-에톡시-퀴나졸린,
- <746> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,
- <747> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,
- <748> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-아세틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <749> - 4-[3-에티닐-페닐)아미노]-6-[1-(3급-부틸옥시카보닐)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,
- <750> - 4-[3-에티닐-페닐)아미노]-6-(테트라하이드로페란-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,
- <751> - 4-[3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[(피페리딘-1-일)카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-

1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<752> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-{N-[4-메틸-피페라진-1-일]카보닐]-N-메틸-아미노}-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<753> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[(모르폴린-4-일)카보닐아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<754> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[2-(2-옥소페롤리딘-1-일)에틸]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<755> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,

<756> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-아세틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<757> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<758> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<759> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-7-(2-메톡시-에톡시)-퀴나졸린,

<760> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-이소프로필옥시카보닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<761> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(시스-4-메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<762> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{시스-4-[N-(2-메톡시-아세틸)-N-메틸-아미노]-사이클로헥산-1-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<763> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-(피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<764> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,

<765> - 4-[(3-에티닐-페닐)아미노]-6-{1-[(모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<766> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(시스-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<767> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(2-메틸-모르폴린-4-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<768> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(S,S)-(2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵트-5-일)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<769> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(N-메틸-N-2-메톡시에틸-아미노)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<770> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-에틸-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<771> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(2-메톡시에틸)카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<772> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-{1-[(3-메톡시프로필-아미노)-카보닐]-피페리딘-4-일옥시}-7-메톡시-퀴나졸린,

<773> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-메탄설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,

<774> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[시스-4-(N-아세틸-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,

<775> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<776> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[트랜스-4-(N-메탄설포닐-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시]-7-메톡시-퀴나졸린,

<777> -

4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-디메틸아미노-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<778> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(트랜스-4-{N-[모르폴린-4-일]카보닐]-N-메틸-아미노)-사이클로헥산-1-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린,

<779> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-모르폴린-4-일)-에톡시]-7-[(S)-(테트라하이드로푸란-2-일)메톡시]-퀴나졸린,

<780> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린 및

<781> - 4-[(3-클로로-4-플루오로-페닐)아미노]-6-(1-시아노-피페리딘-4-일옥시)-7-메톡시-퀴나졸린으로부터 선택된 화합물이다. 본 발명에 따르면, 바람직한 베타모방제의 산 부가염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로벤조에이트, 하이드로설헥시네이트, 하이드로p-톨루엔설포네이트로부터 선택된다.

<782> 사용되는 도파민 효능제는 바람직하게는 임의로 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 또는 수화물 형태의 브로모크립틴, 카베르골린, 알파-디하이드로에르고크립틴, 리수리드, 퍼골리드, 프라미펙솔, 록신돌, 로피리놀, 탈리펙솔, 테글리드 및 비오잔으로부터 선택된 화합물이다. 본 발명에 따르면, 바람직한 베타모방제의 산 부가염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로설헥시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로부터 선택된다.

<783> 사용할 수 있는 H1-항히스타민은 바람직하게는 임의로 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 또는 수화물 형태의 에피나스틴, 세티리진, 아젤라스틴, 펙소페나딘, 레보카바스틴, 로라타딘, 미조라스틴, 케토티펜, 에메다스틴, 디메틴덴, 클레마스틴, 바미핀, 섹스클로르페니라민, 페니라민, 독실아민, 클로르페녹사민, 디멘하이드레이트, 디펜하이드라민, 프로메타진, 에바스틴, 데스로라티딘 및 메클로진으로부터 선택된 화합물이다. 본 발명에 따르면, 바람직한 베타모방제의 산 부가염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로설헥시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로부터 선택된다.

<784> 사용되는 PAF-길항제는 바람직하게는 임의로 라세미체, 에난티오머, 부분입체이성체 형태, 및 임의로 이의 약리학적으로 허용되는 산 부가염, 용매화물 또는 수화물 형태의

<785> - 4-(2-클로로페닐)-9-메틸-2-[3(4-모르폴리닐)-3-프로파논-1-일]-6H-티에노-[3,2-f]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀 및

<786> - 6-(2-클로로페닐)-8,9-디하이드로-1-메틸-8-[(4-모르폴리닐)카보닐]-4H,7H-사이클로-펜타-[4,5]티에노-[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀으로부터 선택된 화합물이다. 본 발명에 따르면, 바람직한 베타모방제의 산 부가염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 하이드로설페이트, 하이드로포스페이트, 하이드로메탄설포네이트, 하이드로니트레이트, 하이드로말레이트, 하이드로아세테이트, 하이드로시트레이트, 하이드로푸마레이트, 하이드로타르트레이트, 하이드로옥살레이트, 하이드로설헥시네이트, 하이드로벤조에이트 및 하이드로-p-톨루엔설포네이트로부터 선택된다.

<787> 사용되는 PI3-키나제-δ-억제제는 바람직하게는 IC87114, 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-(2-클로로페닐)-6,7-디메톡시-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-0-일메틸)-6-브로모-3-(2-클로로페닐)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-0-일메틸)-3-(2-클로로페닐)-7-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-6-클로로-3-(2-클로로페닐)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-(2-클로로페닐)-5-클로로-3-(2-클로로페닐)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-클로로-3-(2-클로로페닐)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-8-클로로-3-(2-클로로페닐)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-비페닐-2-일-5-클로로-3H-퀴나졸린-4-온; 5-클로로-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-클로로-3-(2-플루오로페닐)-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-클로로-3-(2-플루오로페닐)-3 H-퀴나졸린-4-온; 3-비페닐-2-일-5-클로로-2-(9H-푸린

-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 5-클로로-3-(2-메톡시페닐)-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-5-플루오로-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-6,7-디메톡시-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 6-브로모-3-(2-클로로페닐)-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-벤조[g]퀴나졸린-4-온; 6-클로로-3-(2-클로로페닐)-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-7-니트로-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-6-하이드록시-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 5-클로로-3-(2-클로로페닐)-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-7-디플루오로-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-6-플루오로-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-(2-이소프로필페닐)-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온;

3-(2-플루오로페닐)-5-메틸-2-(9H-푸린-6-일-설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-클로로-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-클로로-3-(2-메톡시-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-아미노-9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3-사이클로프로필-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 3-사이클로프로필메틸-5-메틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-사이클로프로필메틸-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-3-펜에틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-아미노-9H-푸린-6-일설파닐메틸)-5-메틸-3-펜에틸-3H-퀴나졸린-4-온; 3-사이클로펜틸-5-메틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-사이클로펜틸-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페리딘-3-일)-5-메틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-아미노-9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3-사이클로페리딘-3-일)-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 3-메틸-4-[5-메틸-4-옥소-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-4H-퀴나졸린-3-일]-벤조산; 3-사이클로프로필-5-메틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-사이클로프로필-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-3-(4-니트로벤질)-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-사이클로헥실-5-메틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-사이클로헥실-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-아미노-9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3-사이클로-헥실-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-3-(E-2-페닐사이클로프로필)-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-5-플루오로-2-[(9H-푸린-6-일아미노)메틸]-3H-퀴나졸린-4-온;

2-[(2-아미노-9H-푸린-6-일아미노)메틸]-3-(2-클로로페닐)-5-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-[(9H-푸린-6-일아미노)메틸]-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-[(2-플루오로-9H-푸린-6-일아미노)메틸]-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; (2-클로로페닐)-디메틸아미노-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 5-(2-벤질옥시에톡시)-3-(2-클로로페닐)-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-5-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일메틸 6-아미노푸린-9-카복실레이트; N-[3-(2-클로로페닐)-5-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로-퀴나졸린-2-일메틸]-2-(9H-푸린-6-일설파닐)-아세트아미드; 2-[1-(2-플루오로-9H-푸린-6-일아미노)에틸]-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸]-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-디메틸아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-(2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로-푸린-7-일메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(아미노-디메틸아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-아미노-9H-푸린-6-일설파닐메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일설파닐메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-(7-메틸-7H-푸린-6-일설파닐메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-페리미딘-4-일설파닐메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-푸린-7-일메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-(9-메틸-9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-6-디아미노-페리미딘-4-일설파닐메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-(5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1.5-a]페리미딘-7-일설파닐메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온); 5-메틸-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일설파닐메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-3-o-톨릴-2-(H-[1,2,4]트리아졸-3-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-아미노-6-클로로-푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-7-일메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(7-아미노-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일-메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(7-아미노-

1,2,3-트리아졸로[4,5-d]페리미딘-1-일-메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노-9H-푸린-2-일설파닐메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-아미노-6-에틸아미노-페리미딘-4-일설파닐메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(3-아미노-5-메틸설파닐-1,2,4-트리아졸-1-일-메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-(6-메틸아미노푸린-9-일메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-벤질아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2,6-디아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; N-{2-[5-메틸-4-옥소-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-4H-퀴나졸린-3-일]-페닐}-아세트아미드; 5-메틸-3-(E-2-메틸-사이클로헥실)-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-[5-메틸-4-옥소-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-4H-퀴나졸린-3-일]-벤조산; 3-{2-[(2-디메틸아미노에틸)메틸아미노]-페닐}-5-메틸-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-5-메톡시-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2-클로로페닐)-5-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 3-벤질-5-메톡시-2-(9H-푸린-6-일설파닐메틸)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-(2-벤질옥시페닐)-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-(2-하이드록시페닐)-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(1-(2-아미노-9H-푸린-6-일아미노)에틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)프로필]-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(1-(2-플루오로-9H-푸린-6-일아미노)프로필)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(1-(2-아미노-9H-푸린-6-일아미노)프로필)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-벤질옥시-1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-5-메틸-3-o-톨릴-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-{2-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)-에톡시)-페닐}-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-3-(2-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐)-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-3-(2-프로프-2-이닐옥시페닐)-3H-퀴나졸린-4-온; 2-(2-(1-(6-아미노푸린-9-일메틸)-5-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일)-페녹시)-아세트아미드; 5-클로로-3-(3,5-디플루오로-페닐)-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-프로필]-3H-퀴나졸린-4-온; 3-페닐-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-프로필]-3H-퀴나졸린-4-온; 6-플루오로-3-페닐-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(2,6-디플루오로-페닐)-5-메틸-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(3,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-3-페닐-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 3-(3-클로로-페닐)-5-메틸-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 5-메틸-3-페닐-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-메틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 2-[(2-아미노-9H-푸린-6-일아미노)-메틸]-3-(3,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-3H-퀴나졸린-4-온; 3-{2-[(2)-디에틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-5-메틸-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 5-클로로-3-(2-플루오로-페닐)-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 5-클로로-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온; 6-플루오로-3-(3-플루오로-페닐)-2-[1-(9H-푸린-6-일아미노)-에틸]-3H-퀴나졸린-4-온으로부터 선택된 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 용매화물이다.

제형

<788> 본 발명에 따르는 화합물은 경구, 경피, 흡입, 비경구 또는 설하 경로로 투여될 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물은 통상의 제제, 예를 들어, 필수적으로 약제학적 불활성 담체 및 유효량의 활성 성분으로 이루어진 조성물, 예를 들어, 정제, 제과정, 캡슐제, 로젠지제, 산제, 용액제, 혼탁액, 유제, 시럽제, 좌제, 경피 시스템 등에 활성 성분으로 제공된다. 본 발명에 따르는 화합물의 유효량은 경피 투여의 경우, 0.1 내지 5000mg/투여량, 바람직하게는 1 내지 500mg/투여량, 보다 바람직하게는 5 내지 300mg/투여량이고, 정맥내, 피하 또는 근육내 투여의 경우에는, 0.001 내지 50mg/투여량, 바람직하게는 0.1 내지 10mg/투여량이다. 흡입 제형의 예는 흡입용 산제, 추진체 함유 정량식 에어로졸 또는 추진체 부재 흡입용 용액을 포함한다. 본 발명의 범위내에서, 용어 추진체 부재 흡입용 용액은 또한 농축물 또는 멸균 기성 흡입용 용액을 포함한다. 흡입 사용하기 위해, 산제, 에탄올성 용액 또는 수용액을 사용하는 것이 바람직하다. 흡입용으로, 본 발명에 따라, 0.01 내지 1.0%, 바람직하게는 0.1 내지 0.5% 활성 물질을 함유하는 용액이 적합하다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물을 주입용 용액으로서, 바람직하게는 생리 염수 또는 영양소 염수 용액으로 사용할 수도 있다.

<790> 본 발명에 따른 화합물은 그 자체로 또는 본 발명에 따른 다른 활성 물질과 배합하여, 임의로 또한 다른 약리학적 활성 물질과 배합하여 사용할 수 있다. 적합한 제형에는, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 좌제, 용제, 시럽제, 에멀젼 또는 분산성 산제가 포함된다. 예를 들면, 활성 물질(들)을 공지된 부형제, 예를 들면, 불활성 희석제,

예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토즈, 봉해제, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산, 결합제, 예를 들면, 전분 또는 젤라틴, 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 또는 활석 및/또는 자연 방출을 위한 제제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐 아세테이트와 혼합하여 상응하는 정제를 수득할 수 있다. 정제는 또한 수 개의 층을 포함할 수 있다.

<791> 상응하게, 정제와 유사하게 제조된 코어를 정제 피복에 통상적으로 사용되는 물질, 예를 들면, 콜리돈 또는 셀락, 아라비아 검, 활석, 이산화티탄 또는 당으로 피복시켜 피복 정제를 제조할 수 있다. 자연 방출을 달성하거나 비상용성을 방지하기 위해, 코어는 또한 여러 층들로 이루어질 수 있다. 유사하게, 정제 피복은 자연 방출을 성취하기 위해, 가능하게는 정제에 대해 상기 언급된 부형제를 사용하여 여러 층들로 이루어질 수 있다.

<792> 본 발명에 따른 활성 물질 또는 이의 배합물을 함유하는 시럽제는 감미제, 예를 들면, 사카린, 시클라메이트, 글리세롤 또는 당 및 향미 증진제, 예를 들면, 향미제, 예를 들면, 바닐린 또는 오렌지 추출물을 추가로 함유할 수 있다. 이들은 혼탁 보조제 또는 증점제, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈, 습윤제, 예를 들면, 지방산 알코올과 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물, 또는 보존제, 예를 들면, p-하이드록시벤조에이트를 함유할 수도 있다.

<793> 주사용 용액은, 예를 들면, 보존제, 예를 들면, p-하이드록시벤조에이트, 또는 안정제, 예를 들면, 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속염을 첨가함으로써 일반적인 방식으로 제조하여, 주사 바이알 또는 앰플로 옮긴다.

<794> 하나 이상의 활성 물질 또는 활성 물질들의 배합물을 함유하는 캡슐은, 예를 들면, 활성 물질을 불활성 담체, 예를 들면, 락토즈 또는 소르비톨과 혼합하고 이들을 젤라틴 캡슐에 포장하여 제조할 수 있다.

<795> 적합한 좌제는, 예를 들면, 당해 목적을 위해 제공된 담체, 예를 들면, 중성 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합하여 제조할 수 있다.

<796> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 흡입용 산제는 본 발명에 따르는 활성 물질을 그 자체로 또는 적합한 생리학적으로 허용되는 부형제와 혼합물로 함유할 수 있다.

<797> 본 발명에 따르는 활성 성분이 생리학적으로 허용되는 부형제와의 혼합물로 존재할 경우, 다음 생리학적으로 허용되는 부형제를 사용하여 본 발명에 따르는 이들 흡입용 산제를 제조할 수 있다: 모노사카라이드(예: 글루코스 또는 아라비노스), 디사카라이드(예: 락토스, 사카로스, 말토스), 올리고- 및 폴리사카라이드(예: 덱스트란), 폴리알콜(예: 소르비톨, 만니톨, 크실리톨), 염(예: 염화나트륨, 탄산칼슘) 또는 이들 부형제의 혼합물. 바람직하게는, 모노- 또는 디사카라이드가 사용되고, 배타적이지 않지만, 락토스 또는 글루코스를 이들의 수화물 형태로 사용하는 것이 특히 바람직하다. 본 발명의 목적을 위해, 락토스가 특히 바람직한 부형제이고, 락토스 일수화물이 가장 특히 바람직하다.

<798> 본 발명에 따르는 흡입용 산제의 범위 내에서, 부형제의 최대 평균 입자 크기는 $250\mu\text{m}$ 이하, 바람직하게는 10 내지 $150\mu\text{m}$, 가장 바람직하게는 15 내지 $80\mu\text{m}$ 이다. 몇몇 경우에, 평균 입자 크기가 1 내지 $9\mu\text{m}$ 인 미세한 부형제 분획을 상기한 부형제에 첨가하는 것이 적합하게 보일 수 있다. 이들 미세한 부형제는 또한 상기 나열된 가능한 부형제 그룹으로부터 선택된다. 최종적으로, 본 발명에 따르는 흡입용 산제를 제조하기 위해, 바람직하게는 평균 입자 크기가 0.5 내지 $10\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 1 내지 $5\mu\text{m}$ 인 본 발명에 따르는 미분된 활성 물질을 부형제 혼합물에 첨가한다. 성분을 연마하고 미분시키고, 최종적으로 함께 혼합함으로써 본 발명에 따르는 흡입용 산제를 제조하는 방법은 종래 기술 분야로부터 공지되어 있다.

<799> 본 발명에 따르는 흡입용 산제는 종래 기술 분야로부터 공지된 흡입기를 사용하여 투여될 수 있다.

<800> 본 발명에 따르는 추진체 기체를 함유하는 흡입용 에어로졸은 추진체 기체에 또는 분산된 형태로 용해된 본 발명에 따르는 활성 물질을 함유할 수 있다. 흡입용 에어로졸을 제조하는데 사용될 수 있는 추진체 기체는 종래 기술 분야로부터 공지되어 있다. 적합한 추진체 기체는 탄화수소, 예를 들어, n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄 및 할로탄화수소, 예를 들어, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 불소화 유도체로부터 선택된다. 상기한 추진체 기체는 그 자체로 또는 혼합물로 사용될 수 있다. 특히 바람직한 추진체 기체는 TG134a 및 TG227 및 이의 혼합물로부터 선택된 할로겐화 알칸 유도체이다.

<801> 추진체 구동 흡입용 에어로졸은 또한 기타 성분, 예를 들어, 공-용매, 안정화제, 계면활성제, 항산화제, 윤활제 및 pH 조정제를 함유할 수 있다. 이들 성분 모두 당해 기술 분야에 공지되어 있다.

<802> 상기한 본 발명에 따르는 추진체 구동 흡입용 에어로졸은 당해 기술 분야에 공지된 흡입기(MDI = 정량식

흡입기)를 사용하여 투여될 수 있다.

<803> 또한, 본 발명에 따르는 활성 물질은 추진체 부재 흡입용 용액 및 혼탁액의 형태로 투여될 수 있다. 사용된 용매는 수성 또는 알콜성, 바람직하게는 에탄올성 용액일 수 있다. 용매는 그 자체로 물이거나 물과 에탄올의 혼합물일 수 있다. 물에 대한 에탄올의 상대적 비율은 제한적이지 않지만, 최대로 바람직하게는 70용적% 이하, 더욱 특히 60용적% 이하, 가장 바람직하게는 30용적% 이하이다. 나머지 용적은 물로 이루어진다. 본 발명에 따르는 활성 물질을 함유하는 용액 또는 혼탁액은 적합한 산을 사용하여 pH 2 내지 7, 바람직하게는 2 내지 5로 조정된다. pH는 무기 또는 유기 산으로부터 선택된 산을 사용하여 조정할 수 있다. 특히 적합한 무기 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산 및/또는 인산을 포함한다. 특히 적합한 유기 산의 예는 아스코르브산, 시트르산, 말산, 타르타르산, 말레산, 석신산, 푸마르산, 아세트산, 포름산 및/또는 프로페온산 등을 포함한다. 바람직한 무기 산은 염산 및 황산이다. 활성 물질 중의 하나와 산 부가염을 이미 형성한 산을 사용하는 것도 또한 가능하다. 유기 산 중, 아스코르브산, 푸마르산 및 시트르산이 바람직하다. 경우에 따라, 특히 이들의 산성화 성질 이외에 기타 특성, 예를 들어, 향미제, 항산화제 또는 착화제로서의 성질을 갖는 산, 예를 들어, 시트르산 또는 아스코르브산의 경우, 상기한 산의 혼합물이 사용될 수 있다. 본 발명에 따라서, pH를 조정하기 위해 염산을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

<804> 에디트산(EDTA) 또는 이의 공지된 염 중의 하나, 나트륨 에테레이트를 안정화제 또는 착화제로서 첨가하는 것은 이들 제형에서 임의로 생략될 수 있다. 기타 양태는 이 화합물 또는 이들 화합물을 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 나트륨 에테레이트를 기준으로 한 함량은 100mg/100ml 미만, 바람직하게는 50mg/100ml 미만, 더욱 바람직하게는 20mg/100ml 미만이다. 일반적으로, 나트륨 에테레이트 함량이 0 내지 10mg/100ml인 흡입용 용액이 바람직하다.

<805> 공-용매 및/또는 기타 부형제를 추진체 부재 흡입용 용액에 첨가할 수 있다. 바람직한 공-용매는 하이드록실 그룹 또는 기타 극성 그룹, 예를 들어, 알콜- 특히 이소프로필 알콜, 글리콜- 특히 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리콜에테르, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알콜 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르를 함유하는 것들이다. 이러한 맥락에서 용어 부형제 및 첨가제는 활성 물질은 아니지만 활성 물질 제형의 정성적 성질을 항상시키기 위해 약리학적으로 적합한 용매 중에서 활성 물질 또는 물질들과 함께 제형화될 수 있는 약리학적으로 허용되는 물질을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 물질들은 약리학적 효과를 갖지 않거나, 목적하는 치료법과 관련하여, 인지가능한 약리학적 효과를 갖지 않거나 적어도 바람직하지 않은 약리학적 효과를 갖지 않는다. 부형제 및 첨가제는, 예를 들어, 계면활성제, 예를 들어, 소야 레시틴, 올레산, 소르비탄 에스테르, 예를 들어, 폴리소르베이트, 폴리비닐피롤리돈, 기타 안정화제, 착화제, 항산화제 및/또는 완성된 약제학적 제형의 저장 수명을 보장하거나 연장시키는 방부제, 향미제, 비타민 및/또는 당해 기술 분야에 공지된 기타 첨가제를 포함한다. 첨가제는 또한 등장성 제제로서 약리학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 염화나트륨을 포함한다.

<806> 바람직한 부형제는 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산, 예를 들어, pH를 조정하는데 이미 사용되지 않았다면, 비타민 A, 비타민 E, 토코페롤 및 인체에서 발생하는 유사한 비타민 및 프로비타민을 포함한다.

<807> 방부제는 제형을 병원체에 의한 오염으로부터 보호하는데 사용될 수 있다. 적합한 방부제는 당해 기술 분야에 공지된 것들, 특히, 종래 기술 분야로부터 공지된 농도의 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤조산 또는 벤조에이트, 예를 들어, 나트륨 벤조에이트이다. 상기한 방부제는 바람직하게는 50mg/100ml 이하, 보다 바람직하게는 5 내지 20mg/100ml의 농도로 존재한다.

<808> 바람직한 제형은, 용매 물 및 본 발명에 따르는 활성 물질 이외에, 단지 벤즈알코늄 클로라이드 및 나트륨 에테레이트를 함유한다. 다른 바람직한 양태에서, 나트륨 에테레이트는 존재하지 않는다.

<809> 치료학적으로 유효한 1일 투여량은 성인당 1 내지 2000mg, 바람직하게는 10 내지 500mg이다.

<810> 하기의 실시예들은 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 예시한다.

약제학적 제형의 실시예

<812> A) 정제 정제당

<813> 활성 물질 100mg

<814> 락토스 140mg

<815> 옥수수 전분 240mg

<816> 폴리비닐피롤리돈 15mg

<817> 마그네슘 스테아레이트 5mg

<818> 500mg

<819> 미분된 활성 물질, 락토스 및 옥수수 전분의 일부를 함께 혼합한다. 혼합물을 스크리닝한 다음, 물 중의 폴리비닐피롤리돈의 용액으로 습윤시키고, 혼련시키고, 습윤시키면서 과립화하고 건조시킨다. 과립, 나머지 옥수수 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하고 함께 혼합한다. 혼합물을 압축시켜 적합한 형상 및 크기의 정제를 형성한다.

<820> B) 정제 정제당

<821> 활성 물질 80mg

<822> 옥수수 전분 190mg

<823> 락토스 55mg

<824> 미정질 셀룰로오즈 35mg

<825> 폴리비닐피롤리돈 15mg

<826> 나트륨-카복시메틸 전분 23mg

<827> 마그네슘 스테아레이트 2mg

<828> 400mg

<829> 미분된 활성 물질, 옥수수 전분의 일부, 락토스, 미세결정성 셀룰로오즈 및 폴리비닐피롤리돈을 함께 혼합하고, 혼합물을 스크리닝하고, 나머지 옥수수 전분 및 물을 사용하여 작업하여 과립을 형성한 다음, 건조시키고, 스크리닝한다. 나트륨-카복시메틸 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 혼합하고, 혼합물을 압축시켜 적합한 크기의 정제를 형성한다.

<830>

<831> C) 제피정 제피정당

<832> 활성 물질 5mg

<833> 옥수수 전분 41.5mg

<834> 락토스 30mg

<835> 폴리비닐피롤리돈 3mg

<836> 마그네슘 스테아레이트 0.5mg

<837> 80mg

<838> 활성 물질, 옥수수 전분, 락토스 및 폴리비닐피롤리돈을 철저히 혼합하고, 물로 습윤시킨다. 습윤된 괴상을 1mm 메시 크기의 스크린을 통해 밀고, 약 45°C에서 건조시킨 다음, 과립을 동일 스크린을 통해 통과시킨다. 마그네슘 스테아레이트를 혼합한 다음, 직경 6mm의 볼록한 정제 코어를 정제 제조기에서 압착시킨다. 이렇게 생성된 정제 코어를 필수적으로 당 및 활석으로 이루어진 덮개로 공지된 방식으로 피복시킨다. 완성된 제피정을 약으로 연마한다.

<839> D) 캡슐 캡슐당

<840> 활성 물질 50mg

<841> 옥수수 전분 268.5mg

<842> 마그네슘 스테아레이트 1.5mg

<843> 320mg

<844> 활성 물질 및 옥수수 전분을 혼합하고, 물로 습윤시킨다. 습윤된 괴상을 스크리닝하고 건조시킨다. 무수 과립을 스크리닝하고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 완성된 혼합물을 크기 1 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.

<845> E) 앰플 용액

<846> 활성 물질 50mg

<847> 염화나트륨 50mg

<848> 주사용수 5ml

<849> 활성 물질을 자체의 pH 또는 임의로 pH 5.5 내지 6.5에서 물에 용해시키고, 염화나트륨을 첨가하여 이를 등장성으로 만든다. 수득된 용액을 발열원으로부터 자유롭게 여과시키고, 여액을 무균 조건하에 앰플로 옮긴 다음, 이를 멸균시키고, 용해 밀봉시킨다. 앰플은 5mg, 25mg 및 50mg의 활성 물질을 함유한다.

<850> F) 좌제

<851> 활성 물질 50mg

<852> 고체 지방 1650mg

<853> 1700mg

<854> 경질 지방을 용융시킨다. 40℃에서, 미분된 활성 물질을 균질하게 분산시킨다. 이를 38℃로 냉각시키고, 약간 냉각된 좌제 금형에 붓는다.

<855> G) 경구 혼탁액

<856> 활성 물질 50mg

<857> 하이드록시에틸셀룰로오즈 50mg

<858> 소르브산 5mg

<859> 소르비톨(70%) 600mg

<860> 글리세롤 200mg

<861> 향미제 15mg

<862> 물 첨가 5ml

<863> 증류수를 70℃로 가열한다. 하이드록시에틸-셀룰로오즈를 교반하면서 이에 용해시킨다. 소르비톨 용액 및 글리세롤을 첨가한 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 주위 온도에서, 소르브산, 향미제 및 물질을 첨가한다. 혼탁액으로부터 공기를 제거하기 위해, 이를 교반하면서 50mg의 활성 성분을 사용하여 배출시킨다.

<864> H) 정량식 에어로졸(혼탁액)

<865> 활성 물질 0.3중량%

<866> 소르비톨란 트리올레이트 0.6중량%

<867> HFA134A:HFA227 2:1 99.1중량%

<868> 혼탁액을 계량 밸브가 장착된 통상의 에어로졸 용기로 옮긴다. 바람직하게는 1회 분사당 50μl의 혼탁액이 전달된다. 활성 물질은 또한 경우에 따라 높은 용량으로 계량될 수 있다.

<869> I) 정량식 에어로졸(용액)

<870> 활성 물질 0.3중량%

<871> 무수 에탄올 20중량%

<872> 수성 HCl 0.01mol/l 2.0중량%

<873> HFA134A 77.7중량%

<874> 용액은 개개 성분을 함께 혼합함으로써 통상의 방식으로 제조한다.

<875> J) 흡입용 산제

<876> 활성 물질 80 μ g

<877> 락토스 일수화물 첨가하여 10mg이 되는양

<878> 흡입용 산제는 개개 성분을 함께 혼합함으로써 통상의 방식으로 제조한다.