



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 213/62 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0063005

(43) 공개일자 2007년06월18일

(21) 출원번호 10-2007-7008550

(22) 출원일자 2007년04월13일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년04월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/010697

(87) 국제공개번호 WO 2006/042638

국제출원일자 2005년10월05일

국제공개일자 2006년04월27일

(30) 우선권주장 10 2004 050 196.3 2004년10월15일 독일(DE)

(71) 출원인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하  
독일 테-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트라쎄 50

(72) 발명자 포이케르트 슈테판  
미국 매사추세츠주 02476 알링턴 알베르마를 스트리트 19  
구에쓰레겐 슈테판  
독일 65205 비스바덴 안 데어 라흐 12  
호프마이슈터 아르민  
독일 55278 텍스하임 암 도크토르베그 6  
슈뢰더 헤르만  
독일 65719 호프하임-로르스바흐 안슈트라쎄 22  
슈반 우베  
독일 65843 술츠바흐 안토니테르베그 8

(74) 대리인 이범래  
장훈

전체 청구항 수 : 총 12 항

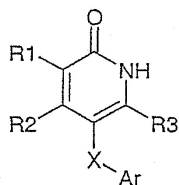
(54) 피사 또는 세포 사멸에 의한 조직 손상 또는 질병 치료에서폴리 (A D P-리보오스) 폴리머라아제 (P A R P) 억제제로서의 3,6-치환된 5-아릴아미노-1H-피리딘-2-온 유도체및 관련 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 여기서, R1 및 R3은 서로 독립적으로 불소, 메톡시, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고; R2는 수소, 불소, 메톡시, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

알킬이고; X는 O, S, NH 또는  $N(C_1-C_3\text{-알킬})$ 이고; Ar은 비치환되거나 적어도 일치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다. 상기 화합물은 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제(PARP) 억제제이고, 다음에서 선택된 질병의 치료에 사용된다: 괴사 또는 세포 사멸에 의한 세포사 또는 세포 손상의 결과인 조직 손상, 뉴런에 의해 조절되는 조직 손상 또는 질병, 대뇌 허혈, 머리 외상, 뇌졸중, 재관류 손상, 신경 장애 및 신경 변성 질병, 혈관 뇌졸중, 심장혈관 질병, 심근경색, 심근 허혈, 실험적 알레르기성 뇌척수염(EAE), 다발 경화증(MS), 심장 수술과 관련된 허혈, 노인성 황반 변성, 관절염, 동맥 경화, 암, 후속적인 복제 노화와 함께 골격근의 퇴행성 장애, 당뇨병 및 당뇨병성 심근 질병.

[화학식 I]

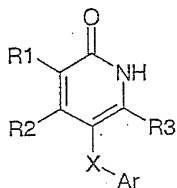


## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



위의 화학식 I에서

R1 및 R3은 서로 독립적으로 불소, 메톡시,  $-OCF_3$ ,  $C_2-C_3$ -알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된  $C_1-C_4$ -알킬이고;

R2는 수소, 불소, 메톡시,  $-OCF_3$ ,  $C_2-C_3$ -알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된  $C_1-C_4$ -알킬이고;

X는 O, S, NH 또는  $N(C_1-C_3\text{-알킬})$ 이고;

Ar은 비치환되거나 적어도 일치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소, 브롬,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$ ,  $NH_2$ ,  $-NHC(O)(C_1-C_6\text{-알킬})$ , 하이드록시, 옥소,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -알콕시,  $-NH(C_1-C_6\text{-알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6\text{-알킬})_2$ ,  $-SO_2(C_1-C_6\text{-알킬})$ , 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴,  $-O$ -아릴,  $-O$ -헤테로아릴,  $-CH_2-NR_4R_5$ ,  $-SO_2NR_4R_5$ , 및  $C(O)NR_4R_5$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고; 여기서  $C_1-C_6$ -알킬 치환체는  $C_1-C_6$ -알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 OH에 의해 적어도 1회 치환될 수 있고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 치환체는  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 1회 치환될 수 있고;

아릴은 5 내지 10 원 방향족 모노- 또는 바이사이클이고;

헤테로아릴은 5 내지 10 원 방향족 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고, 이는 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 이종 원자를 포함하고;

헤테로사이클릴은 5 내지 10 원 비방향족 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고, 이는 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 이종 원자를 포함하고;

R4 및 R5는 서로 독립적으로 수소; 비치환되거나 적어도 일치환된  $C_1-C_{10}$ -알킬,  $C_2-C_6$ -알케닐, 페닐, 인다닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹에서 선택되고; 여기서 치환체는 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -O-페닐, 불소, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -C(O)-페닐, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -NH<sub>2</sub>, -NH-헤테로아릴, -NH-C(O)-헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시 및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고; 이들 치환체의 페닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 절편은 또한 불소, 염소, 브롬, 옥소, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, 페닐, 피리디닐, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -COOH, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬) 또는 -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>에 의해 적어도 일치환될 수 있고; 또는,

R4 및 R5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 옥소, 불소, 염소, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -C(O)-페닐 및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고, 이들 치환체의 페닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 절편은 또한 불소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬에 의해 적어도 일치환될 수 있고,

단, Ar이 트리아지닐 또는 크로마닐이 아니고, X가 NH 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)인 경우, Ar은 피리도피라지닐 또는 나프티리디닐이 아니다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서,

X는 O, NH 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)이고;

R1은 불소, -OCF<sub>3</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고;

R2는 수소, 불소, -OCF<sub>3</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고;

R3는 불소, -OCF<sub>3</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고;

Ar은 비치환되거나 일치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), NH<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 하이드록시, 옥소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, 및 -C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 치환체는 적어도 일치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고;

R4는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬이고;

R5는 수소; 비치환되거나 적어도 일치환된  $C_1-C_6$ -알킬, 사이클로헥세닐, 인다닐, 페닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨라닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 치환체는 불소,  $-CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-O$ -페닐,  $-C(O)$ -페닐,  $-N(CH_3)_2$ ,  $C_1-C_3$ -알킬,  $C_1-C_3$ -알콕시, 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이속사졸릴 및 디하이드로이속사졸릴로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 또한 불소, 염소, 옥소,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , 페닐, 피리디닐,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-COOH$ , 하이드록시,  $C_1-C_3$ -알킬,  $C_1-C_3$ -알콕시,  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$  및  $-N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고; 또는

R4 및 R5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐로 이루어진 그룹에서 선택된 라디칼을 형성하고, 여기서 이의 치환체는 불소,  $-C(O)(C_1-C_3\text{-알킬})$ , 옥소,  $C_1-C_3$ -알킬, 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 또한 불소 또는  $C_1-C_3$ -알킬이고;

아릴은 페닐, 인다닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 피리다지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조퓨라닐, 2,3-디하이드로인돌릴 또는 4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸릴이고;

헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 티아졸리디닐, 디하이드로이속사졸릴, 피페라지닐 또는 테트라하이드로퓨라닐인 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염.

### 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

X는 NH 또는  $N(C_1-C_3\text{-알킬})$ 이고;

R1은  $C_1-C_3$ -알킬이고;

R2는 수소이고;

R3는  $C_1-C_3$ -알킬이고;

Ar은 비치환되거나 일치환된 페닐, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 퓨라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 퀴놀리닐, 또는 2,3-디하이드로인돌릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)(C_1-C_3\text{-알킬})$ ,  $NH_2$ ,  $-NHC(O)(C_1-C_3\text{-알킬})$ , 하이드록시, 옥소,  $C_1-C_3$ -알킬,  $C_1-C_3$ -알콕시,  $-NH(C_1-C_3\text{-알킬})$ ,  $-N(C_1-C_3\text{-알킬})_2$ ,  $-SO_2(C_1-C_3\text{-알킬})$ , 헤테로아릴, 페닐,  $-O$ -페닐,  $-O$ -헤테로아릴,  $-CH_2-NR_4R_5$ ,  $-SO_2-NR_5R_5$ , 및  $-C(O)NR_4R_5$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서  $C_1-C_3$ -알킬 치환체는  $C_1-C_3$ -알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페닐, 헤테로아릴 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고, 페닐 및 헤테로아릴 치환체는  $C_1-C_3$ -알킬,  $C_1-C_3$ -알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고;

R4는 수소이고;

R5는 수소; 비치환되거나 일치환된  $C_1-C_6$ -알킬, 사이클로헥세닐, 인다닐, 페닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨라닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 치환체는 불소,  $-CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-O$ -페닐,  $-C(O)$ -페닐,  $-N(CH_3)_2$ ,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이속사졸릴 및 디하이드로이속사졸릴로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 불소, 염소, 옥소, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 페닐, 피리디닐, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -COOH, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 그룹에서 선택되고; 또는

R4 및 R5는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 피롤리디닐 라디칼을 형성하고, 여기서 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고;

아릴은 페닐 또는 인다닐이고;

헤테로아릴은 피리디닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 피롤릴 또는 2,3-디하이드로인돌릴인 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서,

X는 NH 또는 N-메틸이고;

R1는 에틸이고;

R2는 수소이고;

R3는 메틸이고;

Ar은 비치환되거나 일치환된 페닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸, 피리디닐, 퀴놀리닐, 또는 2,3-디하이드로인돌릴이고, 여기서 치환체는 -CN, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 옥소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 헤테로아릴, -O-헤테로아릴, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, 및 -C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 치환체는 헤테로아릴 또는 OH에 의해 일치환될 수 있고, 헤테로아릴 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬에 의해 일치환될 수 있고;

R4는 수소이고;

R5는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 또는 피리디닐이고;

R4 및 R5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디닐 라디칼을 형성하고;

헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 또는 피리미디닐인 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서,

3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)벤조니트릴;

3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)벤즈아미드;

5-(3-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

N-[3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)페닐]아세트아미드;  
 3-에틸-6-메틸-5-(퀴놀린-3-일아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 4-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)벤젠술폰아미드;  
 3-에틸-6-메틸-5-[4-(피리딘-3-일옥시)페닐아미노]-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-5-(4-이미다졸-1-일페닐아미노)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;  
 5-(1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;  
 4-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)-N-피리딘-2-일-벤젠술폰아미드;  
 3-에틸-6-메틸-5-(5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 N-[6-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일]-아세트아미드;  
 6-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴;  
 3-에틸-6-메틸-5-(1-옥소인단-5-일아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-4-일아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-2-일아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 5-(2-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;  
 5-(4-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-3-일아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-5-(3-메톡시페녹시)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;  
 3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일옥시)벤조니트릴;  
 3-에틸-6-메틸-5-(3-메틸아미노메틸페닐아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-5-(3-하이드록시메틸페닐아미노)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-5-(3-메탄설폰닐페닐아미노)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-6-메틸-5-[3-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐아미노]-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-6-메틸-5-(3-피롤리딘-1-일메틸페닐아미노)-1H-피리딘-2-온;  
 3-에틸-5-[3-(1-하이드록시에틸)페닐아미노]-6-메틸-1H-피리딘-2-온; 및  
 3-에틸-6-메틸-5-(메틸페닐아미노)-1H-피리딘-2-온으로 이루어진 그룹에서 선택된 화학식 I의 화합물 및 이의 생리  
 학적으로 허용되는 염.

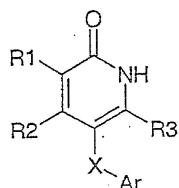
## 청구항 6.

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 청구된 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염.

## 청구항 7.

폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제(PARP)를 억제하기 위한 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



위의 화학식 I에서

R1 및 R3은 서로 독립적으로 불소, 메톡시,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ -알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고;

R2는 수소, 불소, 메톡시,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ -알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고;

X는 O, S, NH 또는  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ 이고;

Ar은 비치환되거나 적어도 일치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소, 브롬,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ , 하이드록시, 옥소,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$ , 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴,  $-\text{O}$ -아릴,  $-\text{O}$ -헤테로아릴,  $-\text{CH}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ , 및  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고; 여기서  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$  치환체는  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 OH에 의해 적어도 1회 치환될 수 있고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 치환체는  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 1회 치환될 수 있고;

아릴은 5 내지 10 원 방향족 모노- 또는 바이사이클이고;

헤테로아릴은 5 내지 10 원 방향족 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고, 이는 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 이종 원자를 포함하고;

헤테로사이클릴은 5 내지 10 원 비방향족 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클이고, 이는 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 이종 원자를 포함하고;

R4 및 R5는 서로 독립적으로 수소; 비치환되거나 적어도 일치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -알케닐, 페닐, 인다닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹에서 선택되고; 여기서 치환체는 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴,  $-\text{O}$ -페닐, 불소,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ -페닐,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -헤테로아릴,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -헤테로아릴,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시 및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고; 이들 치환체의 페닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 절편은 또한 불소, 염소, 브롬, 옥소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , 페닐, 피리디닐, -

NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -COOH, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬) 또는 -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)에 의해 적어도 일치환될 수 있고; 또는,

R4 및 R5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 옥소, 불소, 염소, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -C(O)-페닐 및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고, 이들 치환체의 페닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 절편은 또한 불소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬에 의해 적어도 일치환될 수 있다.

## 청구항 8.

제1항 내지 제5항 또는 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서,

괴사 또는 세포 사멸에 의한 세포사 또는 세포 손상의 결과인 조직 손상, 뉴런에 의해 조절되는 조직 손상 또는 질병, 대뇌 허혈, 머리 외상, 뇌졸중, 재관류 손상, 신경 장애 및 신경 변성 질병, 혈관 뇌졸중, 심장혈관 질병, 심근경색, 심근 허혈, 실험적 알레르기성 뇌척수염(EAE), 다발 경화증(MS), 심장 수술과 관련된 허혈, 노인성 황반 변성, 관절염, 동맥 경화, 암, 후속적인 복제 노화와 함께 골격근의 퇴행성 장애, 당뇨병 및 당뇨병성 심근 질병으로 이루어진 그룹에서 선택된 질병의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염.

## 청구항 9.

괴사 또는 세포 사멸에 의한 세포사 또는 세포 손상의 결과인 조직 손상, 뉴런에 의해 조절되는 조직 손상 또는 질병, 대뇌 허혈, 머리 외상, 뇌졸중, 재관류 손상, 신경 장애 및 신경 변성 질병, 혈관 뇌졸중, 심장혈관 질병, 심근경색, 심근 허혈, 실험적 알레르기성 뇌척수염(EAE), 다발 경화증(MS), 심장 수술과 관련된 허혈, 노인성 황반 변성, 관절염, 동맥 경화, 암, 후속적인 복제 노화와 함께 골격근의 퇴행성 장애, 당뇨병 및 당뇨병성 심근 질병으로 이루어진 그룹에서 선택된 질병 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제5항 또는 제7항 중 어느 하나의 항에 청구된 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 용도.

## 청구항 10.

제9항에 있어서, 질병이 대뇌 허혈, 재관류 손상, 심장혈관 질병, 심근경색, 심근 허혈 및 심장 수술과 관련된 허혈로 이루어진 그룹에서 선택된 용도.

## 청구항 11.

제9항 또는 제10항에 있어서, 질병이 심근경색인 용도.

## 청구항 12.

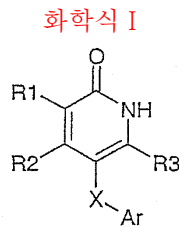
제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 청구된 유효 용량의 하나 이상의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 생리학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명



본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 이의 생리학적으로 허용되는 염, 이의 제조 방법 및 의약으로서의 용도에 관한 것이다.



위의 화학식 I에서 치환체 R1, R2, R3, Ar 및 X는 후술할 명세서에 기재되어 있다. 이 화합물들은 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제(PARP)의 억제제이다.

폴리(아데노신 5'-다이포스페이트-리보오스) 폴리머라아제[폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제, PARP]는, 폴리(ADP-리보오스)합성효소(PARS)로도 공지되어 있고, 이는 진행 세포의 염색질-결합 핵 효소이고, 핵당 약  $2 \times 10^5$ 개의 분자가 존재한다. PARP는, 가장 최근의 연구 결과에 따르면, 다양한 질병의 발병 기전에 관여하고, 따라서 PARP 효소 활성의 억제는 임상 전 동물 모델의 질병 과정에 유익한 영향을 줄 수 있다(참조: Cristina Cosi, Expert Opin. Ther. Patents, 2002, 12, 1047-1071 및 L. Virag and C. Szabo, Pharmacol. Rev., 2002, 54, 1-54). 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제는 효모를 제외한 모든 진행 생물에 존재하고, 유전 정보를 유전 독성 영향으로부터 보호하는 유전자 감시 네트워크의 일부이다. DNA 손상은 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제의 효소 활성을 유도하고, 이는 생리학적 조건에서 DNA의 효소에 의해 인지된 이상(errors)을 회복시킨다. 그러나, 병리학적 상황에서, 폴리(ADP-리보오스)폴리머라아제는 자유라디칼 산소류에 의해 강하게 활성화되어 - 허혈, 저산소증, 재관류 또는 염증성 과정의 경우와 같이 - 기질 NAD의 다량의 효소에 의한 소비를 유발한다. 이러한 NAD의 고갈은 침범받은(affected) 조직에서 관찰되는 세포사의 이유 중 하나이다(소위 에너지 위기이론). PARP 억제제의 치료적 용도는 조직에서의 이러한 NAD 고갈의 예방 또는 감소에 있다. 여기에 언급된 역할과 별개로, 세포 내 산화 스트레스에서 NAD 고갈에 이르기까지의 신호 전달에서, PARP의 추가적인 세포 기능이 근래의 문헌에 시사되어 있고, 이들은 또한 병리학적 상황에서의 PARP 억제제 작용의 분자 기전에서 그 역할을 할 것이다(참조: A. Chiarugi, Trends Pharmacol. Sci., 2002, 23, 122-129). 작용의 분자 기전에 관한 이러한 미해결 논의와 관계없이, 다양한 PARP 억제제의 치료 효능이 몇몇의 임상 전 동물 모델에서 나타났다: 따라서, 예를 들어, 급성 심근 경색증, 급성 신부전증, 대뇌 허혈(뇌졸중), 신경변성 질병(예: 파킨슨병), 당뇨병, 생체이물-유발 간독성, 관절염, 호흡 쇼크 폐, 패혈 쇼크에 대해, 및 종양 질병(neoplastic disorders)의 화학요법에서의 민감제로 치료 효능이 있는 것으로 문헌[참조: L. Virag and C. Szabo, Pharmacol. Rev., 2002, 54, 1-54]에 요약되어 있다.

PARP 억제제가 급성 심근 경색증에서 형태 및 기능적 개선을 가져왔다는 것을 보이는 것이 특히 가능했을 뿐만 아니라(참조: J. Bowes et al., Eur. J. Pharmacol., 1998, 359, 143-150; L. Liaudet et al., Br. J. Pharmacol., 2001, 133, 1424-1430; N. Wayman et al., Eur. J. Pharmacol., 2001, 430, 93-100), 또한 PARP 억제제 치료 동안 만성 심부전에서 현저하게 개선된 심장 기능이 측정되었다(참조: P. Pacher, J. Am. Coll. Cardiol., 2002, 40, 1006-1016). 경색증이 있는 심장에서 세포사 동안 기관 기능의 저하가 나타나는 것과 같은 관류 저하가, 뇌졸중에서도 개별 부분, 나아가 기관 기능의 저하 또는 완전한 손상을 일으키는 과정의 처음에 나타난다. 따라서, PARP 억제제의 효능을 - PARP-1 유전자의 유전적 제거 뿐 아니라(M.J.L. Eliasson et al., Nat. Med., 1997, 10, 1089-1095) - 또한 대뇌 허혈(K. Takahashi et al., L. Cereb. Blood Flow Metab., 1997, 11, 1137-1142), MPTP-유발 신경독성(C. Cosi et al., Brain Res., 1996, 729, 264-269) 및 뉴런의 신경독성(A.S. Mandir et al., J. Neurosci., 2000, 21, 8005-8011) 모델에서 보이는 것이 가능했다. 심장 혈관 질병과 관련하여 매우 중요한 추가의 발견은 허혈 손상된 신장에서의 PARP 억제의 효능이고, 여기서 기관의 여과 기능의 향상이 또한 위약(placebo)으로 처리된 것과 비교하여 PARP 억제제로 처리된 동물들에서 발견되었다(참조: D.R. Martin et al., Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 2000, 279, R1834-R1840). 상기 언급된 질병의 급성 허혈성 결과와 대조적으로, 만성 PARP 활성화는 다양한 병리학, 예를 들어 당뇨병에서 일어난다. PARP 억제제의 효능이 제1형 당뇨병(참조: W.L. Suarez-Pinzon et al., Diabetes, 2003, 52, 1683-1688) 및 제2형 당뇨병(참조: F.G. Soriano et al., Nat. Med., 2001, 7, 108-113; F.G. Soriano et al., Circulation, 2001, 89, 684-691)의 임상 전 모델에서 증명되었다. 제1형 당뇨병에서의 PARP 억제제의 유리한 효과는 이의 항염증성 특성에 기인하고, 이는 또한 추가의 임상 전 모델, 예를 들어 만성 대장염(H.B. Jijon et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2000, 279, G641-G651), 콜라겐-유발 관절염(H. Kroer et al., Inflammation, 1996, 20, 203-215) 및 패혈 쇼크(B. Zingarelli et al., Shock, 1996, 5, 258-264)에서 설명할 수 있었다. 추가로, PARP 억제제는 쥐의 화학 요법에서 종양에 대해 민감화 효과(sensitizing effect)를 갖는다(L. Tentori et al., Blood, 2002, 99, 2241-2244).

많은 다른 부류의 화합물이 예를 들어, 인돌, 벤즈이미다졸, 이소퀴놀리놀 또는 퀴나졸리논의 유도체와 같은 PARP 억제제로 사용될 수 있다고 문헌(예를 들어, C. Cosi, Expert Opin. Ther. patents, 2002, 12, 1047-1071; Southan et al., Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 321-340)에 기재되어 있다. 기존에 공지된 많은 PARP 억제제들은 바이- 또는 폴리사이클릭 기본 구조의 유도체들이다. 피리돈 유도체 및 이의 가능한 약제학적 활성 물질이 공지되어 있다. 그러나, PARP 억제제로서의 피리돈 유도체의 용도는 아직 기재되어 있지 않다. 문헌에 기재된 피리돈 유도체는 본 발명의 화학식 I의 화합물과 비교하여 다른 치환 패턴을 가지고 있다.

US 4,431,651에는 위치 5에 치환된 페닐 또는 피리디닐 라디칼을 갖는 강심제로서의 2-피리돈 유도체가 기재되어 있다.

US 4,699,914에는 위치 5에 이미다졸릴티에닐 또는 이미다졸릴페닐기를 가지는 울혈 심부전증의 치료를 위한 2-피리돈 유도체가 기재되어 있다.

EP-A 489327에는 심장 혈관계에 효과적이고 2-피리돈-아미노 라디칼에 의해 치환될 수 있는 크로마틴 유도체가 기재되어 있다.

WO93/07137에는 위치 3에 다양한 치환체를 가지는 단백질 키나아제 작용제로서의 피리디놀 유도체가 기재되어 있다.

WO95/00511에는 2-피리돈-아미노 라디칼에 의해 치환될 수 있는 항류머티스 특성을 갖는 나프티리딘 및 피리도피라존 유도체가 기재되어 있다.

WO95/13272에는 디하이드록소피리디닐 라디칼에 의해 치환될 수 있는 심장 혈관 질병의 치료를 위한 크로만 유도체가 기재되어 있다.

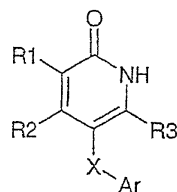
WO01/02400에는 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐 유도체가 기재되어 있고, 이는 할로젠 및 아미노 그룹 뿐 아니라, 비치환 또는 일치환된 2-피리딘-아미노 라디칼을 갖고, 아데노신 A2 수용체 작용제로 사용될 수 있는 융합 이미다졸 유도체 제조의 중간체로 작용한다.

WO01/25220 및 US 2004/0116388에는 2-피리돈아미노 라디칼을 갖는 키나아제 억제제로서 트리아진 유도체가 기재되어 있다.

심근경색과 같은 PARP의 억제에 의해 치료될 수 있는 질병은 사람 및 다른 포유류의 건강에 심각한 위험을 주기 때문에, 이러한 질병의 치료에 유리한 치료적 프로파일을 갖는 신규의 약제에 대한 필요성이 크다. 따라서 본 발명은 PARP에 대해 억제 효과를 갖는 신규의 화합물을 제공하는 것을 기본 목적으로 하고 있다.

본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 2-피리돈 유도체 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[화학식 I]



R1 및 R3은 서로 독립적으로 불소, 메톡시,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ -알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고;

R2는 수소, 불소, 메톡시,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ -알케닐 또는 염소, 메톡시 또는 한 개, 두 개 또는 세 개의 불소 원자에 의해 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고;

X는 O, S, NH 또는  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ 이고;

Ar은 비치환되거나 적어도 일치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소, 브롬,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬})$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬})$ , 하이드록시, 옥소,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알콕시}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬})$ , 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴,  $-\text{O}$ -아릴,  $-\text{O}$ -헤테로아릴,  $-\text{CH}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ , 및  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고; 여기서  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬}$  치환체는  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 OH에 의해 적어도 1회 치환될 수 있고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 치환체는  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 1회 치환될 수 있고;

아릴은 5 내지 10 원 방향족 모노- 또는 바이사이클릭이고;

헤테로아릴은 5 내지 10 원 방향족 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고, 이는 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 이종 원자를 포함하고;

헤테로사이클릴은 5 내지 10 원 비방향족(nonaromatic) 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고, 이는 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 이종 원자를 포함하고;

R4 및 R5는 서로 독립적으로 수소; 비치환되거나 적어도 일치환된  $\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-알케닐}$ , 페닐, 인다닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹에서 선택되고; 여기서 치환체는 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴,  $-\text{O}$ -페닐, 불소,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-페닐}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -헤테로아릴,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{-헤테로아릴}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$  및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고; 이들 치환체의 페닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 절편(fragments)은 또한 불소, 염소, 브롬, 옥소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ , 페닐, 피리디닐,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{COOH}$ , 하이드록시,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$  또는  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})_2$ 에 의해 적어도 일치환될 수 있고; 또는,

R4 및 R5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 옥소, 불소, 염소,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-페닐}$  및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고, 이들 치환체의 페닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 절편은 또한 불소 또는  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ 에 의해 적어도 일치환될 수 있고,

단, Ar이 트리아지닐 또는 크로마닐이 아니고, X가 NH 또는  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ 인 경우, Ar은 피리도피라지닐 또는 나프티리디닐이 아니다.

그룹, 절편, 라디칼 또는 치환체, 예를 들어, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 알콕시 등이 화학식 I의 화합물에 하나 이상 존재할 경우, 이들은 모두 서로 독립적으로 상기 언급한 것에 해당하고, 따라서 각각의 경우 동일한 또는 서로 독립적인 의미를 갖는다. 다음의 언급은 (예를 들어) 아릴 및 아릴 그룹, 치환체, 절편 또는 라디칼로의 지시와 무관하게 다른 라디칼에 적용된다. 추가의 예는 두 개의 알킬 치환기가 동일하거나 상이한  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})_2$ 기이다 (예를 들어, 두 개의 에틸 또는 하나의 프로필과 하나의 메틸).

화학식 I의 화합물의 상기 정의에서 치환체, 예를 들어 아릴은 비치환되거나 추가의 치환체 그룹, 예를 들어  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알콕시}$ , 할로젠 등에 의해 적어도 일치환될 수 있고, 아릴이 다중 치환된 경우의 선택이 일련의 추가의 치환체로부터 서로 독립적으로 이루어진다. 따라서, 예를 들어, 아릴이 이치환된 경우, 추가의 치환체의 모든 조합이 포함된다. 따라서, 아릴은 예를 들어 에틸로 이치환, 아릴은 각각 메틸 및 메톡시로 일치환, 아릴은 각각의 경우 에틸 및 불소로 일치환, 아릴은 메톡시로 이치환 등이 될 수 있다.

알킬 라디칼은 직쇄 또는 측쇄, 환형(cyclic) 또는 비환형(acyclic)일 수 있다. 이는 또한 이들이 다른 그룹, 예를 들어, 알콕시 그룹 ( $C_1-C_{10}$ -알킬-O-), 알콕시 카보닐 그룹 또는 아미노 그룹과 같은 그룹의 일부이거나, 또는 이들이 치환된 경우에도 또한 적용될 수 있다.

알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 또는 데실이다. 여기에 포함된 것은 이들 라디칼의 n 이성질체 및 이소프로필, 이소부틸, 이소펜틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 네오펜틸, 3,3-디메틸부틸 등이다. 다른 언급이 없으면, 용어 "알킬"은 추가적으로 알킬 라디칼을 포함하고, 이는 비치환되거나 하나 이상의 추가의 라디칼, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 동일하거나 상이한, 예를 들어 아릴, 헤테로아릴, 알콕시 또는 할로젠과 같은 라디칼에 의해 임의로 치환된다. 더욱이 임의의 목적하는 알킬 라디칼의 위치에 추가의 치환체가 나타나도록 하는 것이 가능하다. 용어 "알킬"은 또한 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬(사이클로알킬에 의해 또한 치환되는 알킬)을 포함하고, 여기서 사이클로알킬은 적어도 3개의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알킬 라디칼의 예는 다음과 같다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐 및 사이클로데실. 환(ring) 구조는 또한, 적절한 경우, 데칼리닐, 노르보나닐, 보르나닐, 또는 아다만타닐과 같은 폴리사이클릭 형태일 수 있다. 사이클로알킬 라디칼은 비치환되거나 알킬 라디칼의 예와 같이 상기 언급한 하나 이상의 추가의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있다.

알케닐 그룹의 예는 다음과 같다: 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 2-부테닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-메틸-2-부테닐. 용어 "알케닐"은 여기서 또한 특히 적어도 세 개의 탄소 원자를 포함하는 사이클로알케닐 라디칼 및 사이클로알케닐알킬 라디칼(사이클로알케닐에 의해 치환된 알킬)을 포함한다. 사이클로알케닐의 예는 다음과 같다: 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐.

알케닐 라디칼은 한 개 내지 세 개의 공액 또는 비공액 이중 결합(알크-디에닐 및 알크 트리에닐 라디칼이라고도 한다), 바람직하게는 한 개의 이중 결합을 직쇄 또는 측쇄에 갖는다. 알케닐 라디칼은 비치환되거나 알킬 라디칼의 예와 같이 상기 언급한 하나 이상의 추가의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있다.

다른 언급이 없으면, 상기 언급한 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 라디칼은 비치환되거나 하나 이상의, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 상기 언급한 치환체를 임의의 목적하는 위치에 가질 수 있다. 예를 들어, 일치환된 페닐 라디칼의 치환체는 2, 3 또는 4 위치에, 이치환된 페닐 라디칼의 치환체는 2,3 위치, 2,4 위치, 2,5 위치, 2,6 위치, 3,4 위치 또는 3,5 위치에 있을 수 있다. 삼치환된 페닐 라디칼의 치환체는 2,3,4 위치, 2,3,5 위치, 2,3,6 위치, 2,4,5 위치, 2,4,6 위치 또는 3,4,5 위치에 있을 수 있다. 사치환된 페닐 라디칼의 치환체는 2,3,4,5 위치, 2,3,4,6 위치 또는 2,3,5,6 위치에 있을 수 있다.

상기 및 1가 라디칼과 관련된 다음의 정의는 2가 라디칼, 예를 들어 페닐렌, 나프틸렌 또는 헤테로아릴렌에 정확히 동일한 방법으로 적용된다. 이러한 2가 라디칼(절편)은 임의의 목적하는 환의 탄소 원자에 대해 인접 그룹에 결합될 수 있다. 페닐렌 라디칼의 경우, 이는 1,2 위치(오르소-페닐렌), 1,3 위치(메타-페닐렌) 또는 1,4 위치(파라-페닐렌)에 있을 수 있다. 이중 원자, 예를 들어, 티오픈 또는 퓨란을 포함하는 5-원 방향족 시스템의 경우, 두 개의 자유 결합이 2,3 위치, 2,4 위치, 2,5 위치 또는 3,4 위치에 있을 수 있다. 이중 원자, 예를 들어 피리딘을 갖는, 6-원 방향족 시스템으로부터 유도된 2가 라디칼은 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-피리디네디일 라디칼일 수 있다. 비대칭 2가 라디칼의 경우, 본 발명은 또한 모든 위치 이성질체를 포함한다. 즉, 예를 들어 2,3-피리디네디일 라디칼의 경우, 하나의 인접 그룹이 2 위치에 위치하고 다른 인접 그룹이 3 위치에 위치한 화합물이 하나의 인접 그룹이 3 위치에 위치하고 다른 인접 그룹이 2 위치에 위치한 화합물만큼 포함되어 있다.

다른 언급이 없으면, 헤테로아릴 라디칼, 헤테로아릴렌 라디칼, 헤테로사이클릴 라디칼 및 헤테로사이클릴렌 라디칼, 및 질소에 결합된 두 개의 그룹에 의해 형성된 환은 바람직하게는 완전히 포화된, 부분적으로 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클(즉, 헤테로사이클로알칸, 헤테로사이클로알켄, 헤테로방향족)로부터 유도되고, 이는 상이하거나 동일할 수 있는 1, 2, 3 또는 4개의 이중 원자를 포함한다. 이들은 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 특히 바람직하게는 1 또는 2개의, 동일하거나 상이할 수 있는 이중 원자를 포함하는 헤테로사이클로부터 유도된다. 다른 언급이 없으면, 헤테로사이클은 모노- 또는 폴리사이클릭, 예를 들어 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭이다. 이들은 바람직하게는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 5-원, 6-원 또는 7-원환이 바람직하고, 5원 또는 6원환이 특히 바람직하다. 2개 이상의 이중 원자를 갖는 폴리사이클릭 헤테로사이클의 경우, 이들은 모두 동일한 환에 존재하거나 다수의 환에 분포할 수 있다.

본 발명에서 헤테로아릴로 언급되는 라디칼은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 헤테로 사이클에서 유도된다. 헤테로아릴의 예는 다음과 같다: 피롤릴, 퓨라닐(=퓨릴), 티오펜릴(=티에닐), 이미다졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴,

1,2,4-트리아졸릴, 1,3-옥사졸릴(=옥사졸릴), 1,2-옥사졸릴(=이속사졸릴), 옥사디아졸릴, 1,3-티아졸릴(=티아졸릴), 1,2-티아졸릴(=이소티아졸릴), 테트라졸릴, 피리디닐(=피리딜), 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4,5-테트라지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조퓨라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 티에노 티오펜, 1,8-나프티리디닐, 다른 나프티리디닐, 프테리디닐 또는 티아졸로[3,2-b][1,2,4]-티아졸릴이다. 시스템이 모노사이클릭이 아닌 경우, 포화된 형태(퍼하이드(perhydro)로 형태) 또는 부분적으로 불포화된 형태(예를 들어 디하이드로 형태 또는 테트라하이드로 형태) 또는 최대 불포화(비방향족)된 형태가, 각각의 형태가 공지되고 안정된 한, 상기 언급한 각각의 헤테로아릴에 대해 두 번째 환에 또한 포함되어 있다. 따라서 본원 발명에서 용어 "헤테로아릴"은 또한, 예를 들어 두 개의 환이 모두 방향족인 바이사이클릭 라디칼 또는 하나의 환만이 방향족인 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 헤테로아릴의 이러한 예들은 다음과 같다: 3H-인돌리닐, 2(1H)-퀴놀리노닐, 4-옥소-1,4-디하이드로-퀴놀리닐, 2H-1-옥소이소퀴놀릴, 1,2-디하이드로퀴놀리닐, 3,4-디하이드로퀴놀리닐, 1,2-디하이드로이소퀴놀리닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀리닐, 크로모닐, 크로마닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 옥신돌릴, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6-디하이드로퀴놀리닐, 5,6-디하이드로이소퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴.

본 발명에서 헤테로사이클릭으로 언급되는 라디칼은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클에서 유도된다. 비방향족 헤테로사이클은 이하에서 특히 헤테로사이클로알칸(완전히 포화된 헤테로사이클) 및 헤테로사이클로알켄(부분적으로 불포화된 헤테로사이클)을 의미한다. 헤테로사이클로알켄의 경우, 임의로 또한 서로 공액 구조일 수 있는, 2개 이상의 이중 결합을 갖는 화합물이 또한 포함된다. 헤테로사이클릭의 예는 다음과 같다: 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로티오펜, 1,3-디옥소라닐, 1,4-디옥시닐, 피라닐, 티오피라닐, 테트라하이드로-1,2-옥사지닐, 테트라하이드로-1,3-옥사지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 아제피닐, 1,2-디아제피닐, 1,3-디아제피닐, 1,4-디아제피닐, 1,3-옥사제피닐, 1,3-티아제피닐, 아제파닐, 2-옥소아제파닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐, 1,2-디하이드로피리디닐, 1,4-디하이드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 4(3H)-피리미도닐, 1,4,5,6-테트라하이드로-피리미디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 3,4-디하이드로-2H-피라닐, 디하이드로퓨라닐, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵테닐, 디하이드로-티오펜 및 디하이드로티오피라닐. 헤테로사이클릭 그룹의 포화 정도는 각각의 정의에 표시되어 있다.

이러한 헤테로 사이클로부터 유도된 치환체는 임의의 적합한 탄소를 통해 결합되어 있고, 추가의 치환체들과 함께 제공될 수 있다. 질소를 포함하는 헤테로사이클로부터 유도된 라디칼은 상응하는 질소 원자에 수소 원자 또는 다른 치환체를 가질 수 있다. 피롤, 이미다졸, 피롤리딘, 모르폴린, 피페라진 라디칼 등이 예에 포함된다. 이러한 질소-포함 헤테로사이클릭 라디칼은 특히 상응하는 헤테로사이클릭 라디칼이 탄소 원자에 연결되어 있는 경우, 또한 환을 통해 질소 원자에 연결되어 있다. 예를 들어, 티에닐 라디칼은 2-티에닐 또는 3-티에닐의 형태, 피페리디닐 라디칼은 1-피페리디닐(피페리디노), 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 또는 4-피페리디닐의 형태일 수 있다. 적합한 질소-포함 헤테로사이클은 또한 N-옥사이드 또는 생리학적으로 허용되는 산으로부터 유도된 상태 이온(counter ion)을 갖는 4차 염의 형태일 수 있다. 예를 들어, 피리딜 라디칼은 피리딘 N-옥사이드의 형태일 수 있다. 적합한 황-포함 헤테로사이클 또한 S-옥사이드 또는 S-S-디옥사이드의 형태일 수 있다.

본 발명에서 아릴로 언급되는 라디칼은 이중 원자가 없는 환을 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 환 구조로부터 유도된다. 시스템이 모노사이클릭이 아닌 경우, 두 번째 환에 대해 또한 용어 "아릴"은 각각의 형태가 공지되고 안정된 한, 포화된 형태(퍼하이드로 형태) 또는 부분적으로 불포화된 형태(예를 들어 디하이드로 형태 또는 테트라하이드로 형태)이다. 본 발명에서 용어 "아릴"은 또한 예를 들어 두 환이 모두 방향족인 바이사이클릭 라디칼 또는 하나의 환만이 방향족인 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 아릴의 예는 다음과 같다: 페닐, 나프틸, 인다닐, 1,2-디하이드로나프테닐, 1,4-디하이드로나프테닐, 인데닐 또는 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸.

아릴알킬(예를 들어, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)-)은 알킬 라디칼(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)이 아릴 라디칼에 의해 또한 치환되는 것을 의미한다. 헤테로아릴알킬(예를 들어, 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)-)은 알킬 라디칼(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)이 헤테로아릴 라디칼에 의해 또한 치환되는 것을 의미한다. 헤테로사이클릴알킬(예를 들어, 헤테로사이클릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)-)은 알킬 라디칼(예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)이 헤테로사이클릴 라디칼에 의해 또한 치환되는 것을 의미한다. 상기 정의에 알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴의 정의 및 가능한 치환체가 언급되어 있다.

할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬이고, 특히 바람직하게는 불소 또는 염소이다.

본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 입체 이성질체를 포함한다. 화학식 I의 화합물의 비대칭 탄소 원자는 서로 독립적으로 S 배위 또는 R 배위를 가질 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 이성질체 및 부분 입체 이성질체 및 2개 이상의 입체 이성질체, 예를 들어, 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체의 혼합물의 모든 양 및 비율로 포함한다. 따라서, 이성질체로 존재하는 본 발명의 화합물이 광학적으로 순수한 형태로, 우선성 및 좌선성 거울상체 모두로, 라세미체의 형태 및 모든 비율로의 두 이성질체의 혼합물의 형태로 존재하는 것이 가능하다.시스/트랜스 이성질체의 경우, 본 발명은 시스 형태 및 트랜스 형태를 모두, 및 이들 형태의 모든 비율의 혼합물을 포함한다. 본 발명은 이러한 모든 형태와 관련된다. 각각의 부분 입체 이성질체의 제조가, 요구될 경우, 혼합물을 통상적인 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 결정화에 의해, 합성을 위한 입체 화학적으로 순수한 출발 물질의 사용을 통해, 또는 입체선택적 합성을 통해 분리하는 것이 가능하다. 또는, 입체 이성질체의 분리 전, 유도체화를 수행하는 것이 또한 가능하다. 입체 이성질체 혼합물의 분리는 화학식 I의 화합물 또는 합성 중의 적절한 중간체와 함께 수행되는 것이 가능하다. 본 발명은 추가로 또한 화학식 I에 따른 화합물의 모든 토후토우머 형태, 특히, 케토/에놀 토후토우머(즉, 상응하는 화합물이 이의 케토 형태 또는 에놀 형태 또는 모든 비율로의 이의 혼합물로 존재할 수 있다)를 포함한다.

화학식 I의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성 그룹을 포함하는 경우, 본 발명은 또한 상응하는 생리학적으로 또는 독물학적으로 허용되는 염을 포함한다.

생리학적으로 허용되는 염은, 이의 물에서의 용해도가 출발 물질 또는 기본(basic) 화합물보다 크기 때문에, 특히 의학적으로 용도로 적합하다. 이러한 염들은 생리학적으로 허용되는 음이온 또는 양이온을 가져야 한다. 본 발명의 화합물의 생리학적으로 허용되는 적합한 산 부가 염은 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬산, 인산, 메타 인산, 질산, 술폰산 및 황산, 및 유기산, 예를 들어 아세트산, 티오펜리네아세트(theophyllineacetic)산, 메틸렌비스-b-옥시나프토닉산, 벤젠술폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄술폰산, 살리실산, 푸마르산, 글루코산, 글리코산, 이세티온(isethionic)산, 락틱산, 락토바이온(lactobionic)산, 말레산, 말산, 메탄술폰산, 숙신산, p-톨루엔술폰산, 타르타르산 및 트리플루오로아세트산의 염이다. 약제학적으로 허용되는 적합한 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염) 및 알칼리토금속 염(예를 들어, 마그네슘 및 칼슘 염)이다.

약제학적으로 허용되지 않은 음이온도 또한 약제학적으로 허용되는 염의 제조 및 정제를 위한 유용한 중간체로서 및/또는 비치료적, 예를 들어 생체 외부의 적용에의 용도로서 본 발명의 구성에 속한다.

화학식 I의 화합물이 산성 및 염기성 그룹을 동일 분자 내에 모두 포함할 경우, 본 발명은 - 상기 서술한 염의 형태 이외에 - 또한 분자내 염 또는 베타인(양쪽성 이온)을 포함한다.

화학식 I에 따른 화합물의 상응하는 염은 당업자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 용매 또는 분산제에서 유기 또는 무기 산 또는 염기와 반응시킴으로써, 또는 다른 염과의 음이온 또는 양이온 교환에 의해 수득할 수 있다.

본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 모든 용매 화합물, 예를 들어, 수화물 또는 알코올과의 부가물, 화학식 I의 화합물의 활성 대사 산물, 및 제거될 수 있는 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 유도체, 예를 들어 에스테르 또는 아마이드를 포함한다.

본원의 용어 "생리학적 기능성 유도체"는 본원의 화학식 I의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 유도체를 의미하고, 예를 들어 사람과 같은 포유류에의 투여시, (직접 또는 간접적으로) 화학식 I의 화합물 또는 이의 활성 대사 산물을 형성할 수 있는 에스테르가 그 예이다.

생리학적 기능성 유도체는 또한 본 발명의 화합물의 프로드러그(prodrug)를 포함한다. 이러한 프로드러그는 생체 내에서 본 발명의 화합물로 물질 대사로 변환된다. 이러한 프로드러그는 그 자체로 활성 또는 비활성이고 본 발명은 또한 이와 관련된다.

본 발명의 화합물은 또한 다양한 다형(polymorphous)형태, 예를 들어, 비결정질 및 결정질 다형 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 모든 다형 형태는 본 발명의 구성에 속하고 본 발명의 추가의 양상이다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 상기 언급한 치환체인 R1 내지 R5, X, Ar, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 아릴의 하나, 하나 이상 또는 모두가 서로 독립적으로 하기 상술할 의미(정의)를 갖는 화합물이고, 본 발명은 상기 언급한 의미의 치환체들과의 조합과 같이, 바람직한, 보다 바람직한, 또한 특히 바람직한 의미(정의)의 모든 가능한 조합과 관련된다.

X는 바람직하게는 O, NH 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)이고;

X는 보다 바람직하게는 NH 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬) 및 특히 바람직하게는 NH 또는 N-메틸이고;

R1은 바람직하게는 불소, -OCF<sub>3</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고;

R1은 보다 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 및 특히 바람직하게는 에틸이고;

R2는 바람직하게는 수소, 불소, -OCF<sub>3</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고;

R2는 보다 바람직하게는 수소이고;

R3는 바람직하게는 불소, -OCF<sub>3</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고;

R3는 보다 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 및 특히 바람직하게 메틸이고;

Ar은 바람직하게는 비치환되거나 일치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), NH<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 하이드록시, 옥소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> 및 -C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고;

Ar은 보다 바람직하게는 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 인다닐, 나프틸, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 퓨라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 나프틸, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 퀴놀리닐, 2,3-디하이드로인돌릴, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸이고, 여기서 치환체는 불소, 염소, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), NH<sub>2</sub>, -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 하이드록시, 옥소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 헤테로아릴, 페닐, -O-페닐, -O-헤테로아릴, -CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> 및 -C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페닐, 헤테로아릴 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고, 페닐 및 헤테로아릴 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고;

Ar은 특히 바람직하게는 비치환되거나 일치환된 페닐, 피리디닐, 퀴놀리닐, 인다닐, 2,3-디하이드로인돌릴, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸이고, 여기서 치환체는 -CN, -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), -NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 옥소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 헤테로아릴, -O-헤테로아릴, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, 및 -C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 치환체가 헤테로아릴 또는 OH에 의해 일치환될 수 있고, 헤테로아릴 치환체가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬에 의해 일치환될 수 있고;

R4는 바람직하게는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬이고;

R4는 보다 바람직하게는 수소이고;

R5는 바람직하게는 수소; 비치환되거나 적어도 일치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 사이클로헥세닐, 인다닐, 페닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨라닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 치환체는 불소, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -O-페닐, -C(O)-페닐, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 피리디닐, 티에닐,

피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이속사졸릴 및 디하이드로 이속사졸릴로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 불소, 염소, 옥소,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ , 페닐, 피리디닐,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ , 하이드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  및  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R5는 보다 바람직하게는 수소; 비치환되거나 일치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 사이클로헥세닐, 인다닐, 페닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨라닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 불소,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{O}$ -페닐,  $-\text{C}(\text{O})$ -페닐,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시, 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이속사졸릴 및 디하이드로이속사졸릴로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 불소, 염소, 옥소,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ , 페닐, 피리디닐,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ , 하이드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알콕시,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  및  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고;

R5는 특히 바람직하게는 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬 또는 피리디닐이고,

R4 및 R5는 바람직하게는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐로 이루어진 그룹에서 선택된 라디칼을 형성하고, 여기서 치환체는 불소,  $-\text{C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{-알킬)}$ , 옥소,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬, 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 또한 불소 또는  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -알킬이고;

R4 및 R5는 보다 바람직하게는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리디닐 라디칼을 형성하고;

아릴은 바람직하게는 페닐, 인다닐 또는 나프틸이고;

아릴은 보다 바람직하게는 페닐 또는 인다닐이고;

아릴은 특히 바람직하게는 페닐이고;

헤테로아릴은 바람직하게는 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 피리다지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조퓨라닐, 2,3-디하이드로인돌릴 또는 4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸릴이고;

헤테로아릴은 보다 바람직하게는 피리디닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 피롤릴 또는 2,3-디하이드로인돌릴이고;

헤테로아릴은 특히 바람직하게는 피리디닐, 이미다졸릴, 또는 피리미디닐이고;

헤테로사이클릴은 바람직하게는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 티아졸리디닐, 디하이드로이속사졸릴, 피페라지닐 또는 테트라하이드로퓨라닐이고;

헤테로사이클릴은 보다 바람직하게는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이고;

헤테로사이클릴은 특히 바람직하게는 피롤리디닐이다.

본 발명은 다음과 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

X는 O, NH 또는  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ 이고;

R1은 불소,  $-\text{OCF}_3$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고;



R2는 수소, 불소,  $-\text{OCF}_3$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고;

R3는 불소,  $-\text{OCF}_3$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬이고;

Ar은 비치환되거나 일치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ , 하이드록시, 옥소,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알콕시}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ , 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴,  $-\text{O}$ -아릴,  $-\text{O}$ -헤테로아릴,  $-\text{CH}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ , 및  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$  치환체는 적어도 일치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 치환체는  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고;

R4는 수소 또는  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ 이고;

R5는 수소; 비치환되거나 적어도 일치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬}$ , 사이클로헥세닐, 인다닐, 페닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨라닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 치환체는 불소,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{O}$ -페닐,  $-\text{C}(\text{O})$ -페닐,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알콕시}$ , 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이속사졸릴 및 디하이드로이속사졸릴로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 또한 불소, 염소, 옥소,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ , 페닐, 피리디닐,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ , 하이드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알콕시}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  및  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고; 또는

R4 및 R5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐로 이루어진 그룹에서 선택된 라디칼을 형성하고, 여기서 이의 치환체는 불소,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ , 옥소,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ , 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 또한 불소 또는  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ 이고;

아릴은 페닐, 인다닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 피리다지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조퓨라닐, 2,3-디하이드로인돌릴 또는 4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸릴이고;

헤테로사이클릴은 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 티아졸리디닐, 디하이드로이속사졸릴, 피페라지닐 또는 테트라하이드로퓨라닐이다.

본 발명은 추가로 다음과 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

X는 NH 또는  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬})$ 이고;

R1은  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ 이고;

R2는 수소이고;

R3는  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-알킬}$ 이고;

Ar은 비치환되거나 일치환된 페닐, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 퓨라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 퀴놀리닐, 또는 2,3-디하이드로인돌릴이고, 여기서 치환체는 불소, 염소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ , 하이드록시, 옥소,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})_2$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ , 헤테로아릴, 페닐,  $-\text{O}$ -페닐,  $-\text{O}$ -헤테로아릴,  $-\text{CH}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ , 및  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$  치환체는  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페닐, 헤테로아릴 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고, 페닐 및 헤테로아릴 치환체는  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$ , 불소, 염소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 OH에 의해 적어도 일치환될 수 있고;

R4는 수소이고;

R5는 수소; 비치환되거나 일치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-알킬}$ , 사이클로헥세닐, 인다닐, 페닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 퓨라닐 및 피페리디닐로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 치환체는 불소,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{O}$ -페닐,  $-\text{C}(\text{O})$ -페닐,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$ , 하이드록시, 비치환되거나 적어도 일치환된 페닐, 피리디닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이속사졸릴 및 디하이드로이속사졸릴로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서 이의 치환체는 불소, 염소, 옥소,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ , 페닐, 피리디닐,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ , 하이드록시,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  및  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고; 또는

R4 및 R5는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 비치환되거나 적어도 일치환된 피롤리디닐 라디칼을 형성하고, 여기서 치환체는  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$  및 하이드록시로 이루어진 그룹에서 선택되고;

아릴은 페닐 또는 인다닐이고;

헤테로아릴은 피리디닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 티에닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 피롤릴 또는 2,3-디하이드로인돌릴이다.

본 발명은 또한 다음과 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

X는 NH 또는 N-메틸이고;

R1는 에틸이고;

R2는 수소이고;

R3는 메틸이고;

Ar은 비치환되거나 일치환된 페닐, 인다닐, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸, 피리디닐, 퀴놀리닐, 또는 2,3-디하이드로인돌릴이고, 여기서 치환체는  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ , 옥소,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알콕시}$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬})$ , 헤테로아릴,  $-\text{O}$ -헤테로아릴,  $-\text{CH}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$ , 및  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 로 이루어진 그룹에서 선택되고, 여기서  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$  치환체는 헤테로아릴 또는 OH에 의해 일치환될 수 있고, 헤테로아릴 치환체는  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$ 에 의해 일치환될 수 있고;

R4는 수소이고;

R5는 수소,  $\text{C}_1-\text{C}_3\text{-알킬}$  또는 피리디닐이고;

R4 및 R5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디닐 라디칼을 형성하고;

헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 또는 피리미디닐이다.

본 발명은 또한 다음으로 이루어진 그룹에서 선택된 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)벤조니트릴;

3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)벤즈아미드;

5-(3-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

N-[3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)페닐]아세트아미드;

3-에틸-6-메틸-5-(퀴놀린-3-일아미노)-1H-피리딘-2-온;

4-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)벤젠술폰아미드;

3-에틸-6-메틸-5-[4-(피리딘-3-일옥시)페닐아미노]-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-5-(4-이미다졸-1-일페닐아미노)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

5-(1-아세틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

4-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)-N-피리딘-2-일-벤젠술폰아미드;

3-에틸-6-메틸-5-(5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일아미노)-1H-피리딘-2-온;

N-[6-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일]-아세트아미드;

6-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴;

3-에틸-6-메틸-5-(1-옥소인단-5-일아미노)-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-4-일아미노)-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-2-일아미노)-1H-피리딘-2-온;

5-(2-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

5-(4-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-3-일아미노)-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-5-(3-메톡시페녹시)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일옥시)벤조니트릴;

3-에틸-6-메틸-5-(3-메틸아미노메틸페닐아미노)-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-5-(3-하이드록시메틸페닐아미노)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-5-(3-메탄설폰페닐아미노)-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-6-메틸-5-[3-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐아미노]-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-6-메틸-5-(3-피롤리딘-1-일메틸페닐아미노)-1H-피리딘-2-온;

3-에틸-5-[3-(1-하이드록시에틸)페닐아미노]-6-메틸-1H-피리딘-2-온;

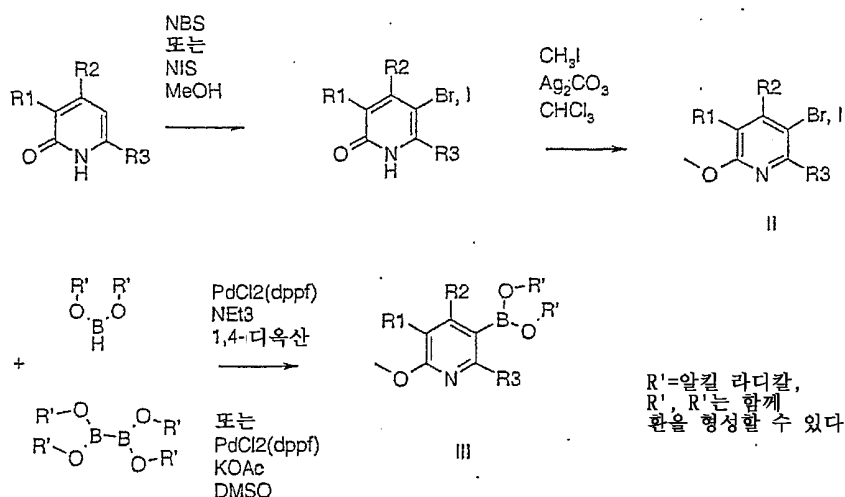
3-에틸-6-메틸-5-(메틸페닐아미노)-1H-피리딘-2-온.

화학식 I의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성 그룹 또는 하나 이상의 헤테로사이클을 포함하는 경우, 상응하는 생리학적으로 또는 독소학적으로 허용되는 염, 특히 약제학적으로 사용가능한 염이 또한 본 발명에 속한다. 따라서, 산성 그룹, 예를 들어 하나 이상의 COOH 그룹을 가지는 화학식 I의 화합물이 예를 들어 알칼리 금속 염(바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 염) 또는 알칼리토 금속 염(예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염) 또는 암모늄 염(예를 들어 암모니아 또는 유기 아민 또는 아미노산)으로 사용될 수 있다. 하나 이상의 염기성, 즉 양성자를 가할 수 있는 그룹 또는 하나 이상의 염기성 헤테로사이클릭 환을 포함하는 화학식 I의 화합물이 또한 이의 생리학적으로 허용되는 산 부가 염이 무기 또는 유기 산, 예를 들어 염산, 인산, 설페이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 락테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 말레이트, 글루코네이트 등과 함께 있는 형태로도 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 분자 내에 산 및 염기성 그룹을 모두 포함하는 경우, 언급한 염의 형태 이외에, 또한 베타인으로 불리는 분자내 염의 형태도 본 발명에 속한다. 염은 또한 화학식 I의 화합물로부터 통상적인 방법, 예를 들어 용매 또는 분산제에서 산 또는 염기와 결합시키거나 다른 염과의 음이온 교환에 의해 수득할 수 있다.

화학식 I의 화합물은, 적절하게 치환된 경우, 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하는 경우, 이들은 서로 독립적으로 S 배위 또는 R 배위를 가질 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 입체 이성질체, 예를 들어 이성질체 또는 부분 입체이성질체, 및 2개 이상의 입체 이성질체 형태, 예를 들어 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체의 임의의 비율의 혼합물을 포함한다. 따라서, 예를 들어 우선성 및 좌선성의 거울상체 모두, 광학적으로 순수한 형태, 및 다른 비율의 두 이성질체의 혼합물의 형태, 또는 라세미체의 형태인 이성질체가 본 발명에 포함된다. 각각의 입체 이성질체가, 요구될 경우, 통상적인 방법, 예를 들어, 입체 선택성 합성에 의해 혼합물을 분별함으로써 생산된다. 이동성(mobile) 수소 원자가 존재하는 경우, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 토우토머 형태를 포함한다.

화학식 I의 화합물은 또한 본 발명에 속하는 다양한 화학적 방법에 의해 생산될 수 있다. 몇 가지 전형적인 경로가 하기에 반응식 1 내지 3으로 언급된 반응 순서에 약술되어 있다. 치환체 R은 각각의 경우 이후로 다른 언급이 없으면 상기 언급된 바와 같이 정의된다. 출발 화합물 및 중간체는 상업적으로 이용가능한 또는 당업자에게 공지된 방법으로 생산될 수 있다.

### 반응식 1

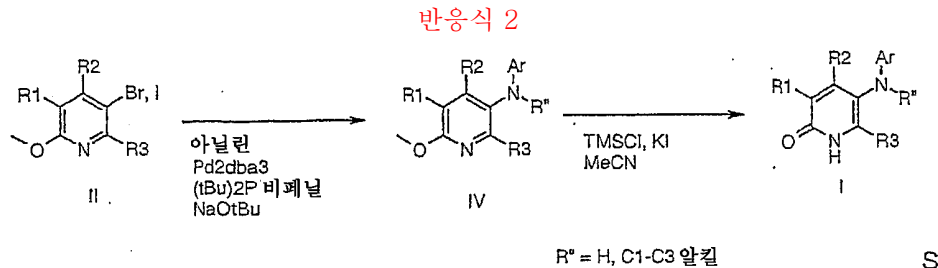


따라서, 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 반응식 2 및 3에 나타난 바와 같이 중간체 II 또는 III로부터 수득될 수 있다(가능한 생산 방법이 반응식 1에 기재되어 있다).

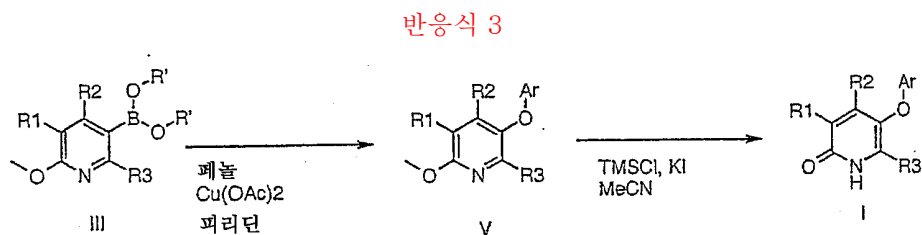
중간체 II는 적절히 R1-, R2- 및 R3-치환된 2(1H)-피리돈으로부터 브롬화 또는 요오드화(이는 예를 들어, 메탄올 용매에서 N-브로모석신이미드 또는 N-아이오도석신이미드와 함께) 및 후속되는 O-알킬화(예를 들어, 디클로로메탄에서 탄

산은의 첨가와 함께 요오드화 메틸에 의해)에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 3-에틸-6-메틸-2(1H)-피리돈이 R1은 에틸, R2는 수소, R3는 메틸인 화합물을 생산하기 위한 출발 물질로 선택된다. 목적하는 라디칼 R1-R3에 따라, 다른 적절히 치환된 2(1H)-피리돈을 출발 물질로 사용하는 것이 가능하다.

중간체 III은 중간체 II로부터 팔라듐-촉매 보릴화에 의해 생산될 수 있다(예를 들어, 비스(피나콜라토)디보론 또는 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란과 함께, 팔라듐 디클로라이드 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센을 촉매로, 칼륨 아세테이트 또는 트리에틸아민을 염기로, 디메틸설폭사이드 또는 1,4-디옥산 용매에서 반응시킴으로써).



화학식 IV의 화합물이 아닐린과의 팔라듐-촉매 버치왈드-하트윅(Buchwald-Hartwig) 아민화에 의해 생산될 수 있다(반응식 2). 화학식 IV에서의 메틸 그룹을 제거(예를 들어 아세토니트릴에서의 트리메틸클로로실란 및 요오드화 칼륨에 의해)하여 화학식 I의 피리돈을 수득한다.



화학식 V의 제조는 페놀과의 구리-촉매 결합에 의해 반응하는 중간체 III로부터 시작할 수 있다(예를 들어, 피리딘에서)(반응식 3). 화학식 V에서의 메틸 그룹을 제거(예를 들어 아세토니트릴에서의 트리메틸클로로실란 및 요오드화 칼륨에 의해)하여 화학식 I의 피리돈을 수득한다.

반응식 2 및 3에 사용된 아닐린 및 페놀은 구매되거나 또는 문헌에 공지된 산에 의해 합성된다.

특정 반응 방법에서, 분자 내의 작용기들이 모든 과정에서 일시적으로 보호되는 것이 적절하다. 이러한 보호기는 당업자에게 친숙하다. 고려 대상인 그룹의 보호기의 선택, 및 이의 도입 및 제거 방법이 문헌에 기재되어 있고 적절한 경우 어려움 없이 각각의 경우에 적용될 수 있다.

본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물의 약제 또는 의약으로의 용도에 관한 것이다.

화학식 I의 화합물은 PARP 억제제이고, 따라서 PARP와 관련되거나, 이에 의해 활성화되거나 이의 관여의 결과인 질병의 치료에 적합하다.

본 발명에 따른 화합물에 의해 치료되는 질병의 예는 다음이 포함된다. 괴사 또는 세포 사멸에 의한 세포사 또는 세포 손상의 결과인 조직 손상, 뉴런에 의해 조절되는 조직 손상 또는 질병, 대뇌 허혈, 머리 외상, 뇌졸중(stroke), 재관류 손상, 신경 장애 및 신경 변성 질병, 혈관 뇌졸중, 심장혈관 질병, 심근경색, 심근 허혈, 실험적 알레르기성 뇌척수염(EAE), 다발 경화증(MS), 심장 수술과 관련된 허혈, 노인성 황반 변성, 관절염, 동맥 경화, 암, 후속적인 복제 노화와 함께 골격근의 퇴행성 장애, 당뇨병 및 당뇨병성 심근 질병.

본 발명의 화합물은 바람직하게는 허혈 또는 재관류 손상에 의해 발생된 질병의 치료에 사용된다. 치료될 수 있는 질병은 더욱 바람직하게는 다음으로 이루어진 그룹에서 선택된다: 대뇌 허혈, 재관류 손상, 심장혈관 질병, 심근경색, 심근 허혈 및 심장 수술과 관련된 허혈.

본 발명의 화합물은 특히 심근경색의 치료에 사용될 수 있다.

상기에서 용어 "치료"는 또한 상기 언급한 질병의 예방, 요법 또는 치유를 포함한다.

본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염은 이 자체로, 서로 혼합되어 또는 약제학적 제제의 형태로, 동물, 바람직하게는 포유류, 및 특히 사람에게 이들만의 약제로 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 생리학적으로 허용되는 염, 상기 병리학적인 단계에서의 이의 용도, 약제로서의 용도, 및 이에 따른 의약의 제조 및 PARP-억제 효능을 가진 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 유효 용량의 활성 성분으로 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염에 추가로 통상적인 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제를 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다. 약제학적 제제는 일반적으로 0.1 내지 90 중량%의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염을 포함한다. 약제학적 제제는 원래 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이 하나 이상의 고체 또는 액체 약제학적 담체 및/또는 부형제와 함께 혼합되고, 요구되는 경우, 다른 활성 약제학적 성분과 배합하여 이후에 의학 또는 수의학에서 약제로 사용될 수 있는 적합한 프레젠테이션(presentation) 또는 투여 형태로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제는 경구, 비경구적으로, 예를 들어 정맥내로, 직장으로, 흡입에 의해, 또는 국부적으로, 각각의 경우, 예를 들어 치료될 질병의 특정 징후에 따라 바람직한 방식으로 투여될 수 있다.

당업자는 전문 지식을 기초로 목적하는 약제학적 제형에 적합한 부형제와 친숙하다. 용매, 겔 형성제, 좌제 기재(suppository bases), 정제 부형제 및 다른 활성 성분 담체 이외에, 예를 들어 산화 방지제, 분산제, 유화제, 소포제, 냄새 차단제(masking flavors), 방부제, 용해제, 저장 효과를 획득하기 위한 작용제, 완충제 또는 착색제를 사용하는 것이 가능하다.

경구 투여 형태에 대해, 활성 화합물이 상기 목적에 적합한 담체, 안정제 또는 비활성 희석제와 같은 첨가제와 함께 혼합되고, 정제, 코팅된 정제, 경질 캡슐, 수성, 알코올 또는 유성 용액과 같은 적합한 프레젠테이션으로 통상적인 방법으로 전환된다. 사용될 수 있는 비활성 담체의 예는 아라비아 고무, 마그네시아, 탄산 마그네슘, 인산 칼륨, 락토오스, 글루코즈 또는 전분, 특히 옥수수 전분이다. 더욱이 제조는 건조 또는 습윤 미립에서 모두 이루어지는 것이 가능하다. 적합한 유성 담체 또는 용액은 예를 들어 해바라기 기름 또는 어간류와 같은 식물성 또는 동물성 오일이다. 적합한 수성 및 알코올 용액은 예를 들어, 물, 에탄올 또는 당 용액 또는 이의 혼합물이다. 추가의 부형제는, 또한 다른 투여 형태에 대해, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜이다.

피하 또는 정맥내 투여에서, 활성 화합물은, 요구되는 경우 용해제, 이러한 목적에 통상 사용되는 용해제, 유화제 또는 추가의 부형제와 같은 물질과 함께, 용액, 현탁액 또는 에멀전으로 전환된다. 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염은 또한 동결 건조(lyophilized)될 수 있고 생성된 동결 건조물은 예를 들어 주사(injection) 또는 주입(infusion)을 위한 제조 생성물로 사용될 수 있다. 적합한 용액의 예는 물, 생리적 염류 용액, 또는 에탄올, 프로판올, 글리세롤과 같은 알코올뿐만 아니라, 글루코즈 또는 만니톨 용액과 같은 당 용액, 또는 언급한 다양한 용액의 다른 혼합물이다.

에어로졸 또는 스프레이의 형태의 투여에 적합한 약제학적 제형은 예를 들어, 특히 에탄올 또는 물과 같은 약제학적으로 허용되는 용액 또는 이러한 용액의 혼합물 내의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 활성 성분의 용액, 현탁액 또는 에멀전이다. 제형은 요구되는 경우 또한 다른 약제학적 부형제, 예를 들어 계면 활성제, 유화제 및 안정화제, 및 추진제 기체를 포함할 수 있다. 이러한 제제는 통상적으로 약 0.1 내지 10, 특히 약 0.3 내지 3 중량% 농도의 활성 성분을 포함한다.

투여될 화학식 I의 활성 성분 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 용량은 각각의 경우에 의존하고, 최상의 효과를 위해 각각의 경우의 상황에 맞게 통상적으로 조정되어야 한다. 이는 물론 투여의 빈도, 치료 및 예방을 위해 사용되는 각각의 화합물의 작용의 지속 뿐만 아니라, 치료될 질병의 특성 및 심각성, 및 치료될 사람 또는 동물의 성별, 나이, 체중, 개인적 반응 및 치료가 급성 또는 예방적인가의 여부에 의존한다. 약 75 kg 체중 환자에 투여시의 화학식 I의 화합물의 일일 복용량은 통상적으로 체중 1kg 을 기준으로 0.001 mg/kg 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 0.01 mg/kg 내지 20 mg/kg이다. 복용량은 단일 복용 또는 복수, 예를 들어 2, 3, 4회로 나누어서 투여될 수 있다. 특히 급성 심근경색 치료의 경우, 예를 들어, 중환자실에서, 주사 또는 주입에 의한 비경구적 투여(예를 들어 계속적 정맥내 주입에 의한 것)가 또한 유리할 수 있다.

## 실시예

# 약어의 목록

nBuLi n부틸리튬

DMF N,N-디메틸포름아미드

DMSO 디메틸 설펡사이드

eq. 몰 당량(mole equivalent)

MeCN 아세토니트릴

MeOH 메탄올

NaOtBu 나트륨 3급-부타놀레이트

NBS N-브로모석신이미드

NEt3 트리에틸아민

NIS N-아이오도석신이미드

PdCl2(pddf) 1,1-비스(디페닐포스피노)페로신팔라듐(II) 클로라이드

Pd2dba3 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

RT 실온

RP-HPLC 역상 고성능 크로마토그래피

(tBu)2Pbiphenyl 디(3급-부틸) 비페닐포스핀

TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라하이드로퓨란

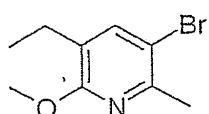
TMSCI 트리메틸실릴 클로라이드

KI 요오드화 칼륨

화학식 II의 할라이드의 합성

반응식 1에 나타난 합성은 브로마이드 (R1은 에틸, R2는 수소, R3는 메틸)에 의해 설명된다:

3-브로모-5-에틸-6-메톡시-2-메틸피리딘(화합물 1)



메탄올 중의 3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온(23.92 g, 174.4 mmol)과 N-브로모석신이미드(32.67 g, 183.5 mmol)의 혼합물을 실온의 질소 하에서 교반하였다. 몇 시간 후 농후한 현탁액이 형성되었고 추가로 24시간 동안 실온에서 교반하였

다. 반응 혼합물을 원래 부피의 2분의 1 내지 3분의 1로 농축하고 물(200 ml)로 희석하였다. 혼합물을 교반하면서 빙욕에서 냉각시키고, 흡입여과하였다 잔류물을 찬 물로 세척하고 65℃에서 건조시켰다. 5-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온(35.93 g, 95%)을 베이지색 파우더의 형태로 수득하였다.

5-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온(25 g, 115.7 mmol)을 클로로포름 (200 ml)에 용해시켜 오렌지색 용액을 형성시켰다. 탄산은(31.9 g, 115.7 mmol)을 첨가하고 혼합물을 격렬하게 교반시켰다. 요오드화 메틸(10.8 ml, 1.5 mmol)을 이 현탁액에 첨가하고, 이를 질소 하에서 실온, 어두운 곳에서 교반시켰다. 3일 후, 혼합물을 여과시키고 용액을 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서 n-헵탄을 이동상으로 크로마토그래피하여 무색 오일을 수득하였다(21.7 g, 82%).

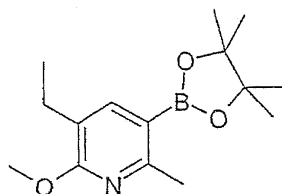
MS:  $m/z$  = 230 및 232 ( $M+1$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (s, 1H); 3.91 (s, 3H); 2.52 (q, 2H,  $J$  = 7.6 Hz); 2.50 (s, 3H); 1.16 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz).

화학식 III의 붕산 에스테르의 합성

반응식 1에 도시된 합성은 붕산의 피나콜 에스테르(R1는 에틸, R2는 수소, R3는 메틸)에 의해 설명된다:

3-에틸-2-메톡시-6-메틸-5-(4,4,5,5-4급-메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)피리딘(화합물 2)



3-브로모-5-에틸-6-메톡시-2-메틸피리딘(11.51 g, 50 mmol), 4,4,5,5-4급-메틸-1,3,2-디옥사보로란(8.31 g, 64.95 mmol) 및 트리에틸아민(21.84 ml, 164.4 mmol)을 아르곤 하에서 디옥산(100 ml)에 용해시키고 1,1'비스(디페닐포시노)페로센팔라듐(II) 클로라이드(1.94 g, 2.65 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반시키고, 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석시키고, 실리카 겔을 통해 여과하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 물과 혼합하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 건조되고 농축된 유기 상을 45℃에서 진공 건조 오븐에서 건조된 실리카 겔에서 크로마토그래피하였다. 흐린 베이지색 고체(9.94 g, 72%)를 수득하였다.

MS:  $m/z$  = 278 ( $M+1$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.68 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 2.62 (s, 3H); 2.53 (q, 2H,  $J$  = 7.6 Hz); 1.33 (s, 12H); 1.16 (t, 3H,  $J$  = 7.6 Hz).

화학식 IV의 아닐리노피리딘의 합성(반응식 2)

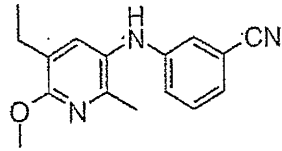
일반 공정

나트륨 3급-부톡사이드(135 mg, 1.4 mmol)을 아르곤 하에서 톨루엔(2 ml)을 용해시키고, 230 mg(1 mmol)의 화합물 1 및 각각의 아닐린(2 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 2-(디-3급-부틸포스피노)비페닐(48 mg, 0.16 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0)(9.2 mg (0.01 mmol))을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 30분 동안 마이크로웨이브(CEM Discover)에서 반응시키고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석시키고, 키젤거 카트리지(kieselguhr cartridge)(Varian Chem Elut)를 통해 여과하였다. 목적 생성물을 5 내지 50%의 수율로 RP-HPLC에 의해 분리하였다.

화합물 3의 합성 방법

3-(5-에틸-6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일아미노)벤조니트릴(화합물 3)



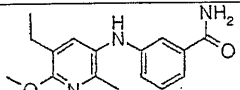
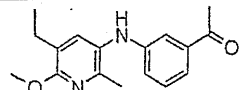
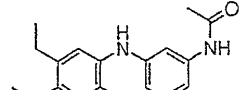
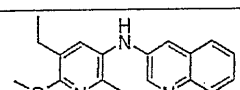
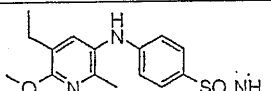
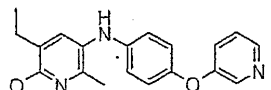
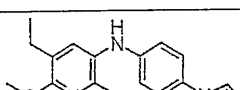
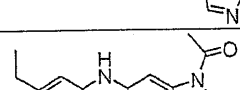
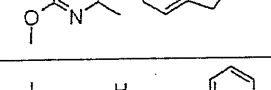


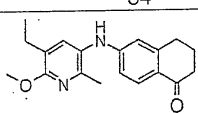
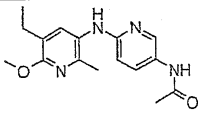
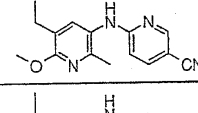
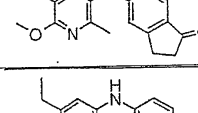
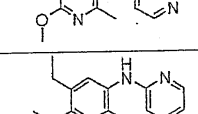
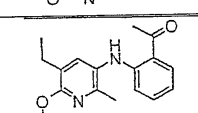
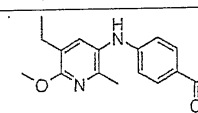
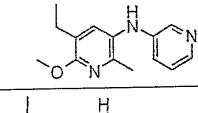
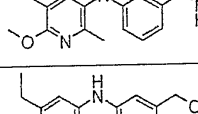
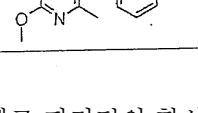
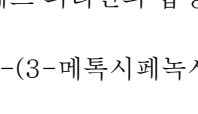
나트륨 3급-부톡사이드(125 mg, 1.3 mmol)를 아르곤 하에서 톨루엔(2 ml)에 용해시키고, 화합물 1(230 mg, 1 mmol) 및 2-아미노벤조니트릴(236 mg, 2 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 2-(디-3급-부틸포스포노)비페닐(48 mg, 0.16 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9.2 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 180℃에서 15 분 동안 마이크로웨이브(CEM Discover)에서 반응시키고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석시키고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 상을 농축시키고, RP-HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 25 mg(이론값의 9%)를 수득하였다.

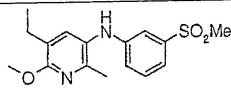
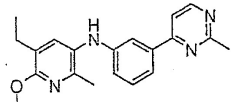
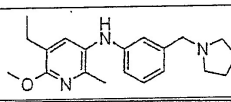
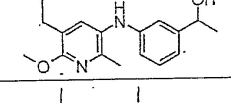
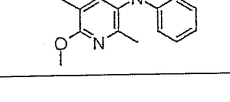
MS:  $m/z = 268 (M+1)$

다음의 화학식 IV의 화합물을 상기 일반 공정에 따라 제조하였다. 화합물 4 내지 21 및 24 내지 30의 경우 사용된 아닐린은 다음과 같다:

4: 3-아미노벤즈아미드; 5: 3-아세틸아닐린; 6: N-(3-아미노페닐)아세트아미드; 7: 3-아미노퀴놀린; 8: 4-아미노벤젠설폰아미드; 9: 4-(피리딘-3-일옥시)아닐린; 10: 4-(이미다졸-1-일)아닐린; 11: 1-(6-아미노-2,3-디하이드로인돌-1-일)에탄올; 12: 4-아미노-N-피리딘-2-일벤젠설폰아미드; 13: 6-아미노-3,4-디하이드로-2H-나프탈렌-1-온; 14: N-(6-아미노피리딘-3-일)아세트아미드; 15: 6-아미노니코티노니트릴; 16: 5-아미노인단-1-온; 17: 4-아미노-피리딘; 18: 2-아미노피리딘; 19: 2-아세틸아닐린; 20: 4-아세틸아닐린; 21: 3-아미노피리딘; 24: 3-(메틸아미노메틸)아닐린; 25: 3-하이드록시-메틸아닐린; 26: 3-메탄설폰닐아닐린; 27: 3-(2-메틸피리미딘-4-일)아닐린; 28: 3-피롤리딘-1-일메틸아닐린; 29: 1-(3-아미노페닐)에탄올; 30: N-메틸아닐린.

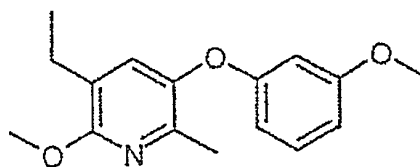
화합물	구조	질량 m/z =
4		286 (M+1)
5		285 (M+1)
6		300 (M+1)
7		294 (M+1)
8		322 (M+1)
9		337 (M+1)
10		309 (M+1)
11		326 (M+1)
12		399 (M+1)

13		311 (M+1)
14		301 (M+1)
15		269 (M+1)
16		297 (M+1)
17		244 (M+1)
18		244 (M+1)
19		285 (M+1)
20		285 (M+1)
21		244 (M+1)
24		286 (M+1)
25		273 (M+1)

26		321 (M+1)
27		335 (M+1)
28		326 (M+1)
29		287 (M+1)
30		257 (M+1)

화학식 V의 아릴 에테르 피리딘의 합성(반응식 3)

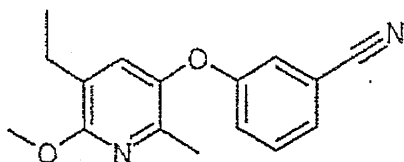
3-에틸-2-메톡시-5-(3-메톡시페녹시)-6-메틸 피리딘(화합물 22)



화합물 2 277 mg(1 mmol), 3-메톡시 페놀 62 mg(0.5 mmol) 및 구리(II) 아세테이트 90 mg(0.5 mmol)을 디클로로메탄 (3 ml)에서 혼합시키고, 트리에틸아민 253 mg(2.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합 물을 물 및 디클로로메탄과 혼합시키고, 키젤저 카트리지를 통해 여과하고 RP-HPLC에 의해 정제했다. 36 mg(이론값의 26%)의 무색의 오일을 수득하였다.

MS:  $m/z = 274 (M+1)$

3-(5-에틸-6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일옥시)벤조니트릴(화합물 23)



35 mg (이론값의 26%)의 상기 언급한 표제 화합물을 3-시아노페놀 60 mg(0.5 mmol)로부터 유사하게 분리하였다.

MS:  $m/z = 269 (M+1)$

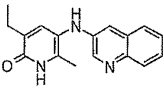
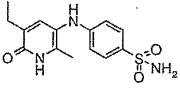
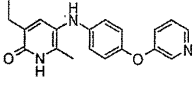
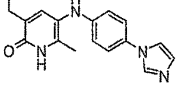
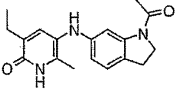
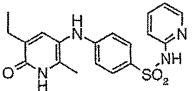
화학식 IV 및 V의 2-메톡시피리딘의 보호기 제거(deprotection)에 의한 화학식 I의 피리돈의 합성

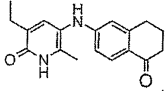
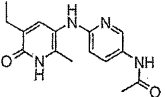
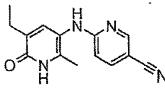
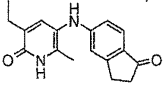
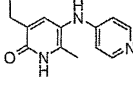
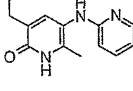
#### 일반 공정

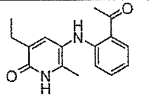
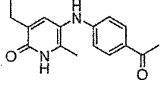
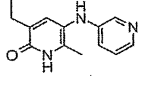
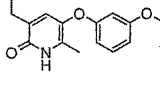
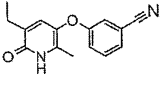
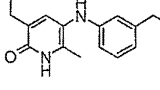
2 당량의 요오드화 칼륨 및 2 당량의 트리메틸클로로실란을 화학식 IV또는 V의 2-메톡시피리딘의 혼합물에 무수 아세트 니트릴(3-5 ml/mmol)에서 아르곤 하에서 첨가하고, 흐린(cloudy) 혼합물을 60-80℃에서 1-3 시간 동안 가열했다. 혼합 물을 실온에서 냉각시키고 물로 희석시켰다. 침전된 생성물을 흡입하면서 여과하고, 물로 세척하고 40℃에서 진공 건조 오븐에서 건조시켰다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 때때로 농축 후 필요한 경우 HPLC에 의해 정제되는, 추가의 생성물을 공급하였다.

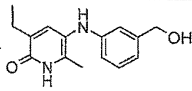
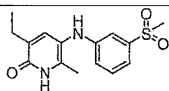
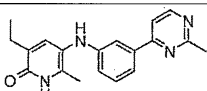
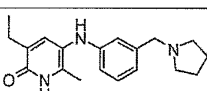
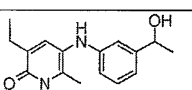
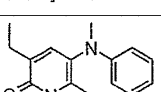
다음의 실시예를 이러한 방법으로 합성하였다.

실시예	구조 및 화합물명	질량 $m/z =$	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta =$
1	 3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로- 피리딘-3-일아미노)벤조니트릴	254 (M+1)	
2	 3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로- 피리딘-3-일아미노)벤즈아미드	272 (M+1)	
3	 5-(3-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸- 1H-피리딘-2-온	271 (M+1)	15.3 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.25 (1H, m), 6.84 (1H, m), 2.63 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.57 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.4 Hz).
4	 N-[3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 일아미노)페닐]아세트아미드	286 (M+1)	14.8 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.14 (1H, m), 6.71 (1H, m), 6.36 (1H, m), 2.59 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.40 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz).

5	 <p>3-에틸-6-메틸-5-(퀴놀린-3-일아미노)-1H-피리딘-2-온</p>	280 (M+1)	
6	 <p>4-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-3-일아미노)벤젠설포나미드</p>	308 (M+1)	
7	 <p>3-에틸-6-메틸-5-[4-(피리딘-3-일옥시)-페닐아미노]-1H-피리딘-2-온</p>	323 (M+1)	
8	 <p>3-에틸-5-(4-이미다졸-1-일페닐아미노)-6-메틸-1H-피리딘-2-온</p>	295 (M+1)	
9	 <p>5-(1-에틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온</p>	312 (M+1)	
10	 <p>4-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-3-일아미노)-N-피리딘-2-일벤젠설포나미드</p>	385 (M+1)	

11	 <p>3-에틸-6-메틸-5-(5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일아미노)-1H-피리딘-2-온</p>	297 (M+1)	
12	 <p>N-[6-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일]아세트아미드</p>	287 (M+1)	
13	 <p>6-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴</p>	255 (M+1)	
14	 <p>3-에틸-6-메틸-5-(1-옥소인단-5-일아미노)-1H-피리딘-2-온</p>	283 (M+1)	
15	 <p>3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-4-일아미노)-1H-피리딘-2-온</p>	230 (M+1)	
16	 <p>3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-2-일아미노)-1H-피리딘-2-온</p>	230 (M+1)	

17	 5-(2-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온	271 (M+1)	
18	 5-(4-아세틸페닐아미노)-3-에틸-6-메틸-1H-피리딘-2-온	271 (M+1)	
19	 3-에틸-6-메틸-5-(피리딘-3-일아미노)-1H-피리딘-2-온	230 (M+1)	
20	 3-에틸-5-(3-메톡시페녹시)-6-메틸-1H-피리딘-2-온	260 (M+1)	11.7 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.08 (1H, s), 6.61 (1H, m), 6.44 (1H, m) 6.39 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.01 (3H, s), 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz).
21	 3-(5-에틸-2-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로-피리딘-3-일옥시)벤조니트릴	255 (M+1)	
22	 3-에틸-6-메틸-5-(3-메틸아미노메틸-페닐아미노)-1H-피리딘-2-온	272 (M+1)	

23	 3-에틸-5-(3-하이드록시메틸페닐아미노)- 6-메틸-1H-피리딘-2-온	259 (M+1)	
24	 3-에틸-5-(3-메탄설포닐페닐아미노)-6- 메틸-1H-피리딘-2-온	307 (M+1)	
25	 3-에틸-6-메틸-5-[3-(2-메틸피리미딘-4- 일)페닐아미노]-1H-피리딘-2-온	321 (M+1)	
26	 3-에틸-6-메틸-5-(3-피롤리딘-1-일- 메틸페닐아미노)-1H-피리딘-2-온	312 (M+1)	
27	 3-에틸-5-[3-(1-하이드록시에틸)페닐- 아미노]-6-메틸-1H-피리딘-2-온	273 (M+1)	
28	 3-에틸-6-메틸-5-(메틸페닐아미노)-1H- 피리딘-2-온	243 (M+1)	

## 약학적 조사

### PARP 효소 분석

억제제의 반가(half-maximum) 농도를, 시험될 물질을 DNA-활성화되고 유전자 재조합으로 발현되고 정제된 PARP-1 효소와 배양시킴으로써 결정한다. 구체적으로, 다양한 농도의 시험 화합물이 반응 용액(50  $\mu$ l)에서 pH=8.0, 실온에서 한 시간 동안 배양되고, 이는 50 mM Tris, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 200  $\mu$ M NAD, 0.1 mCi/ml 트리티늄-표지된 NAD, 0.1 mg/ml DNA, 0.1 mg/ml 히스톤, 2  $\mu$ g/ml 유전자 재조합으로 발현된 사람 PARP-1 효소를 포함한다. 20%의 트리클로로아세트산(150  $\mu$ g)을 첨가함으로써 반응이 중단되고, 방사성 동위 원소로 표지된 단백질 성분이 침전된다. 10분 동안 얼음에서의 배양 후, 표지된 불용성 성분을 유리 섬유 필터를 통해 분리하고, 20% 트리클로로아세트 산으로 3회 세척 후, PARP-1 효소에 의해 도입된 방사능을 방사선 발광에 의해 측정한다. 이러한 방식으로 결정된 도입 속도를 시험 물질 농도의 함수로 고려할 경우, (억제제 없이 배양했을 경우) 얻을 수 있는 최대값의 반값으로 도입 속도를 감소시키는 시험 물질의 농도가 억제제의 반가 농도(IC<sub>50</sub>)가 된다.

다음의 IC<sub>50</sub> 값이 하기의 화합물에 대해 이러한 방법으로 결정된다:

실시예	IC <sub>50</sub> [mM]	실시예	IC <sub>50</sub> [mM]
1	9.0	13	3.9
2	2.2	15	9.5



3	1.3	18	4.4
4	0.8	19	9.2
6	9.8	20	4.8
7	4.7	23	9.8
9	3.4	24	6.1
10	6.2		
12	1.1		