

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 231/38
C07D 401/04

(11) 공개번호 10-2005-0085170
(43) 공개일자 2005년08월29일

(21) 출원번호 10-2005-7009560
(22) 출원일자 2005년05월26일
 번역문 제출일자 2005년05월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/037829
 국제출원일자 2003년11월25일

(87) 국제공개번호 WO 2004/050651
 국제공개일자 2004년06월17일

(30) 우선권주장 60/429,917 2002년11월27일 미국(US)
60/498,214 2003년08월27일 미국(US)

(71) 출원인 바이엘 파마슈티칼스 코포레이션
미국 06516 코네티컷주 웨스트 헤이븐 모건 레인 400

(72) 발명자 루돌프, 요아킴
미국 06437 코네티컷주 길포드 노스 리버 스트리트 308
캔틴, 루이스-데이빗
미국 06518 코네티컷주 햄든 부스 테라스 55
매그누슨, 스티븐
미국 06492 코네티컷주 윌링포드 킬렌 로드 12
블록, 윌리엄
미국 06612 코네티컷주 이스턴 허먼 레인 60
볼리온, 앤-메리
미국 06460 코네티컷주 밀포드 이스트 브로드웨이104-디
첸, 리빙
미국 06460 코네티컷주 밀포드 바베리 코트 40
추앙, 치 유안
미국 94403 캘리포니아주 샌 메이티오 아파트먼트 310사우스 노르포크
스트리트 2753
리양, 시드니
미국 06524 코네티컷주 베타니 캐리지 드라이브 79
마쭈다르, 디유티
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 아파트먼트 2노르포크 스트리트
168
오구투, 허버트
미국 06518 코네티컷주 햄든 타운 워크 드라이브 2113
올레이그, 앨런
미국 06484 코네티컷주 셸튼 서밋 애비뉴 10
퀴, 닝
미국 06514 코네티컷주 햄든 1이 케이예 뷰 드라이브109
위킨스, 필립, 엘.
미국 06492 코네티컷주 윌링포드 마이클스 웨이 9

(74) 대리인 장수길

김영

심사청구 : 없음

(54) 당뇨병 치료에 유용한 아닐리노피라졸 유도체**요약**

본원 발명은 당뇨병과 관련 질환을 치료하기 위한 아닐리노피라졸 화합물, 제약 조성물 및 방법에 관한 것이다.

색인어

당뇨병, 당뇨병-관련 질환, 아닐리노피라졸, 제약 조성물

명세서

본 출원은 2002년 11월 27일에 출원된 미국 가출원 제 60/429,917호 및 2003년 8월 27일에 출원된 미국 가출원 제 60/498,214호의 우선권을 청구하며, 이들의 내용은 전체적으로 본원에 참고 문헌으로 포함되어 있다.

기술분야

본원 발명은 당뇨병과 그와 관련된 질환을 치료하기 위한 아닐리노피라졸 화합물, 제약 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

당뇨병은 당뇨병 환자의 혈당 수준 상승에 의해 다른 증상들과 함께 나타나는 손상된 당 신진대사로 특징지어진다. 잠재적인 결함들이 당뇨병을 두 개의 주된 군으로 분류하도록 해 준다. 유형 1의 당뇨병, 또는 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM, insulin dependent diabetes mellitus)은 환자의 췌장선에서 인슐린을 생성하는 베타 세포의 결핍이 일어나는 경우에 생긴다. 유형 2의 당뇨병, 또는 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus)은 베타 세포의 기능이 손상되거나 인슐린 작용이 변화된 환자에서 일어난다.

유형 1의 당뇨병 환자의 현재의 치료법은 인슐린의 주사인 데 비해, 유형 2의 당뇨병 환자의 대부분은 베타 세포 기능을 자극하는 제제 또는 인슐린에 대한 환자의 조직 민감성을 증가시키는 제제로 치료받고 있다. 현재 유형 2의 당뇨병을 치료하기 위해 사용되는 약물은 알파-글루코시다제 억제제, 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제 및 메트포르민이다.

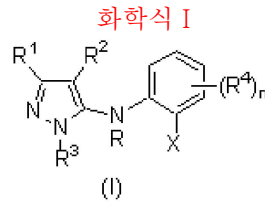
시간이 지나면서, 유형 2의 당뇨병 환자의 거의 절반이 이 제제에 대한 반응성을 잃게 된다. 다이어트, 운동 및 경구 약물 치료가 혈당을 적절하게 조절하는 데 실패한 후에 인슐린 치료가 시작된다. 인슐린 치료의 단점은 약물 주입의 필요성, 저혈당증의 가능성 및 체중 증가이다.

현재 치료법의 문제점들 때문에, 유형 2의 당뇨병을 치료하는 새로운 요법이 필요하다. 특히, 정상적인 (당-의존성) 인슐린 분비를 유지하는 새로운 치료법이 필요하다. 이러한 새로운 약물은 다음의 특징을 가져야 한다: 인슐린 분비 촉진을 위한 당에의 의존성 (즉, 혈당 상승시에만 인슐린 분비를 자극하는 화합물들); 낮은 일차 및 이차 실패율; 및 섬세포 기능의 보존.

INS-1 세포는 베타 섬세포 인슐린 분비의 한 모형이다. 베타-메르캅토에탄올의 존재 하에서 유지되는 경우, 이 세포들은 현장에서 많은 베타 섬세포의 특징을 유지한다. 이 세포들은 6mM 당의 EC₅₀인 생리학적으로 적절한 당 농도에 반응하여 인슐린을 분비한다(문헌 [Hohmeier, et al., Diabetes 49:424,2002]). 이 세포들은 또한 세포간 고리형 AMP를 증가시키는 제제, 당과 다른 영양분 및 염화칼슘을 포함하는 다중의 알려진 분비촉진제에 반응하여 인슐린을 분비한다. 이러한 INS-1 세포의 특징은 또한 이 세포가 인슐린 분비 반응과 관련된 많은 신호 전달 경로를 유지하며, 그러므로 이러한 경로에 영향을 주는 화합물을 확인하는 데 적합하다는 것을 보여 준다. 그러므로 INS-1 세포는 당 존재 하에서 인슐린 분비를 자극하는 화합물을 확인하는 데 유용한 도구이며, 따라서 당뇨병 및 관련 질환들의 치료에 유용하다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 (I)의 아닐리노피라졸 유도체 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.



여기서,

R은 H 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

R¹은 H,

(C₁-C₆)알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리(C₁-C₄) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₃-C₆)알케닐,

(C₃-C₆)알키닐,

(C₁-C₃)알킬, CF₃ 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬,

(C₁-C₃)할로알킬, 또는

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R²는 H,

할로,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₃)알킬 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬,

(C₁-C₃)할로알킬,

(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, 할로 및 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜,

피리미딜,

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, NR^8R^8 , 시아노, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로, CO_2R^8 , (C_1-C_3) 할로알콕시, (C_1-C_4) 아실 및 벤조일을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐, 또는

(C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로 및 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개 까지의 치환체로 각각 선택적으로 치환될 수 있는 테트라히드로나프틸, 인다닐, 벤조디옥솔릴, 또는 벤조디옥사닐이거나; 또는

R^1 및 R^2 가 (C_1-C_6) 알킬인 경우, 이들이 붙어 있는 C 원자와 함께 5원환 또는 6원환 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고; 또는

R^1 및 R^2 는 이들이 붙어 있는 C 원자와 함께, (C_1-C_3) 알킬로 선택적으로 치환되는 N 원자를 갖는 6원 헤테로시클릭고리를 형성할 수 있으며;

R^3 은 (C_1-C_6) 알킬,

(C_3-C_6) 시클로알킬,

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, 할로, (C_1-C_3) 할로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_3) 할로알콕시, NR^8R^8 , 시아노, (C_1-C_6) 알킬티오 및 $SO_2(C_1-C_3)$ 알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 아릴 고리 상에서 선택적으로 치환되는 벤질,

(C_2-C_3) 할로알킬, 또는

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, 할로, (C_1-C_3) 할로알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_3) 할로알콕시, NR^8R^8 , 시아노, (C_1-C_6) 알킬티오 및 $SO_2(C_1-C_3)$ 알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R^4 는 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬,

(C_1-C_6) 알콕시,

(C_1-C_6) 알킬티오,

(C_1-C_3) 할로알킬,

(C_1-C_3) 할로알콕시,

할로,

NR^8R^8 ,

피리미딜,

피리딜,

이미다졸릴, 또는

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐;

n=0, 1, 2, 또는 3이고;

X는 CO₂R⁸, CONR⁵R⁶, SO₂NHR⁷, 또는 (C₁-C₆)알킬로 선택적으로 치환되는 옥사디아졸릴이고;

R⁵는 H,

(C₁-C₆)알킬,

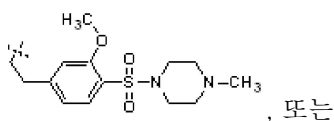
OR⁶으로 치환되는 (C₂-C₆)알킬,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 아릴 고리상에서 선택적으로 치환되는 벤질,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오

를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜,



할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 페닐이 선택적으로 치환되는 SO₂-페닐이고;

R⁶은 H 또는 (C₁-C₆)알킬이거나; 또는

R⁵ 및 R⁶가 이들이 붙어 있는 N 원자와 함께 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 또는 (C₁-C₃)알킬로 N상에서 선택적으로 치환되는 피페라진 고리를 형성할 수 있으며;

R⁷은 H 또는 메틸이고;

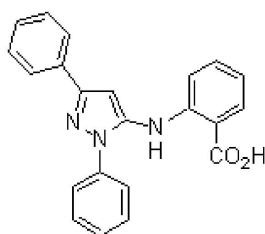
R^8 은 H,

(C_1-C_6)알킬,

할로, 하나의 (C_1-C_4)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)할로알킬, (C_1-C_3)할로알콕시, 시아노 및 (C_1-C_6)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 아릴 고리상에서 선택적으로 치환되는 벤질, 또는

하나의 (C_1-C_4)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6)알킬, 할로, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_3)할로알킬, (C_1-C_3)할로알콕시, 시아노 및 (C_1-C_6)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며;

단 R과 R^2 가 H이고 X가 CO_2H 이라면 R^1 은 H, 메틸 또는 에틸이 아니고, 또한 화학식 (I)의 화합물은



이 아니다.

위에서 확인한 용어들은 다음과 같은 의미를 가진다.

용어 "할로"는 F, Br, Cl 및 I를 뜻한다.

용어 "(C_1-C_3)알킬", "(C_1-C_6)알킬" 및 "(C_2-C_6)알킬"은 각각 약 1 내지 약 3개의 C 원자, 약 1 내지 약 6개의 C 원자, 약 2 내지 약 6개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이러한 기들은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

용어 "(C_3-C_6)알케닐"은 이중 결합과 약 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 불포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이중 결합은 사슬 내의 임의의 두 개의 사용 가능한 탄소 원자들 사이에 있을 수 있다. 이러한 기들은 알릴, 이소프로페닐, 2-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 1-헥세닐 등을 포함한다.

용어 "(C_3-C_6)알키닐"은 삼중 결합과 약 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 불포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 삼중 결합은 사슬 내의 임의의 두 개의 사용 가능한 탄소 원자들 사이에 존재할 수 있다. 이러한 기들은 프로파질, 2-부티닐, 1-메틸-2-부티닐, 3-헥시닐 등을 포함한다.

용어 "(C_3-C_6)시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

용어 "(C_1-C_3)알콕시", "(C_1-C_4)알콕시" 및 "(C_1-C_6)알콕시"는 각각 약 1 내지 약 3개의 C 원자, 약 1 내지 약 4개의 C 원자, 또는 약 1 내지 약 6개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼이며, 상기 라디칼은 O 원자에 붙어 있음을 의미한다. O 원자는 알콕시 치환체가 이를 통해 분자의 나머지에 붙게 되는 원자이다. 이러한 기들은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

용어 "(C₁-C₃)할로알콕시" 및 "(C₂-C₃)할로알콕시"는 각각 C 상에서 할로겐 원자로 치환된 (C₁-C₃)알콕시기 또는 (C₂-C₃)알콕시기를 의미한다. 이러한 기들은 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 2-클로로에톡시, 3-클로로프로폭시, 1-플루오로-2,2-디클로로에톡시 등을 포함한다.

용어 "(C₁-C₃)할로알킬" 및 "(C₂-C₃)할로알킬"은 C 상에서 할로겐 원자로 치환된 (C₁-C₃)알킬기 또는 (C₂-C₃)알킬기를 의미한다. 이러한 기들은 트리플루오로메틸, 디플루오로에틸, 1-플루오로-2,2-디클로로에틸, 3-클로로프로필, 4-브로모헥실 등을 포함한다.

용어 "[트리(C₁-C₄)알킬실릴]"은 세 개의 (C₁-C₄)알킬 치환체를 가지며, 각 치환체가 독립적으로 선택되는 Si 라디칼을 의미한다. Si 원자는 라디칼이 이를 통해 분자의 나머지에 붙게 되는 원자이다. 이러한 기들은 트리메틸실릴, tert-부틸-디메틸실릴 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

식 C(O)는 C 원자가 이중 결합된 산소(옥소 치환체)를 가지며, 두 개의 추가적인 결합 자리가 남는 라디칼을 의미하며, 다시 말해 식



의 라디칼로 표시된다.

용어 "(C₁-C₄)아실"은 C(O)기의 C 상에서 치환된 (C₁-C₄)알킬 라디칼을 의미한다. C(O)기의 C란, 치환체가 이를 통해 분자의 나머지에 붙게 되는 원자이다. 이러한 기들은 아세틸(CH₃C(O)-), n-프로파노일(CH₃CH₂C(O)-), 이소부타노일[(CH₃)₂CHC(O)-] 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

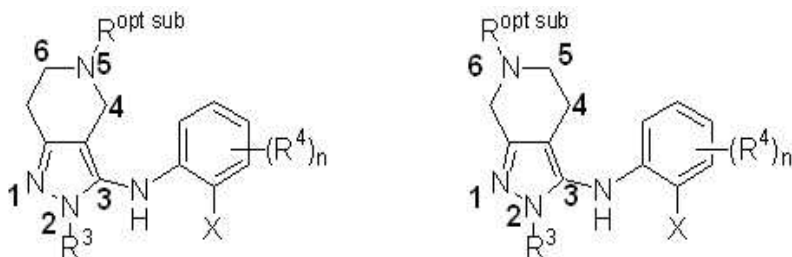
용어 "NR⁸R⁸"은 N 원자에 붙어 있는 2개의 가능한 R⁸기들 각각이 다른 것으로부터 독립적으로 선택되어, 서로 같을 수도, 다를 수도 있음을 의미한다.

용어 "(C₁-C₃)알킬티오" 및 "(C₁-C₆)알킬티오"는 각각 약 1 내지 약 3개의 C 원자 및 약 1 내지 약 6개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼이며, 상기 라디칼이 S 원자에 붙어 있음을 의미한다. S 원자는 알킬티오 치환체가 이를 통해 분자의 나머지에 붙게 되는 원자이다. 이러한 기들은 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

용어 "SO₂(C₁-C₃)알킬"은 약 1 내지 약 3개의 C 원자를 갖는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼이며, 상기 라디칼은 SO₂ 기의 S 원자에 붙어 있음을 의미한다. SO₂ 기의 S 원자는 SO₂(C₁-C₃)알킬 치환체가 이를 통해 분자의 나머지에 붙게 되는 원자이다. 이러한 기들은 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐 및 이소프로필술포닐 등을 포함한다.

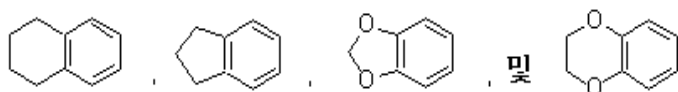
용어 "6원환 카르보시클릭 고리"는 테트라히드로인다졸 고리계를 형성하기 위해 피라졸 고리로 융합된 C 원자를 포함하는 부분적으로 불포화된 고리를 의미한다. 고리의 임의의 가능한 위치에서, 6 C 원자들 전체에까지도 (C₁-C₆)알킬기로 선택적으로 치환될 수 있다.

용어 "N상에서 (C₁-C₃)알킬로 선택적으로 치환되는 N 원자를 갖는 6원 헤테로시클릭고리"는 테트라히드로피라졸로 [4,3-c]피리딘 또는 테트라히드로피라졸로 [3,4-c]피리딘 두고리계를 형성하기 위해 피라졸 고리에 융합되는 헤테로시클릭고리를 의미한다. 테트라히드로피리딘 헤테로시클릭고리의 N 원자는 아래 도시되는 것처럼 두고리계의 5- 또는 6- 자리에 위치한다. N 원자는 (C₁-C₃)알킬로 선택적으로 치환될 수도 있다(아래 도에서 R^{opt.sub}로 표시).



테트라히드로피라졸로[4,3-c]피리딘 테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘

용어 "테트라히드로나프틸", "인다닐", "벤조디옥솔릴" 또는 "벤조디옥사닐"은 각각 식



의 두고리 라디칼을 의미한다. 라디칼은 분자의 나머지에서 페닐 고리의 임의의 가능한 탄소에 붙게 된다. 라디칼로 선택적으로 치환되는 곳에서, 치환체는 임의의 사용 가능한 탄소 원자에 붙을 수 있다.

용어 "선택적으로 치환되는"은 그렇게 변경되는 잔기가 0에서부터 적어도 최고 숫자까지의 표시되는 치환체를 가질 수 있음을 의미한다. 치환이 화학적으로 가능하고 화학적으로 안정적인 한, 각각의 치환체는 그렇게 변경되는 잔기의 임의의 H 원자를 대체할 수 있다. 임의의 잔기에 둘 이상의 치환체가 있는 경우, 각각의 치환체는 임의의 다른 치환체로부터 독립적으로 선택되고, 따라서 같거나 다를 수 있다.

새로운 화합물들의 대체 형태

본원 발명의 화합물들에 또한 포함되는 것은 (a) 그들의 입체 이성질체, (b) 그들의 제약학적으로 허용 가능한 염, (c) 그들의 토토머, (d) 그들의 보호된 산 및 짝산 및 (e) 그들의 약물전구체이다.

이들 화합물들의 입체 이성질체는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세믹 혼합물 및 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이러한 입체 이성질체는 거울상 이성질체인 출발 물질을 반응시키거나, 본원 발명의 화합물의 이성질체들을 분리시킴으로써, 통상적인 기술을 사용하여 제조 및 분리될 수 있다. 이성질체에는 기하 이성질체도 포함될 수 있다. 기하 이성질체의 예들은 이중 결합을 가로지르는 시스 이성질체 또는 트랜스 이성질체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 다른 이성질체들이 본원 발명의 화합물 중에서 고려될 수 있다. 이성질체는 순수한 형태로 또는 위에서 기술한 억제제들의 다른 이성질체와 혼합되어 사용될 수 있다.

본원 발명의 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속 염 또는 유리산 또는 유리염기의 첨가염을 형성하는데 일반적으로 사용되는 염들을 포함한다. 제약학적으로 허용 가능하기만 하다면, 이러한 염의 성질은 결정적인 것이 아니다. 제약학적으로 허용 가능한 적당한 산 첨가염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조 가능하다. 이러한 무기산의 예들은 염산, 브롬산, 요오드산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이다. 적절한 유기산은 지방족, 지환족, 방향족, 헤테로시클릭고리, 카르복실릭 및 술폰릭 계열의 유기산들로부터 선택될 수 있다. 유기 및 술폰릭 계열의 유기산의 예들은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 살리실산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠보닉(파모익)산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토테닉산, 2-히드록시에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술폰닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알긴산, N-히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산과 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 화합물의 토토머는 본원 발명의 범위 내에 포함된다. 그러므로, 예를 들면, 카르보닐은 그의 히드록시 토토머를 포함한다.

보호된 산은 에스테르, 히드록시 아미노 유도체, 아마이드 및 술폰아미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원 발명은 약물전구체와 약물전구체의 염을 포함한다. 모 화합물의 성질을 향상시키기 위한, 약물전구체의 형성은 당 업계에 잘 알려져 있다. 이러한 성질들은 용해도, 흡착, 생물학적 안정성 및 배출 속도를 포함한다 (예를 들면, 본원에 참고 문헌으로 포함된 문헌 [*Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems* (Sixth Edition), edited by Ansel et al., publ. by Williams & Wilkins, pgs. 27-29, (1995)] 참조). 일반적으로 사용되는 약물전구체는 주요 약물 대사 반응에 이용되도록 설계되었고, 또한 본 발명의 범위 내에서 고려될 것이다. 주요 약물 대사 반응은 N-디알킬화, O-디알킬화, 지방족 히드록실화, 방향족 히드록실화, N-산화, S-산화, 디아민화, 가수분해 반응, 글루쿠론화, 황산화 및 아세틸화를 포함한다(예를 들면, 본원에 참고 문헌으로 포함된 문헌 [*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 11-13, (1996)]을 참조).

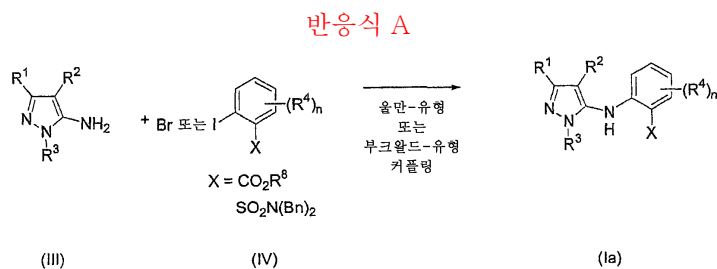
당업계의 통상적인 기술을 지닌 유기 화학자에 의해 사용되는 약어들의 종합 목록이 문헌 [*Journal of Organic Chemistry*]의 각 권의 첫번째 주제로 기술된다; 이 목록은 일반적으로 약어 표준 목록으로 칭해진 표에 나타나 있다. 상기 목록에 포함된 약어들과, 당업계의 통상적인 기술을 지닌 유기 화학자에 의해 사용되는 모든 약어들은 본원에 참조로 포함되었다.

본 발명의 목적을 위하여, 화학 원소들은 문헌 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87]에 따라서 확인되었다.

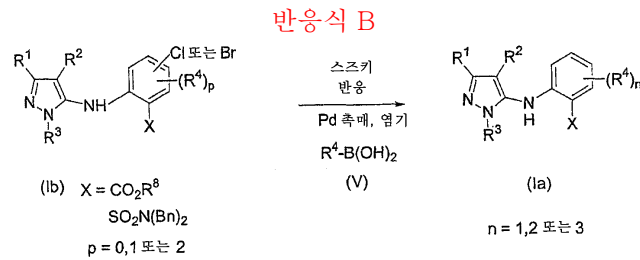
일반적인 제조 방법

일반적으로 본 발명에 사용되는 화합물들은, 상업적으로 이용 가능하거나 정제적이고 통상적인 화학적 방법에 따라 생산 가능한 출발 물질을 사용하여, 당업계에 공지된 표준 기법들, 그것들과 유사한 공지된 방법들 및/또는 본원에 기술된 방법들에 의해 제조될 수 있다. 본원 발명의 화합물의 합성에 있어 독자에게 도움이 되기 위해 다음의 제조 방법들이 소개된다.

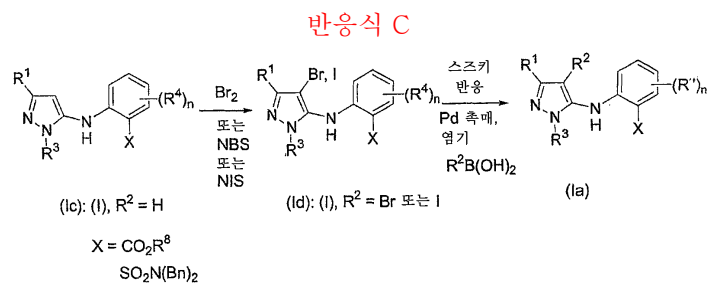
반응식 A는 식 (Ia) [R이 H인 식 (I)] 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법을 도시한다. 식 (III)의 아미노피라졸이 울만-유형 조건을 사용하여 (밀봉 튜브 내의 카퍼(II) 아세테이트의 DMF 용액을 16시간 동안 가열) 식 (IV)의 2-브로모 또는 2-요오도벤조산, 벤조산 에스테르, 벤조산 아마이드, 또는 벤젠술폰아마이드와 커플링 반응하거나, 부크왈드-유형 조건을 사용하여 (세슘 카르보네이트, BINAP 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 의 무수 톨루엔 용액을 아르곤 하에서 110°C에서 16시간 동안 가열) 식 (IV)의 2-브로모벤조산 에스테르, 벤조산 아마이드 또는 벤젠술폰아마이드와 커플링 반응한다.



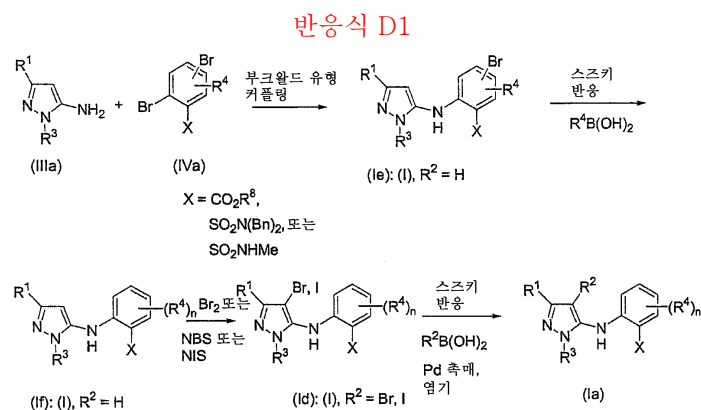
반응식 B는 스즈키 커플링 조건[예를 들면, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 등의 팔라듐 촉매와 보론산(V)]에서 할로젠-포함 (Ib)의 반응에 의해 식 (Ib)의 화합물을 하나 이상의 R^4 치환체를 갖는 다른 식 (Ia)의 화합물로 전환하는 일반적인 방법을 도시한다.



반응식 C는 식 (Id) [R^2 가 브로모 또는 요오도인 식 (I)]의 화합물로부터의 다른 식 (Ia) 화합물의 일반적 제조법을 약술한다. 이 식에서, 브롬과 요오드가 식 (Ic) [R^2 가 H인 식 (I)] 화합물에 도입되고, 생성되는 식 (Id) 화합물이 보론산 $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ 와 스즈키 반응한다.

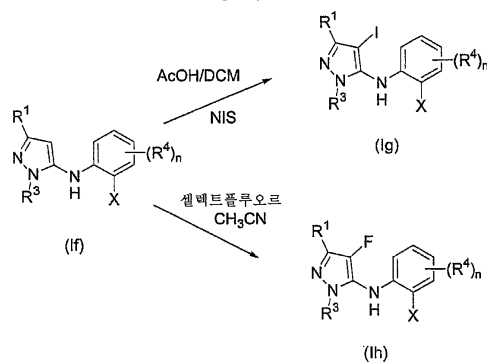


반응식 D1에 나타난 것과 같이, 반응식 A, B 및 C의 방법을 조합하여, 다양한 R^2 및 R^4 치환체를 포함하는 식 (Ia)의 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들면, 식 (IVa)의 디브로모벤조산, 디브로모벤조산 에스테르, 또는 디브로모벤젠술폰아미드를 식 (IIIa)의 피라졸과 커플링 반응하면 식 (Ie)의 중간체를 얻는다. (Ie)의 보론산 유도체와의 스즈키 반응으로 (If)를 얻고 이를 브롬화 또는 요오드화하여 (Id)를 얻는다. 마지막으로, 또 다른 스즈키 반응을 통해 (Id)를 식 (Ia) 화합물로 변환할 수 있다.



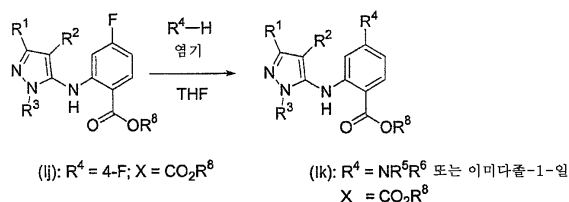
반응식 D2에 나타난 것과 같이, R^2 가 요오도(식 Ig) 또는 플루오로(식 Ih)인 식 (I)의 다른 화합물들은 NIS를 이용한 요오드화 또는 선택플루오르 (Selectfluor, 등록상표)를 이용한 플루오르화를 통해 각각 식 (If) 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 D2



R^4 가 아미노기 NR^5R^6 또는 이미다졸인 식 (I)의 화합물들은 반응식 E에서 약술되는 특별한 순서에 의해 제조될 수 있다.

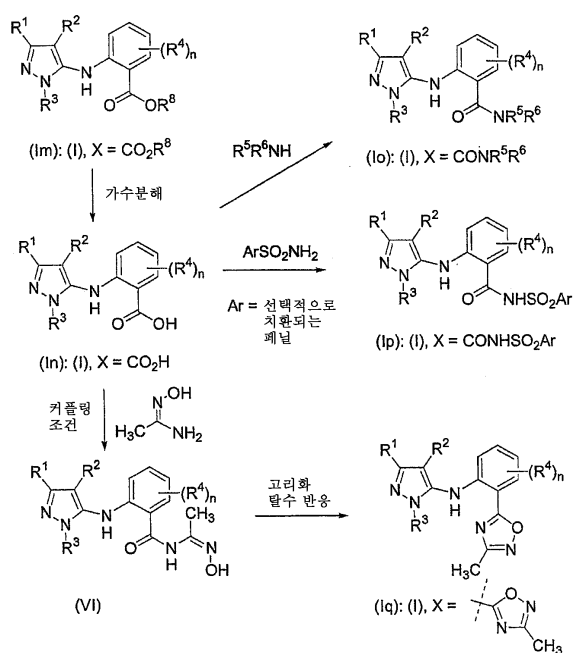
반응식 E



이러한 순서로, 방향성 친핵 치환 반응에 의해 페닐 고리상의 4-플루오르기가 R^4 기로 치환될 수 있으며, 이때 $R^4 = \text{NR}^5\text{R}^6$ 또는 이미다졸일이다. 반응은 LiNMe_2 또는 K_2CO_3 등의 염기 존재 하에서 행해진다.

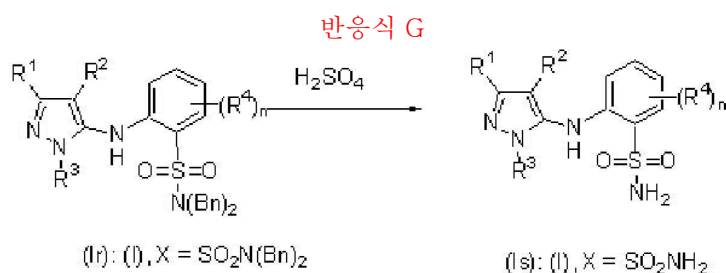
X가 $\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$ 또는 옥사디아졸릴인 식 (I)의 화합물들은 반응식 F에 기술된 경로에 의해 제조될 수 있다.

반응식 F



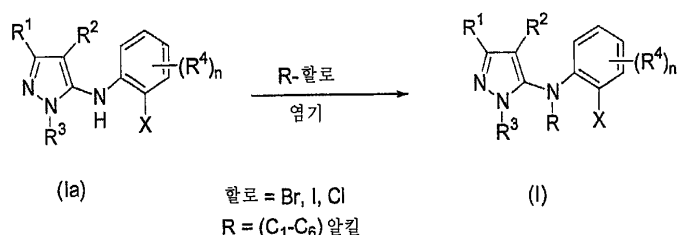
식 (Im)의 에스테르 화합물은 보통 온화한 염기 수용액 내에서 식 (In)의 산 화합물로 가수분해된다. 식 (In)은 그 후 아민 R^5R^6NH 및 커플링 시약과 반응하여 식 (Io)의 아마이드로 변환되거나, 선택적으로 치환된 페닐 술폰아미드 $ArSO_2NH_2$ 및 커플링 시약과 반응하여 식 (Ip)의 아실 술폰아미드를 생성한다. 식 (In) 화합물은 또한, 트리에틸아민 등의 염기와 HOAT 및 EDCI 등의 커플링 시약에 의해 촉진되는 N-히드록시-아세트아미딘과의 반응에 의해 식 (Iq) 화합물로 변환된다. 식 (Iq)의 옥사디아졸 고리는 식 (VI) 화합물이 (메톡시카르보닐술폰파모일)-트리에틸암모늄 히드록시드 (버게스 시약)의 첨가 등의 고리화 탈수반응 조건에 접할 때 형성된다.

반응식 G는 $X=SO_2NHR^7$ 이고 $R^7=H$ 인 식 (I)의 화합물을 제조하는 일반적인 방법을 약술한다.



식 (Ir)의 N,N-디벤질술폰아미드 화합물은 반응식 A에 기술된 대로 제조되며, 황산으로 탈벤질화되어 식 (Is)의 화합물을 만들 수 있다.

반응식 H



R이 (C_1-C_6) 알킬인 식 (I)의 화합물은, 반응식 H에 나타나는 것과 같은 표준 조건을 사용하여, R이 H인 상응하는 식 (I)의 화합물의 N-알킬화에 의해 제조된다. 이러한 조건들은 요오도메탄 등의 알킬화 제제와 소듐 히드라이드 등의 염기를 포함하며, 반응은 DMF 등의 비활성 용매 내에서 실행된다.

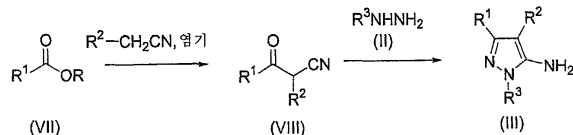
중간체의 합성

중간체들은 상업적으로 이용 가능하거나, 당업계에서 알려진 표준 방법 및/또는 아래에 기술하는 과정들 중 하나와 유사한 방법에 의해 제조된다.

5-아미노피라졸

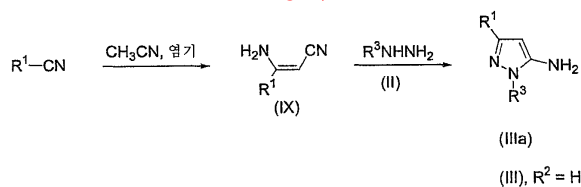
식 (III)의 5-아미노피라졸 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 반응식 I, J 또는 K에서 기술하는 대로 제조될 수 있다.

반응식 I



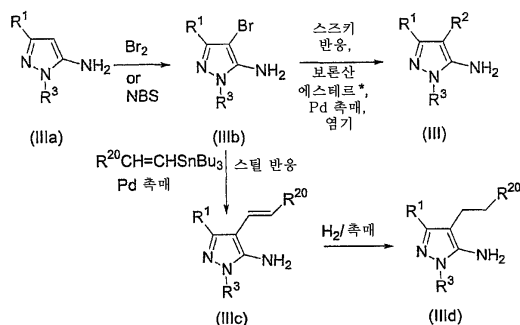
반응식 I에서, 선택적으로 치환된 아세토니트릴과 적절하게 치환된 에스테르 (VII) 및 염기의 축합 반응은 시아노케톤 (VIII)을 만든다. R¹로 선택적으로 치환되는 페닐인 식 (VII)의 에스테르는 필요하다면 식 R¹-Br의 상응하는 브로모 화합물로부터, 예를 들면 BuLi와 CO₂와의 반응으로 식 R¹-COOH의 산을 형성하여 (VII)로 에스테르화시켜 제조할 수 있다. 식 (VIII)의 화합물은 그 뒤 식 (II)의 치환된 히드라진과 반응하여 목적하는 아미노피라졸 (III)을 만든다. 만일 시아노케톤 (VIII)이 상업적으로 이용 가능하다면, 제 1 단계는 생략된다.

반응식 J



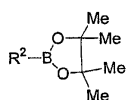
반응식 J에서, 아세토니트릴은 엔아미노니트릴 (IX)로 축합되고, 히드라진 (II)과 반응하여 (IIIa)[R²=H인 (III)]를 형성한다.

반응식 K

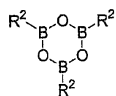


R²⁰은 H, (C₁-C₄)알킬

*적당한 보론산 에스테르는 R'이 저급 알킬기이거나 두 R'기가



등의 하나의 고리를 형성할 수 있는 R²B(OR')₂, 그리고



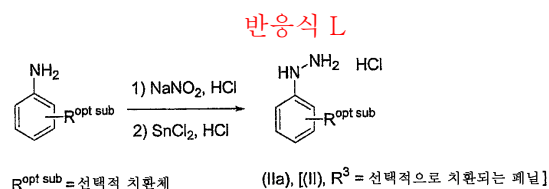
등의 삼합체성 보론산 에스테르를 포함한다.

반응식 K는 브롬화 반응과 스즈키 또는 스틸 커플링 반응에 의해 H와는 다른 R²기를 도입하여 식 (IIIa)의 아미노피라졸이 식 (III)의 다른 아미노피라졸로 전환될 수 있는지 도시한다. 스틸 반응의 생성물 (IIIc) 역시, 예를 들면 수소화 반응에 의해, 환원되어 식 (IIId)의 포화 화합물을 만들 수 있다.

아미노피라졸의 제조에는 하기 중간체 B-M의 기술에서 나타난다.

히드라진

식 (II)의 히드라진 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나, 페닐 히드라진(R³=선택적으로 치환되는 페닐)의 경우, 반응식 L에 나타나는 대로 제조될 수 있다.



치환된 아닐린은 디아조늄 염 중간체로 전환되고, 후속적으로 염화주석(II)을 환원제로 사용하여 환원된다.

아릴히드라진의 제조에는 하기 중간체 A의 기술에 나타나 있다.

2-브로모벤조산 유도체

5-아미노피라졸과의 커플링 반응에 사용되는 2-브로모벤조산 유도체는 상업적으로 이용 가능하였거나 당업계에서 잘 알려진 방법으로 직접 제조되었다. 이러한 제조예가 하기 중간체 N의 기술에 나타나 있다.

본 발명의 특정 예들

다음의 특정 예들이 본원에서 기술된 발명을 도시하는 데 제공되나, 어떠한 형태로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

약어 및 두문자어

다음의 약어들이 명세서 전체에서 사용될 때, 이들은 다음과 같은 의미를 갖는다 :

abs 절대

Ac 아세틸

AcOH 아세트산

amu 원자 질량 단위

aq 수성

BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

Bn 벤질

Boc t-부톡시카르보닐

BTMAICl₂ 벤질트리메틸암모늄 디클로르요오데이트

Bu 부틸

CDCl₃ 듀테로클로로포름

CDI 카르보닐 디이미다졸

Celite(등록상표) 규조토 여과제의 브랜드, 셀라이트 주식회사의 등록상표

CI-MS 화학 이온 질량 분광측정

conc 농축된

d 이중선

DCM 디클로로메탄

dd 이중선의 이중선

ddd 이중선의 이중선의 이중선

DMAP 4-(N,N-디메틸)아미노 피리딘

DMF N,N-디메틸 포름아미드

DMSO 디메틸 술폭시드

DMSO-d₆ 디메틸 술폭시드-d₆

DOWEX 66(등록상표) Dowex 히드록시드, 약염기 음이온, 매크로다공성, 25-50 메쉬

dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

EDCI 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염

EI 전자충격 이온화

EI - MS 전자충격-질량 분광측정

equiv 당량

ES - MS 전자분무 질량 분광측정

Et 에틸

Et₂O 디에틸 에테르

Et₃N 트리에틸아민

EtOAc 에틸 아세테이트

EtOH 에탄올

g 그램

GC-MS 기체 크로마토그래피 - 질량 분광측정

h 시간

Hex 헥산

¹H NMR 양성자 핵 자기 공명

HOAT 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸

HOBT 1-히드록시 벤조트리아졸

HPLC 고성능 액체크로마토그래피

HPLC ES-MS 고성능 액체크로마토그래피 전자분무 분광측정

KOtBu 포타슘 tert-부톡시드

L 리터

LC-MS 액체 크로마토그래피 / 질량 분광측정

LDA 리튬 디이소프로필 아미드

m 다중선

M 몰의

mL 밀리리터

m/z 질량 전하 비

Me 메틸

MeCN 아세토니트릴

MeOH 메탄올

mg 밀리그램

MHz 메가헤르츠

min 분

mmol 밀리몰

mol 몰

mp 녹는점

MS 질량 분광측정

N 노르말

NaOAc 소듐 아세테이트

NBS N-브로모숙신이미드

NIS N-요오도숙신이미드

NMM 4-메틸모르포린

NMR 핵 자기 공명

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 팔라듐 아세테이트

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

Pd/C 탄소 상의 팔라듐

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

Ph 페닐

ppm 백만분율

Pr 프로필

psi 제곱인치당 파운드

q 사중선

qt 오중선

R_f TLC 체류 인자

rt 상온

RT 체류 시간 (HPLC)

s 단일선

TBAF 테트라부틸암모늄 플루오리드

TBDMS *tert*-부틸디메틸실릴

TBDMSCl *tert*-부틸디메틸실릴 클로리드

TBS *tert*-부틸디메틸실릴

TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라히드로퓨란

TLC 박층 크로마토그래피

TMS 테트라메틸실란

v/v 단위 부피당 부피

vol 부피

w/w 단위 중량당 중량

일반적인 실험 절차

공기 및 수분에 민감한 액체 및 용액은 주사기 또는 캐눌라로 전달하여 고무 셉타를 통해 반응 용기 내로 주입하였다. 상업 등급의 시약 및 용매는 더 이상의 정제 없이 사용하였다. 용어 "감압 하에서 농축"이란 부치(Buchi) 회전증발기를 대략 15mmHg에서 사용하였음을 의미한다. 모든 온도는 수정되지 않은 채 섭씨온도(°C)로 기재하였다. 박층 크로마토그래피(TLC)는 EM 과학(EM Science)의 전-코팅된 유리-배면 실리카 겔 60 A F-254 250 µm 판 위에서 행하였다. 컬럼 크로마토그래피 (플래쉬 크로마토그래피)는 32-63 미크론, 60 A, 실리카겔이 미리 채워진 카트리지를 사용하는 바이오테이지 시스템(Biotage system)에 의해 행하였다. 분취용 역상 HPLC 크로마토그래피를 사용한 정제는 길슨 215 시스템을 사용하여, 일반적으로는 YMC Pro-C18 AS-342 (150 × 20 mm I.D.) 컬럼을 사용하여 행하였다. 일반적으로, 사용되는 이동상은 H₂O (A)와 MeCN (B)의 혼합물이다. 물은 0.1%의 TFA와 혼합될 수도 있고 아닐 수도 있다. 일반적인 구배는 다음과 같다:

시간 [분]	A: %	B: %	유속 [mL/분]
0.50	90.0	10.0	1.0
11.00	0.0	100.0	1.0
14.00	0.0	100.0	1.0
15.02	100.0	0.0	1.0

전자 충격 질량 스펙트럼(Electron impact mass spectra, EI-MS)은 J & W DB-5 컬럼(0.25µm 코팅; 30m x 0.25mm)을 사용하는 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 5890 기체 크로마토그래피(GC)를 장착한 휴렛 팩커드 5989A 질량 분광기를 이용하여 구하였다. 이온 공급원을 250°C로 유지하고 스펙트럼을 스캔당 2초로 50-800 원자질량단위(amu) 사이에서 스캔하였다.

고압의 액체 크로마토그래피-전자분무 질량 분광(LC-MS)은 다음 중 하나를 사용하여 구하였다;

(A) 사차 펌프, 254nm로 세트된 가변 파장 측정기, YMC 프로 C-18 컬럼 (2×23mm, 120A) 및 전자분무 이온화기를 사용하는 피니간(Finnigan) LCQ 이온 트랩 질량 분광기를 장착한 휴렛-팩커드 1100 HPLC. 공급원 내의 이온 수에 따르는 가변 이온 시간을 사용하여, 120-1200amu 사이에서 스펙트럼을 스캔하였다. 용리액은 A: 0.02% TFA와 물 중의 2% 아세트니트릴 및 B: 0.018% TFA와 아세트니트릴 중의 2% 물이었다. 3.5분에 걸쳐 1.0ml/분의 유속으로서 10%부터 95%로의 B의 구배 용리(gradient elution)를 초기값을 0.5분간 유지하고 최종에는 95% B를 0.5분간 유지하는 방법으로 사용하였다. 전체 운전 시간은 6.5분이었다.

(B) 두 개의 길슨(Gilson) 306 펌프, 길슨 215 자동 시료주입기, 길슨 다이오드 배열 검출기, YMC 프로 C-18 컬럼 (2×23mm, 120A) 및 Z-스프레이 전자분무 이온화를 이용하는 마이크로매스(Micromass) LCZ 단일 사중극 질량분광기를 장착한 길슨 HPLC 시스템. 1.5초에 걸쳐 120-800amu 사이에서 스펙트럼을 스캔하였다. ELSD(Evaporative Light Scattering Detector, 증발성 광산란 검출기) 데이터는 아나로그형 경로로서 획득하였다. 용리액은 A: 0.02% TFA와 물 중의 2% 아세트니트릴 및 B: 0.018% TFA와 아세트니트릴 중의 2% 물이었다. 3.5분에 걸쳐 1.5ml/분의 유속으로서 10%부터 90%로의 B의 구배 용리를 초기값을 0.5분간 유지하고 최종에는 90% B를 0.5분간 유지하는 방법으로 사용하였다. 전체 운전 시간은 4.8분이었다. 여분의 스위칭 밸브를 컬럼 스위칭 및 재생에 사용하였다.

일련의 1차원 NMR 스펙트럼 분석은 300/400MHz 베리안 머큐리-플러스(Varian Mercury-plus) 분광기로 실시하였다. 시료를 캠브리지 동위원소 연구소(Cambridge Isotope Labs)로부터 얻은 중수소화된 용매에 녹여서, 5mm ID 윌매드(Wilmad) NMR 튜브로 옮겼다. 스펙트럼은 293K에서 획득하였다. 화학적 이동을 ppm 단위로 기록하고, ^1H 스펙트럼의 경우 DMSO- d_6 는 2.49 ppm, CD_3CN 은 1.93 ppm, CD_3OD 는 3.30 ppm, CD_2Cl_2 는 5.32 ppm 및 CDCl_3 는 7.26 ppm이며, ^{13}C 스펙트럼의 경우 DMSO- d_6 는 39.5 ppm, CD_3CN 은 1.3 ppm, CD_3OD 는 49.0 ppm, CD_2Cl_2 는 53.8 ppm 및 CDCl_3 는 77.0 ppm 등의 적당한 용매 신호를 참고하였다.

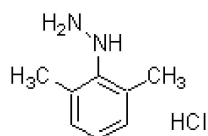
실시에

중간체의 합성

히드라진

중간체 A

(2,6-디메틸페닐)히드라진 염산염의 제조

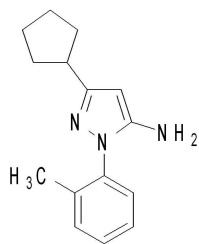


2,6-디메틸아닐린(5.0g, 41.3mmol)의 50% HCl의 차가운 수용액(45ml)에 NaNO_2 (2.85g, 41.3mmol)의 차가운 (0℃) 수용액(22.5ml)을 교반하면서 천천히 첨가하였다. 첨가 도중 온도를 면밀히 관찰하여 5℃를 넘지 않도록 하였다. 첨가가 끝나고 나서, 디아조늄 염 중간체를 포함하는 밝은 주황색 용액을 20분 동안 같은 온도에서 교반하였다. SnCl_2 (11.0g, 57.8mmol)의 진한 HCl(30ml) 혼합물을 반응 혼합물에 0℃에서 약 5분에 걸쳐 첨가하였다. 그 뒤 반응 혼합물을 상온으로 가온하여 6시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과법으로 모으고 작은 부피의 찬물로 씻었다. 진공에서 건조하여 표제 화합물을 흰색 무정형 고체 형태로 얻었다(7.00g, 98%). 생성물을 더 이상의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ES-MS m/z 137.0 (MH^+); HPLC RT (분) 1.09.

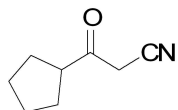
5-아미노피라졸

중간체 B

3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

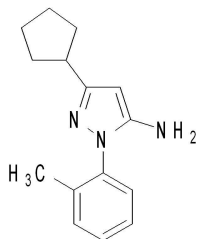


단계 1 : 3-시클로펜틸-3-옥소프로판니트릴의 제조



NaH(2.75g, 68.7mmol)의 THF(15ml) 현탁액에 메틸 시클로펜탄카르복실레이트 (8.00g, 62.4mmol)과 무수 아세트니트릴(3.91ml, 74.9mmol)의 THF(5ml)용액을 70℃에서 적가하였다. 혼합물을 70℃-72℃에서 16시간 동안 교반하고 상온으로 식혀 에틸 아세테이트와 HCl 수용액으로 희석하였다. 유기층을 물과 소금물로 씻고 건조하였다(MgSO₄). 용매를 제거하여 3-시클로펜틸-3-옥소프로판니트릴을 얻었고, 이를 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

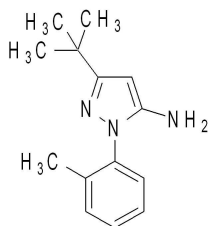
단계 2 : 3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조



(2-메틸페닐)히드라진 염산염(2.00g, 14.6mmol)과 이전 단계의 조 3-시클로펜틸-3-옥소프로판니트릴(2.32g, ~14.6mmol)의 톨루엔(6ml) 용액을 16시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 잔류물을 얻고, 이를 헥산/EtOAc(3:1, v/v)을 용리액으로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 감압하에서 농축하여 3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민을 밝은 주황색 고체 형태로 얻었다(2.19g, 62%). ES-MS m/z 241.9 (MH⁺); HPLC RT (분) 1.69. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.82 (m, 6H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.17-2.21 (s, 3H), 2.93-3.11 (m, 1H), 3.42-3.58 (s, 2H), 5.41-5.46 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 2H).

중간체 C

3-tert-부틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

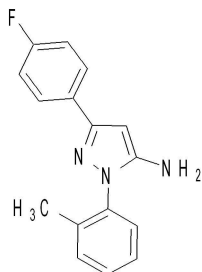


4,4-디메틸-3-옥소펜탄니트릴(36.7g, 0.29mol), (2-메틸페닐)히드라진 염산염(47.7g, 0.29mol) 및 빙초산(7.03g, 6.7ml, 0.12mol)을 무수 에탄올(585ml)에 녹여 18시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, EtOAc와 물(각 500ml)을 첨가한 뒤, 중탄산나트륨(42g, 0.50mol)을 조심스럽게 첨가하였다. 헥산(500ml)을 첨가하고, 유기층을 분리한 뒤 소금물(500ml)로 씻고 Na₂SO₄로 건조하였다. 혼합물을 소결 유리 깔때기 위에서 실리카 겔(500g) 패드를 통해

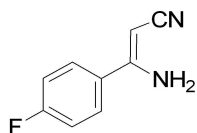
여과하였다. 패드를 헥산/EtOAc(1:1, v/v)으로 용리하고, 여과액을 감압하에서 농축하였다. 생성되는 고체를 헥산/EtOAc(9:1, v/v)을 사용하여 잘게 부수고, 여과하고 씻은 뒤 진공 건조하여 무색 고체(61.5g, 93%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.29 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 3.56 (br, 2H), 5.48 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.31 (m, 2H).

중간체 D

3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

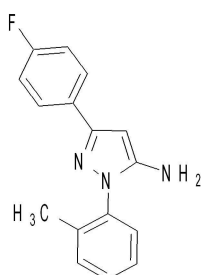


단계 1 : 3-아미노-3-(4-플루오로페닐)아크릴로니트릴의 제조



4-플루오로벤조니트릴(5.00g, 41.3mmol)과 아세토니트릴(4.35ml, 82.5mmol)의 톨루엔(100ml) 용액에 포타슘 tert-부톡시드(13.9g, 124mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 수용액을 천천히 첨가하여 급냉하였다. 생성되는 현탁액을 디클로로메탄($3 \times 50\text{ml}$)으로 추출하였다. 유기용액을 물로 씻고 건조(Na_2SO_4)한 뒤 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOH/Et₂O로 잘게 부수어 3-아미노-3-(4-플루오로페닐)아크릴로니트릴(6.20g, 93%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, 아세톤- d_6) δ 4.23 (s, 1H), 6.20 (s, 2 H), 7.22 (ddd, 2 H), 7.71 (m, 2 H).

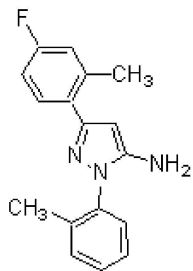
단계 2 : 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조



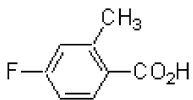
3-아미노-3-(4-플루오로페닐)아크릴로니트릴(600mg, 3.70mmol)의 1N HCl(6ml) 용액에 (2-메틸페닐)히드라진 염산염(558mg, 3.51mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 환류하고 상온으로 식혔다. 생성되는 혼합물을 1N의 수산화나트륨 수용액으로 pH 12까지 염기화하였다. 침전물을 여과를 통해 모으고, EtOH/Et₂O로 재결정화하여 중간체 (800mg, 81%)를 밝은 주황색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.20 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.06 (t, 2H), 7.36 (d, 4H), 7.75 (m, 2H). 이 물질을 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

중간체 E

3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

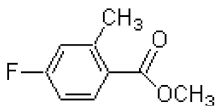


단계 1 : 4-플루오로-2-메틸벤조산의 제조



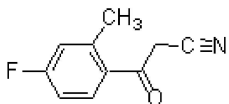
2-브로모-5-플루오로톨루엔(10.0g, 52.9mmol)의 차가운(-78℃) 디에틸 에테르 용액(100ml)에 n-부틸리튬(1.6M 헥산 용액, 21.2ml, 52.9mmol)을 적가하였다. 혼합물을 5분간 교반하고, 0℃로 천천히 온도를 올렸다. 교반하면서 드라이아이스(100g, 2.27mol)를 천천히 혼합물에 첨가하고, 16시간에 걸쳐 온도가 상온이 되도록 하였다. 혼합물을 pH=2가 되도록 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3×20ml). 유기층을 농축하고, 생성되는 노란색 잔류물을 물(100ml)에 현탁하였다. 현탁액을 2N NaOH로 pH=12로 조정하고, 디에틸 에테르로 씻었다. 그 후 수용액층을 2N HCl로 pH=2가 되도록 산성화하고 디에틸 에테르로 추출하였다(3×50ml). 유기 추출물을 물로 씻고, 건조(MgSO₄) 및 감압하에서 농축하여 생성물(5.0mg, 61%)을 흰색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.53 (s, 3H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 12.85 (s, 1H).

단계 2 : 메틸 4-플루오로-2-메틸벤조에이트의 제조

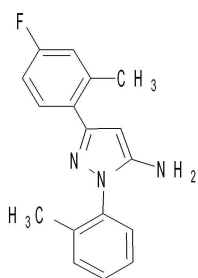


압력 용기에 담긴 4-플루오로-2-메틸벤조산(4.0g, 26.0mmol)의 THF(30ml) 용액에 세슘 카르보네이트(8.45mg, 26.0mmol)와 요오도메탄(2.0M tert-부틸 메틸 에테르, 13.0ml, 26.0mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상온으로 냉각한 뒤, 반응물을 포화 중탄산나트륨(10ml)과 물(50ml)로 급냉하였다. 수용액층을 디클로로메탄(3×50ml)으로 추출하고, 유기층을 건조(Na₂SO₄)하고, 감압하에서 농축하여 조 생성물을 얻었다. 이 물질을 아세톤과 헥산으로 잘게 부수어 순수한 생성물(3.8g, 87%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-d₆) δ 2.60 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.96 (s, 1H); ES-MS *m/z* 168.2 (MH⁺); HPLC RT (분) 3.20.

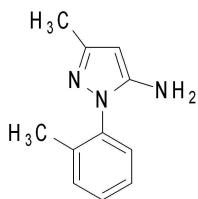
단계 3 : 3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-3-옥소프로판니트릴의 제조



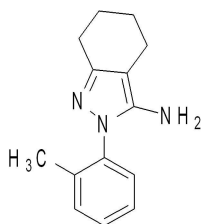
헥산으로 씻어낸 소듐 히드라이드(60% 오일 분산액, 995mg, 24.9mmol)의 현탁액에 메틸 4-플루오로-2-메틸벤조에이트(3.8g, 22.6mmol)과 무수 아세토니트릴(2.4ml, 45.2mmol)의 THF 용액(20ml)을 적가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 상온으로 식혔다. 생성되는 혼합물을 에틸 아세테이트(20ml)와 1N HCl(10ml)로 희석하고 층을 분리하였다. 유기층을 물(3×20ml)과 소금물(20ml)로 씻고 건조(Na₂SO₄)한 뒤, 감압하에서 농축하여 4.0g의 노란색 오일을 얻었고, 이를 더 이상의 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. ES-MS *m/z* 178.2 (MH⁺); HPLC RT (분) 2.22.

단계 4 : 3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

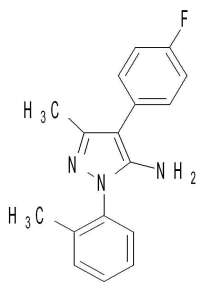
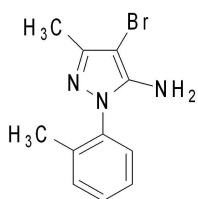
3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-3-옥소프로판니트릴(2.0g, 11.3mmol)의 톨루엔(10ml) 용액에 (2-메틸페닐)히드라진 염산염(2.15g, 13.5mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 16시간 동안 교반하고, 상온으로 식혔다. 이를 감압하에서 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(2:1-1:1 = 헥산 : 에틸 아세테이트)로 정제하여 노란색 오일 형태의 생성물(500mg, 16%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 5.74 (s, 1 H), 7.02-7.14 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.52 (dd, 1 H); ES-MS m/z 282.4 (MH^+); HPLC RT (분) 3.36.

중간체 F3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

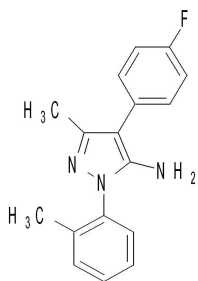
3-아미노크로토니트릴(2.00g, 24.4mmol)을 교반 중인 (2-메틸페닐)히드라진 염산염(3.67g, 23.1mmol)의 1M 염산(20ml) 용액에 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 가열(100℃)하고 상온으로 식혔다. 용액을 수산화나트륨 1M 수용액을 사용하여 pH>12로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3×20ml)로 추출하고, 모아진 유기 추출물을 소금물로 씻고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 뒤 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 25-50%의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔에서 플래쉬 크로마토그래피하여 3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(3.97g, 87%)을 주황색 오일 형태로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, 아세톤- d_6) δ 7.29 (m, 4 H), 5.32 (s, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H); ES-MS m/z 188.2 (MH^+), HPLC RT (분) 0.79.

중간체 G2-(2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸-3-아민의 제조

(2-메틸페닐)히드라진 염산염(464mg, 2.92mmol)의 에탄올(2ml) 용액에 2-옥소시클로헥산카르보니트릴(300mg, 2.44mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃로 가열하며 16시간 동안 교반하였다. 그 후 플라스크를 상온으로 식히고 용매를 증발시켜 고체를 얻었다. 2-(2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸-3-아민 염산염(449mg, 70%)의 조 잔류물을 더 이상의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ES-MS m/z 228.2 (MH^+); HPLC RT (분) 1.22.

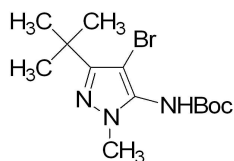
중간체 H**4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조****단계 1 : 4-브로모-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조**

3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(중간체 F, 7.78g, 41.7mmol)의 아세트산 용액(90ml)에 브롬(6.64g, 41.6mmol)의 아세트산 용액(10ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 차가운 KOH 용액(1N)을 사용하여 염기화하였다. 흰색 고체인 4-브로모-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민을 모아서 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

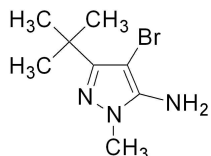
단계 2 : 4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

4-브로모-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(2g, 7.52mmol), 4-플루오로페닐보론산(2.10g, 11.3mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (434mg, 0.38mmol)을 DMF(20ml)에 녹이고, Na_2CO_3 (포화 수용액, 18ml)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 탈기하고, 2시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 희석하고, 고체를 여과하여 제거하였다. 용매를 감압하에서 농축하고, 잔류물을 10 내지 40%의 에틸 아세테이트의 헥산 용액을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1.2g(90% 순도, 51%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.25-7.34 (m, 6H), 7.08 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

중간체 I**tert-부틸 (4-브로모-3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카르바메이트의 제조**

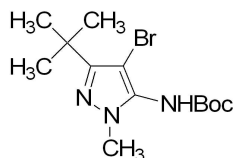


단계 1 : 4-브로모-3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-아민의 제조



3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-아민(10g, 65.3mmol)의 아세트산(90ml) 용액에 브롬(10.4g, 65.26mmol)의 아세트산(10ml) 용액을 첨가하였다. 용액을 상온에서 30분간 교반하고, 물(100ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 KOH(1.0M)의 얼음처럼 차가운 용액)를 사용하여 pH 9로 염기화하였다. 생성되는 갈색 고체를 여과, 수집하고, 10 내지 30% 에틸 아세테이트의 헥산 용액을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 13.2g(87%)의 표제 화합물(흰색 고체)을 얻었다.

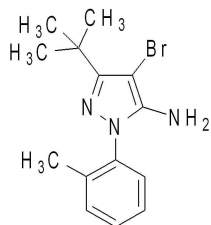
단계 2 : tert-부틸 (4-브로모-3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카르바메이트의 제조



단계 1의 생성물(2g, 8.62mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트(2.82g, 12.92mmol) 및 DMAP(105mg, 0.86mmol)을 DCM(40ml)에 녹이고 16시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨(10% 수용액, 100ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 4시간 더 계속 교반하였다. 유기층을 분리하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 5 내지 20% 에틸 아세테이트의 헥산 용액을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2.3g(80%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 3.55 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.31 (s, 9 H).

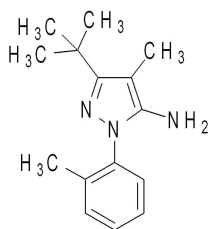
중간체 J

4-브로모-3-tert-부틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

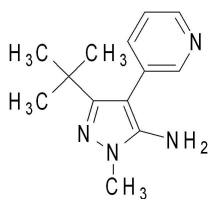


3-tert-부틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(1.00g, 4.36mmol)의 아세트산(10ml) 용액에 브롬(662mg, 0.21ml, 4.14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반하고, 물(50ml)로 희석하면 고체가 침전된다. 이 고체를 여과하여 수집하고, EtOAc(50ml)에 녹였다. 그 뒤 EtOAc 용액을 포화 NaHCO_3 및 소금물로 씻고 건조(Na_2SO_4)한 뒤, 감압하에서 농축하여 생성물(935mg, 70%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (s, 9H), 2.04 (s, 3H) 5.02 (s, 2H), 7.20-7.38 (m, 4H). ES-MS m/z 308.6 (MH^+); HPLC RT (분) 3.15.

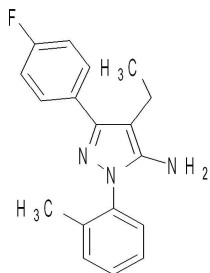
중간체 K

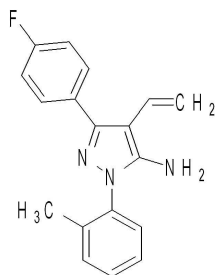
3-tert-부틸-4-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

4-브로모-3-tert-부틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(중간체 J, 800mg, 2.60mmol)의 DMF(5ml) 용액에 트리메틸보록신(0.73ml, 5.19mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)부탄]팔라듐(II)디클로라이드(157mg, 0.26mmol) 및 탄산칼륨(1.08g, 7.79mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 155℃에서 18시간 동안 교반하였다. 식힌 뒤에, 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석하여 EtOAc(3×25ml)로 추출하였다. 모아진 유기층을 소금물로 씻고, 건조(Na_2SO_4)하고 여과한 뒤, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 헥산/EtOAc(1:9, v/v)을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물(243mg, 38%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.48 (s, 2H) 7.14-7.32 (m, 4H). ES-MS m/z 244.2 (MH^+); HPLC RT (분) 1.17.

중간체 L**3-tert-부틸-1-메틸-4-피리딘-3-일-1H-피라졸-5-아민의 제조**

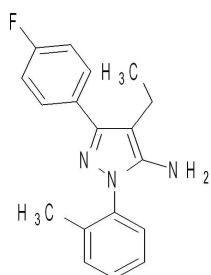
tert-부틸 (4-브로모-3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(중간체 I, 1.7g, 5.12mmol), 피리딘-3-보론산(1.26g, 10.23mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (295mg, 0.26mmol)을 에탄올(25ml)에 녹이고, Na_2CO_3 (2M 수용액, 25ml)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 탈기하였다. 그 후 반응 혼합물을 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 고체를 여과해 제거한 뒤, 여과액을 TFA(5ml)로 처리하였다. 혼합물을 30분간 교반하고, 감압하에서 농축하였다. 조 생성물을 메탄올에 녹이고 C_{18} -실리카 플러그를 통과시켜 여과하였다. 5 내지 60%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC 정제로 표제 화합물 300mg(25%)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H). ES-MS m/z 231.2 (MH^+); HPLC RT (분) 0.23.

중간체 M**4-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조****단계 1 : 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-4-비닐-1H-피라졸-5-아민의 제조**



4-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(200mg, 0.58mmol)의 톨루엔(10ml) 용액에 트리부틸비닐 주석(0.33ml, 366mg, 1.16mmol)과, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(66mg, 0.06mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 환류하고 16시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 후, 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(100ml)에 녹이고, 소금물(50ml)로 씻고, 건조(Na_2SO_4) 및 여과한 뒤 감압하에서 농축하였다. 10% EtOAc/헥산을 사용한 잔류물의 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-4-비닐-1H-피라졸-5-아민(87mg, 51%)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.12 (s, 3H), 4.96 (dd, 1H) 5.21 (dd, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.55 (dd, 1H), 7.18-7.56 (m, 8H). ES-MS m/z 294.2 (MH^+); HPLC RT (분) 3.54.

단계 2 : 4-에틸-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민의 제조

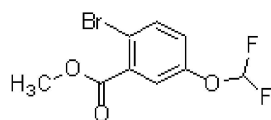


젖은 탄소상 팔라듐(10 wt%, 10mg)의 EtOH(5ml) 용액 혼합물에 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-4-비닐-1H-피라졸-5-아민(87mg, 0.30mmol)의 EtOH(5ml) 용액을 첨가하였다. 반응물을 H_2 분위기(55 psi)하에서 파알 교반기 (Parr shaker)에서 16시간동안 혼합하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 EtOH($3 \times 20\text{ml}$)로 행구어 내었다. 용액을 감압하에서 농축하여 미량의 불순물을 포함하는 표제 화합물(68mg, 77%)을 얻었다. 이 물질을 후속적인 반응에 더 이상의 정제 없이 사용하였다. ES-MS m/z 296.2 (MH^+); HPLC RT (분) 2.65.

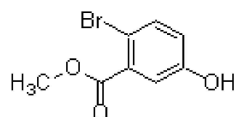
2-브로모벤조산 유도체

중간체 N

메틸 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)벤조에이트의 제조

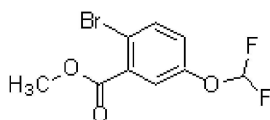


단계 1 : 메틸 2-브로모-5-히드록시벤조에이트의 제조



메틸-2-브로모-5-메톡시벤조에이트(2.00g, 8.16mmol)의 차가운 디클로로메탄(15ml) 용액(얼음물 중탕)에 AlCl_3 (5.44g, 40.8mmol)을 아르곤 분위기 하에서 첨가하고, 얼음물 중탕을 사용하여 반응 온도를 10°C 아래로 유지하였다. 옅은 갈색 현탁액을 10분간 교반하고, EtSH(3.02ml, 40.8mmol)을 반응 온도가 5°C 아래로 유지되는 정도의 속도로 적가하였다. 10°C 아래로 교반한 지 2.5시간 뒤, 반응 혼합물을 교반하면서 얼음물에 천천히 부었다. 유기층을 분리하고, 물층을 DCM으로 추출하였다. 모아진 유기층을 물로 씻고 MgSO_4 로 건조한 뒤 여과하고, 감압하에서 농축하여 밝은 노란색 오일을 얻었고, 이를 더 이상의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

단계 2 : 메틸 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)벤조에이트의 제조



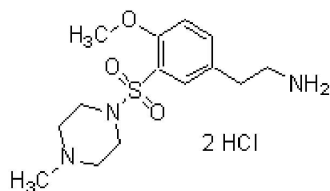
메틸 2-브로모-5-히드록시벤조에이트(5.63mmol, 1.30g)의 DMF(8ml) 용액에 세슘 카르보네이트(11.3mmol, 3.67g)와 메틸 클로로디플루오로아세테이트(6.75mmol, 0.71ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 상온으로 식히고 에틸 아세테이트로 희석한 뒤, 혼합물을 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 헥산/EtOAc(9:1, v/v)을 용리액으로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 밝은 노란색 오일(560mg, 35%)의 형태로 얻었다. GC-MS m/z : 280 (MH^+).

이차 및 삼차 아미드

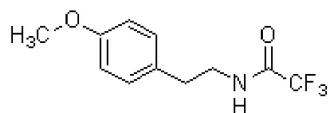
모든 아미드 형성 반응에 사용되는 아민 전구체들은 실시예 315에 사용되는 아민을 제외하고는 상업적으로 이용 가능하다. 이의 합성을 다음 단락에서 기술한다.

중간체 O

(2-{4-메톡시-3-[(4-메틸피페라진-1-일)술폰닐]페닐}에틸)아민 이염산염의 제조

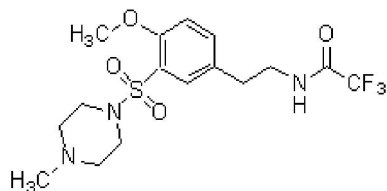


단계 1 : 2,2,2-트리플루오로-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]아세트아미드의 제조



4-메톡시페닐아민(2.5g, 16.5mmol)의 CH_2Cl_2 (45ml)용액에 트리플루오로아세트산 무수물의 CH_2Cl_2 (5ml) 용액을 0°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 30분간, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 NH_4Cl 의 포화 수용액을 첨가하고 층을 분리한 뒤 물층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 모아진 유기층을 건조(Na_2SO_4) 및 여과하고 감압하에서 농축하였다. 생성되는 고체를 Et_2O /헥산에서 재결정화하여 베이지색 고체 형태의 생성물(2.36g, 58%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 2.82 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.19–6.30 (broad, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.10 (d, 2H); GC-MS m/z 247 (M^+), 1 RT (분) 12.22

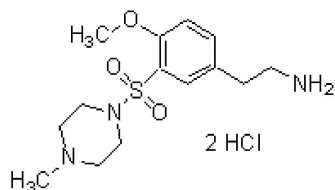
단계 2 : 2,2,2-트리플루오로-N-(2-{4-메톡시-3-[(4-메틸피페라진-1-일)술폰닐]페닐}에틸)아세트아미드의 제조



2,2,2-트리플루오로-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸] 아세트아미드(1.00g, 4.05mmol)을 채운 플라스크에 클로로술폰산(4ml)을 0℃에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 30분 뒤, 반응 온도를 상온으로 올리고, 추가적으로 90분간 계속하여 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂와 얼음 중탕에 의해 냉각된 얼음물의 혼합물에 적가하였다[물과 접촉시에 격렬한 반응]. 층을 분리하고, 물층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 모아진 유기층을 건조(Na₂SO₄), 여과 및 감압하에서 농축하였다.

생성되는 술폰닐 클로리드를 CH₂Cl₂(30ml)에 녹인 뒤 Et₃N(1.29ml, 8.10mmol)과 1-메틸피페라진(0.674ml, 6.08mmol)을 0℃에서 N₂ 분위기 하에서 첨가하였다. 용액을 상온으로 올리고 14시간 동안 교반하였다. 그 뒤 반응 혼합물을 농축하고, EtOAc/MeOH(4:1, v/v)를 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 노란색 오일 형태의 표제 화합물(1.26g, 75%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃). δ 2.13 (s, 3H), 2.48 (broad t, 4H), 2.87 (t, 2H), 3.27 (broad t, 4H), 3.56 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.70-6.77 (broad s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H); ES-MS *m/z* 410.3 ((MH)⁺), 432.1 ((M+Na)⁺) 840.7 ((2M + Na)⁺) HPLC RT (분) 1.19

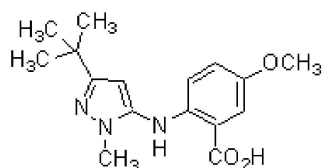
단계 3 : (2-{4-메톡시-3-[(4-메틸피페라진-1-일)술폰닐]페닐}에틸)아민 이염산염의 제조



2,2,2-트리플루오로-N-(2-{4-메톡시-3-[(4-메틸피페라진-1-일)술폰닐]페닐}에틸)아세트아미드(단계 2로부터)(1.25g, 3.05mmol)의 MeOH(30ml) 및 H₂O(8ml) 용액에 K₂CO₃(2.11g, 15.3mmol)을 첨가하고, 용액을 60℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상온으로 식힌 뒤, MeOH를 감압하에서 증발시켰다. 남은 수성 혼합물을 CH₂Cl₂(6×50ml)로 추출하고, 모아진 유기층을 건조(Na₂SO₄), 여과 및 감압하에서 농축하였다. 그 뒤 잔류물을 MeOH에 녹이고, 4당량의 1N HCl 의 MeOH 용액을 첨가하면 흰색 침전물이 형성된다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성되는 고체를 MeOH/Et₂O에서 재결정화하여 표제 화합물[비스-HCl 염으로 가정]을 흰색 고체(457mg, 48%) 형태로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.29 (s, 3H), 2.48 (broad t, 4H), 2.78 (dd, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 3.23 (broad t, 4H), 3.91 (s, 3H) 7.16 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H); ES-MS *m/z* (MH)⁺ 314.2, HPLC RT (분) 0.70.

실시예 1

2-[(3-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산의 제조

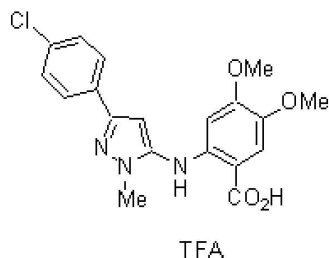


2-브로모-5-메톡시벤조산(2.26g, 9.79mmol), 탄산칼륨(1.49g, 10.8mmol), 5-아미노-3-tert-부틸-1-메틸피라졸(1.50g, 9.79mmol) 및 카퍼(II) 아세테이트(35mg, 0.20mmol)의 DMF(20ml) 용액 혼합물을 밀봉한 튜브에서 16시간 동

안 가열(150℃)하였다. 식히고 난 뒤, 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하고, 아세트산으로 pH=4로 산성화하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄(3×20ml)로 추출하고, 모아진 유기 추출물을 물(2×30ml)로 씻은 뒤, Na₂SO₄로 건조, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물의 HPLC 정제(YMC 프로팩 C18 컬럼, 150x20mm ID, 30%-80% 아세토니트릴의 수용액 구배)로 표제 화합물(973mg, 31%)을 옅은 노란색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.22 (br s, 1 H), 9.24 (br s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 304.2 (MH⁺), HPLC RT (분) 2.58.

실시예 2

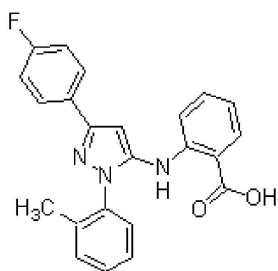
2-([3-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노)-4,5-디메톡시벤조산 트리플루오로아세트레이트의 제조



2-브로모-4,5-디메톡시벤조산(105mg, 0.40mmol), 탄산칼륨(61mg, 0.44mmol), 5-아미노-3-(4-클로로페닐)-1-메틸피라졸(84mg, 0.40mmol) 및 카퍼(II) 아세테이트(2mg, 0.01mmol)의 DMF(2ml) 용액 혼합물을 밀봉한 튜브에서 16시간 동안 가열(150℃)하였다. 식히고 난 뒤, 반응 혼합물을 물(2ml)로 희석하고, 아세트산으로 pH=4로 산성화하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄(3×5ml)로 추출하고, 모아진 유기 추출물을 물(2×5ml)로 씻은 뒤, Na₂SO₄로 건조, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물의 HPLC-MS 정제(HPLC : YMC 프로팩 C18 컬럼, 100x20mm ID, 10%-95%, 아세토니트릴/TFA(0.1%)의 물/TFA(0.1%) 구배; MS : 마이크로매스 LCZ 단일 4중극과 전자분무 이온화기에서 120-1000 amu)로 표제 화합물(28mg, 14%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1 H), 7.82 (ddd, 2 H), 7.42 (ddd, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.71 (s, 6 H); ES-MS *m/z* 388.2 (MH⁺), HPLC RT (분) 2.58.

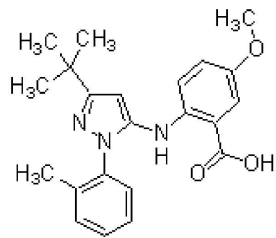
실시예 3

2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산의 제조



3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(중간체 D, 100mg, 0.37mmol)의 DMF(3ml) 용액에 2-요오도벤조산(93mg, 0.37mmol), 탄산칼륨(62mg, 0.45mmol) 및 카퍼(II) 아세테이트(3mg, 0.01mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 18시간 동안 교반하고 상온으로 식혔다. 용액을 빙초산을 사용하여 pH 4가 되도록 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3×5ml)으로 추출하고, 그 뒤 모아진 유기 추출물들을 소금물로 씻고, 건조(MgSO₄), 여과 및 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 HPLC로 정제(45-90% 아세토니트릴 수용액)하여 표제 화합물(17mg, 12%)을 밝은 노란색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.08 (s, 3H), 6.85 (ddd, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.24 (ddd, 2H), 7.42 (m, 6H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (ddd, 2H), 10.02 (s, 1H), 13.23 (s, 1H); ES-MS *m/z* 388.2 (MH⁺); HPLC RT (분) 3.47.

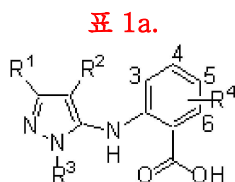
실시예 4




2-([3-tert-부틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산의 제조





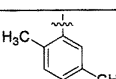
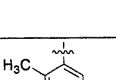
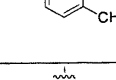
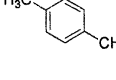
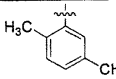


3-tert-부틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-아민(중간체 C, 1.00g, 4.36mmol)의 DMF(20ml)용액에 2-브로모-5-메톡시벤조산(1.01g, 4.36mmol), 탄산칼륨(723mg, 5.23mmol) 및 카퍼(II) 아세테이트(32mg, 0.17mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 18시간 동안 교반하고 상온으로 식혔다. 용액을 빙초산을 사용하여 pH 4가 되도록 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3×5ml)으로 추출하고, 그 뒤 모아진 유기 추출물들을 소금물로 씻고, 건조(MgSO₄), 여과 및 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 HPLC로 정제(45-90% 아세토니트릴 수용액)하여 표제 화합물(500mg, 33%)을 밝은 노란색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.29 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 9.49 (s, 1H), 13.25 (s, 1H); ES-MS *m/z* 380.3 (MH⁺); HPLC RT (분) 3.18.




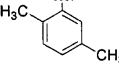
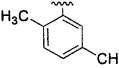
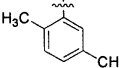
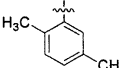
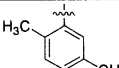
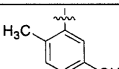
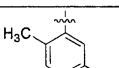
다음의 유사체들은 실시예 1-4에서 기술된 방법들을 사용하여 합성되었다. 실시예 7 및 28은 실시예 2에서 기술한 것과 같이, 트리플루오로아세트산 염 형태로 수득되었다.


















표 1a에서, R⁴ 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.

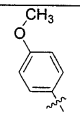

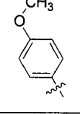

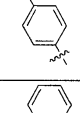

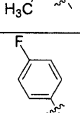

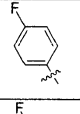

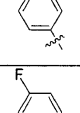

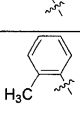

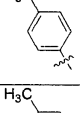

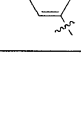














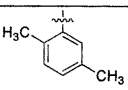

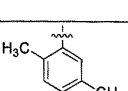

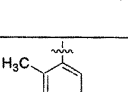

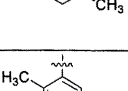

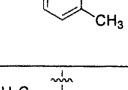

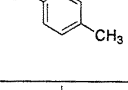

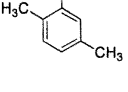
실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
5	H	H	Et	-	2.38	232.1	c
6	H	H	Ph	5-SMe	3.02	326.1	c
7	Me	H	Me	4-F	2.31	250.1	c
8	Me	H	Me	3-CF ₃	1.94	300.1	c
9	Me	H	Bn	4-F	2.85	326.2	c
10	Me	H	Ph	5-OMe	2.79	324.1	c
11	<i>t</i> -Bu	H	Me	-	2.81	274.1	c
12	<i>t</i> -Bu	H	Me	5-SMe	2.90	320.2	c
13	<i>t</i> -Bu	H	Et	4,5- <i>di</i> -OMe	2.54	366.2	l
14	<i>t</i> -Bu	H		-	3.3	350.2	l
15	<i>t</i> -Bu	H		4,5- <i>di</i> -OMe	3.06	410.2	l
16	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.31	394.3	l







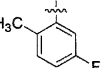
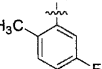
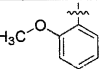
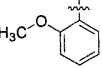
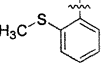
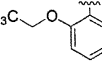
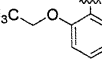
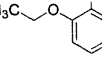

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
17	<i>t</i> -Bu	H		4,5-디-OMe	3.77	424.2	I
18	<i>t</i> -Bu	H		-	3.99	364.2	I
19	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.90	394.2	I
20	<i>t</i> -Bu	H		6-F	3.84	368.2	I
21	<i>t</i> -Bu	H		4-F	4.14	382.2	I
22	<i>t</i> -Bu	H		5-F	4.02	382.2	I
23	<i>t</i> -Bu	H		6-F	3.97	382.2	I
24	<i>t</i> -Bu	H		4-Me	4.07	378.2	I
25	<i>t</i> -Bu	H		5-Me	4.06	378.2	I
26	<i>t</i> -Bu	H		4,5-디-OMe	3.60	430.2	I
27	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.65	396.2	I






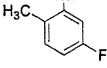

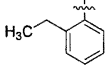

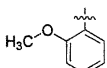

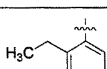

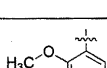

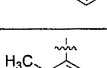

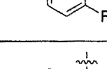

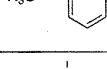

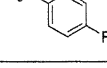
실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
28	Ph	H	Me	4,5-디-OMe	2.71	354.2	c
29	Ph	H	Ph	5-OMe	4.06	386.2	c
30	Ph	H		-	3.57	370.1	J
31	Ph	H		4,5-디-OMe	3.36	430.1	J
32	Ph	H		5-OMe	3.39	400.2	J
33	Ph	H		4-F	3.75	402.1	J
34	Ph	H		6-F	3.60	402.2	J
35	Ph	H		4-Me	3.76	398.2	J
36	Ph	H		5-Me	3.79	398.2	J
37	Ph	H		-	3.63	384.2	J
38	Ph	H		5-OMe	3.57	414.1	J
39	Ph	H		4,5-디-OMe	3.39	444.2	J



















실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
40	Ph	H		4-F	3.56	388.1	J
41	Ph	H		6-F	3.43	388.2	J
42	Ph	H		4-Cl	4.20	404.1	J
43	Ph	H		5-Me	4.07	384.2	J
44	Ph	H		5-OMe	3.56	414.3	J
45	Ph	H		4,5-디-OMe	3.36	444.3	J
46		H	Ph	5-MeO	3.52	404.2	J
47		H		5-OMe	3.44	418.2	J
48		H		-	3.93	400.2	J
49		H		-	3.55	384.2	J
50		H		5-OMe	3.52	414.3	J
51		H		4,5-디-OMe	3.33	444.2	J

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
52		H		-	3.30	400.2	J
53		H		5-OMe	3.27	430.2	J
54		H		4,5-디-OMe	3.47	464.2	J
55		H		5-OMe	3.66	414.2	J
56		H		4-F	3.63	406.2	J
57		H		6-F	3.95	406.1	J
58		H		4-Me	4.10	402.2	J
59		H		5-Me	4.12	402.2	J
60		H		-	3.68	384.2	J
61		H		4-F	3.73	402.1	J
62		H		6-F	3.59	402.1	J

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
63		H		4-Cl	3.93	418.1	J
64		H		4-Me	3.73	398.2	J
65		H		5-Me	3.77	398.2	J
66		H		-	4.12	402.2	J
67		H		4-F	4.21	420.2	J
68		H		6-F	4.08	420.1	J
69		H		4-Me	4.23	416.2	J
70		H		5-Me	4.25	416.2	J
71		H		5-OMe	4.09	432.2	J
72		H		4,5-디-OMe	3.93	462.2	J

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
73		H		-	4.07	384.2	J
74		H		5-OMe	4.05	414.2	J
75	Me			6-F	3.26	420.2	K
76	<i>t</i> -Bu	H		6-F	3.94	386.2	I
77	<i>t</i> -Bu	H		4-F	4.1	386.2	I
78	<i>t</i> -Bu	H		4-F	3.58	384.2	I
79	<i>t</i> -Bu	H		5-Me	3.51	380.2	I
80	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.36	412.2	I
81	<i>t</i> -Bu	H		-	3.86	380.3	I
82	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.73	410.3	I
83	<i>t</i> -Bu	H		5-Me	3.92	394.2	I
84	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.82	400.2	I

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
85	<i>t</i> -Bu	H		4-F	3.99	388.1	I
86		H		-	4.12	402.2	I
87		H		5-OMe	4.08	432.2	I
88	Ph	H		-	4	388.2	J
89		H		-	3.79	402.2	J
90		H		4-F	4	422.2	J
91		H		5-OMe	3.76	432.2	J
92		H		4,5-디-OMe	3.69	464.2	J
93		H		5-OMe	3.71	436.2	J
94		H		5-Me	4.03	418.2	J
95		H		5-Me	3.88	420.2	J
96		H		5-OMe	3.87	434.2	J

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
97		H		4-F	3.66	418.2	J
98		H		4,5-디-OMe	3.7	460.2	J
99		H		-	3.89	400.2	J
100		H		5-OMe	3.86	430.2	J
101		H		5-Me	4.03	414.2	J
102	Me			5-Cl	2.89	419.2	K
103	t-Bu	Me		-	4.07	364.2	K
104	t-Bu	Me		5-OMe	4.01	394.2	K
105		Me		5-OMe	3.8	424.2	K
106	t-Bu	Me		-	3.58	380.2	K
107	t-Bu	Me		5-OMe	3.52	410.2	K

* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; H, I, J, K = 위에서 기술된 반응식 I, J 또는 K 에 약술된 방법을 사용

표 1b.

실시에 번호	IUPAC 명
5	2-[(1-에틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
6	2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노-5-(메틸티오)]벤조산
7	2-[(1,3-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4-플루오로벤조산 트리플루오로아세테이트
8	2-[(1,3-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-3-(트리플루오로메틸)벤조산
9	2-[(1-벤질-3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4-플루오로벤조산
10	5-메톡시-2-[(3-메틸-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
11	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
12	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-(메틸티오)벤조산
13	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-에틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4,5-디메톡시벤조산
14	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
15	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4,5-디메톡시벤조산
16	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,4-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산
17	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-에틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4,5-디메톡시벤조산
18	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-에틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
19	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-에틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산
20	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-6-플루오로벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
21	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산
22	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-플루오로벤조산
23	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-6-플루오로벤조산
24	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-메틸벤조산
25	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
26	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4,5-디메톡시벤조산
27	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
28	4,5-디메톡시-2-[(1-메틸-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산 트리플루오로아세테이트
29	2-[(1,3-디페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
30	2-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
31	4,5-디메톡시-2-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
32	5-메톡시-2-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
33	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산
34	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-6-플루오로벤조산
35	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-메틸벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
36	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
37	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
38	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
39	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4,5-디메톡시벤조산
40	4-플루오로-2-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
41	2-플루오로-6-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
42	4-클로로-2-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
43	5-메틸-2-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
44	2-([1-(2-에틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
45	2-([1-(2-에틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4,5-디메톡시벤조산
46	2-([3-(4-플루오로페닐)-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
47	2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
48	2-([3-(4-메톡시페닐)-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
49	2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
50	5-메톡시-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
51	4,5-디메톡시-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
52	2-([3-(4-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
53	5-메톡시-2-([3-(4-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
54	2-([3-(4-클로로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4,5-디메톡시벤조산
55	2-([1,3-비스(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
56	4-플루오로-2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
57	2-플루오로-6-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
58	2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-메틸벤조산
59	2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
60	2-([1,3-비스(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
61	4-플루오로-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
62	2-플루오로-6-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
63	4-클로로-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
64	4-메틸-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
65	5-메틸-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산

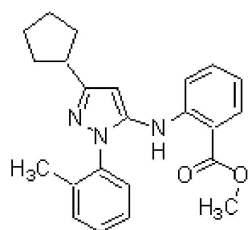
실시예 번호	IUPAC 명
66	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산
67	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산
68	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-6-플루오로벤조산
69	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-메틸벤조산
70	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
71	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
72	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4,5-디메톡시벤조산
73	2-([1-(2-메틸페닐)-3-(3-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
74	5-메톡시-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(3-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
75	2-플루오로-6-([4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
76	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-6-플루오로벤조산
77	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산
78	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산
79	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
80	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-[2-(메틸티오)페닐]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
81	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-에톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
82	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-에톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
83	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-에톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
84	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
85	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-클로로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산
86	2-([3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
87	2-([3-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
88	2-([1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
89	2-([1-(2-에틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
90	4-플루오로-2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
91	2-([1-(2-에틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
92	2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-4,5-디메톡시벤조산
93	2-([1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
94	2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
95	2-([1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
96	2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
97	4-플루오로-2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
98	4,5-디메톡시-2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
99	2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
100	5-메톡시-2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
101	2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
102	5-클로로-2-([3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-3-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산 트리플루오로아세트레이트
103	2-([3- <i>tert</i> -부틸-4-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
104	2-([3- <i>tert</i> -부틸-4-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
105	2-([3-(4-플루오로페닐)-4-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
106	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시페닐)-4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
107	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시페닐)-4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산

실시예 108

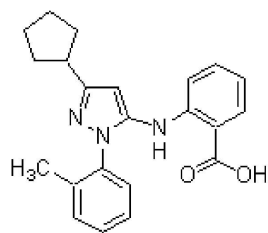
메틸 2-([3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤조에이트의 제조



3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-아민(중간체 B, 400mg, 1.66mmol), 메틸 2-브로모벤조에이트(297mg, 1.38mmol), 세슘 카르보네이트(630mg, 1.93mmol), BINAP(87mg, 0.14mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72mg, 0.07mmol)의 무수 톨루엔(4ml) 용액을 110°C에서 아르곤 분위기 하에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고 에틸 아세테이트로 희석한 뒤, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산 (1:8, v/v)을 용리액으로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 밝은 노란색 오일(303mg, 58%) 형태로 얻었다. ES-MS m/z 376.3 (MH^+); HPLC RT (분) 3.94.

실시예 109

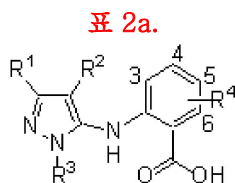
2-([3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤조산의 제조






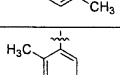
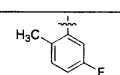
























메틸 2-([3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}벤조에이트 (0.59 mmol, 220 mg)의 MeOH (1.8 mL) 용액에 THF (5.4 mL) 및 1N NaOH (1.8 mL) 수용액을 첨가하였다. 반응을 상온에서 21시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 물로 희석한 뒤, 수용액을 디에틸 에테르(2x5ml)로 추출하였다. 1N HCl 수용액을 사용하여, 수용액 층을 pH=1 내지 2로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3x5ml)로 추출하였다. 감압하에서 용매를 제거한 후, 흰색 고체 형태의 생성물을 얻었다(169mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.58-1.62 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.84 (s, 1H), 13.14 (s, 1H). ES-MS m/z 362.3 (MH^+), HPLC RT (분) 3.39.


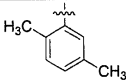
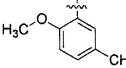

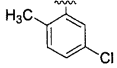
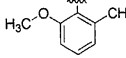
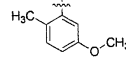
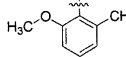
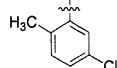
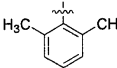


다음의 유사체들은 실시예 109에서 기술된 방법들을 사용하여 합성되었다.

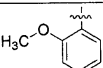
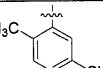
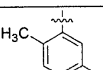
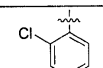

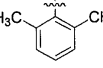

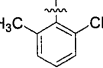

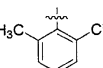

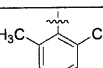

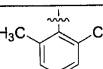
표 2a에서, R^4 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.



실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
110	<i>t</i> -Bu	H	Me	5-Me	3.31	288.1	c
111	<i>t</i> -Bu	H	Ph	5-OMe	3.30	366.2	l
112	<i>t</i> -Bu	H		5-F	3.90	368.2	l
113	<i>t</i> -Bu	H		5-Me	3.47	364.2	l
114	<i>t</i> -Bu	H		4-Me	3.47	364.2	l
115	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.44	434.2	l
116	<i>t</i> -Bu	H		5-OCHF ₂	3.51	416.2	l
117	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.54	394.2	l
118	<i>t</i> -Bu	H		-	3.66	364.2	l
119	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.45	398.2	l

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
120	<i>t</i> -Bu	H		-	3.52	368.2	I
121	<i>t</i> -Bu	H		-	3.46	364.3	I
122	<i>t</i> -Bu	H		-	3.43	364.3	I
123		H		5-OMe	3.27	391.9	I
124		H		5-OMe	3.40	406.3	I
125			Ph	5-OMe	3.06	364.2	I
126	Me		Ph	5-OMe	3.66	400.2	c
127		H		5-OMe	3.43	392.2	I
128		H		-	3.53	362.2	I
129		H		-	3.32	350.2	I
130		H		5-OMe	3.22	380.3	I
131		H		-	3.59	376.3	I
132		H		5-OMe	3.47	406.3	I
133	CF ₃	Ph	Me	5-OMe	3.21	392.2	I

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
134	CF ₃	Ph		5-OMe	3.7	468.2	I
135	CF ₃	Ph		5-OMe	3.82	482.2	I
136	t-Bu	H		-	3.44	380.3	I
137	t-Bu	H		5-OMe	3.33	394.3	I
138	t-Bu	H		-	3.79	384.2	I
139	t-Bu	H		-	3.41	380.2	I
140	t-Bu	H		5-OMe	3.32	410.3	I
141	t-Bu	H		5-OMe	3.27	410.2	I
142	t-Bu	H		5-OMe	3.62	414.4	I
143	t-Bu	H		5-OMe	3.3	394.4	I
144	Me	Ph		5-OMe	3.53	448.1	I
145	Me	Ph		5-OMe	3.29	468.2	I

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
146	Me	Ph		5-Me	3.29	414.2	I
147	Me	Ph		5-OMe	3.38	428.3	I
148	Me	Ph		5-OMe	3.31	432.2	I
149	Me	Ph		5-OMe	3.29	434.1	I
150		H		-	3.4	364.3	I
151		H		5-OMe	3.23	392.3	I
152		H		5-OMe	3.28	394.3	I
153		H		-	3.33	362.3	I
154		H		5-OMe	3.37	434.2	I

* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; I = 앞에서 기술된 반응식 I의 방법을 사용

표 2b.

실시예 번호	IUPAC 명
110	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메틸벤조산
111	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산
112	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-플루오로벤조산
113	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메틸벤조산
114	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4-메틸벤조산
115	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산
116	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-(디플루오로메톡시)벤조산
117	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산
118	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
119	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산
120	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
121	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,3-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
122	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,6-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
123	2-[(3-시클로펜틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산

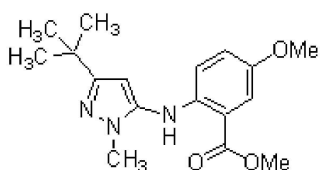
실시예 번호	IUPAC 명
124	2-([3-시클로헥실-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
125	5-메톡시-2-[(2-페닐-4,5,6,7-테트라히드로-2 <i>H</i> -인다졸-3-일)아미노]벤조산
126	5-메톡시-2-[(3-메틸-1,4-디페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산
127	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(1-메틸시클로프로필)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
128	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(1-메틸시클로프로필)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
129	2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
130	2-([3-이소부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
131	2-([3-시클로헥실-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
132	2-([3-시클로헥실-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
133	5-메톡시-2-([1-메틸-4-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
134	5-메톡시-2-([1-(2-메틸페닐)-4-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
135	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-4-페닐-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
136	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시-5-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
137	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,3-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
138	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-클로로-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
139	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
140	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-메톡시-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
141	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
142	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-클로로-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
143	2-([3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,6-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
144	2-([1-(4-클로로-2-메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
145	5-메톡시-2-([3-메틸-4-페닐-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
146	2-([1-(2-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산
147	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
148	2-([1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-3-메틸-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
149	2-([1-(2-클로로페닐)-3-메틸-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
150	2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-이소부틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
151	2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-(1-메틸시클로프로필)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
152	2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-이소부틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산
153	2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-(1-메틸시클로프로필)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
154	2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산

실시예 155

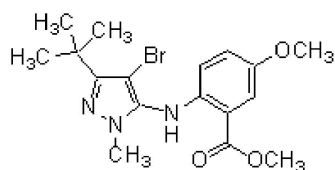
메틸 2-[(3-*tert*-부틸-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조에이트의 제조



오븐에서 건조한 100ml 플라스크에 5-아미노-3-*tert*-부틸-1-메틸피라졸 (2.00g, 13.1mmol), 메틸 2-브로모-5-메톡시벤조에이트(2.67g, 10.9mmol), 세슘 카르보네이트(4.96g, 15.2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (337mg, 0.33mmol), BINAP(338mg, 0.54mmol) 및 톨루엔(35mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고, N_2 분위기 하에 놓은 뒤 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 뒤, 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 EtOAc(10ml)로 씻은 뒤, 여과액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (용리액 : 10 내지 30% EtOAc의 헥산 용액) 밝은 노란색 오일 형태의 표제 화합물(1.34g, 38%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (s, 9H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H).

실시예 156

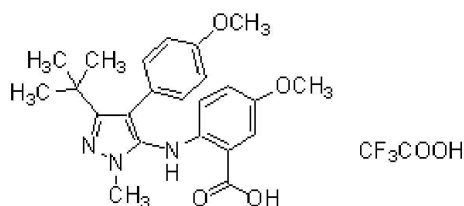
메틸 2-[(4-브로모-3-*tert*-부틸-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조에이트의 제조



2-(5-*tert*-부틸-2-메틸-2*H*-피라졸-3-일아미노)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르(실시예 155, 1.34g, 4.22mmol)의 아세트산(27mL) 용액에 Br_2 (6.74g, 4.22mmol)의 아세트산(5mL) 용액을 적가하였다. 반응물을 5분간 교반하고, 물(100ml)을 첨가하였다. 물층을 EtOAc로 추출하고, 모아진 유기층을 물로 씻은 뒤, NaHCO_3 (10% 수용액)으로 열 번 씻었다. 그 뒤 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(용리액 : 5 내지 10% EtOAc의 헥산 용액)로 정제하여 밝은 노란색 고체 형태의 표제 화합물(1.49g, 89%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 3.66 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.32 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H).

실시예 157

2-[(3-*tert*-부틸-4-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산의 제조

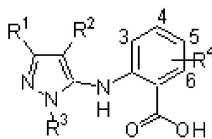


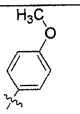
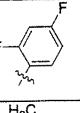
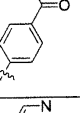
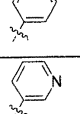
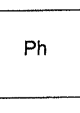
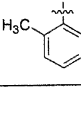
2-(4-브로모-5-*tert*-부틸-2-메틸-2*H*-피라졸-3-일아미노)-5-메톡시-벤조산 메틸 에스테르(실시예 96, 100mg, 0.25mmol), 4-메톡시페닐보론산 (153.4mg, 1.01mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18.46mg, 0.03mmol)의 톨루엔(6.1ml) 및 디옥산(1.22ml) 용액에 2M의 탄산나트륨(1.22ml, 2.44mmol)을 첨가하였다. Ar 유동을 반응 혼합물에 15분간 통하게 한 뒤, 반응을 75°C에서 18시간 동안 교반하였다. 그 뒤 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 실리카 겔 플러그를 통과시켜 여과하였다. 여과액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 THF(4ml), MeOH(2ml) 및 물(4ml)의 혼합물에 녹였다. 리튬 히드록시드(60mg, 2.52mmol)을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 뒤 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(27.9mg, 27%)을 백색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 3.61 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 6.41 (d, 1H), 6.70 (d, 2H). ES-MS m/z 410.2 (MH^+); HPLC RT (분) 3.66.















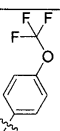





표 3a에 수록된 다음의 유사체들은 위에서 기술된 방법들을 사용하여 합성되었다. 실시예 162, 163, 173, 174, 182, 183, 186 및 187은 트리플루오로아세트산염 형태로 수득되었다.

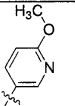
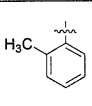
















표 3a에서, R⁴ 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.











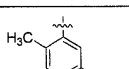




표 3a.




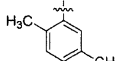
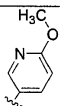



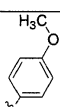


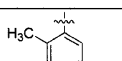
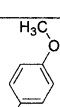
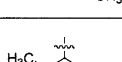
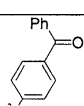













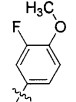









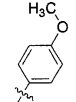







실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
158	H	Ph	Ph	5-OMe	3.65	386.2	c
159	H		Ph	5-OMe	3.62	416.2	c
160	H		Ph	5-OMe	3.77	422.1	c
161	H		Ph	5-OMe	3.51	428.2	c
162	H		Ph	5-OMe	2.62	388.2	c
163	H		Ph	5-OMe	2.63	388.2	c
164	Me	Ph		5-OMe	3.71	414.2	J

실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
165	Me			5-OMe	3.75	432.2	J
166	Me			5-OMe	3.84	428.2	J
167	Me			5-OMe	3.67	444.2	J
168	Me			5-OMe	3.92	448.2	J
169	Me			5-OMe	3.30	450.2	J
170	Me			5-OMe	3.22	462.2	J
171	Me			5-OMe	3.07	456.2	J
172	Me			5-OMe	3.57	498.2	J
173	Me			5-OMe	2.65	415.2	J
174	Me			5-OMe	2.71	415.2	J

실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
175	Me			5-OMe	2.96	445.1	J
176	Me			5-F	2.75	403.2	J
177	Me			5-OMe	3.52	448.2	J
178	Me			5-OMe	3.31	447.9	J
179	Me			5-OMe	3.44	446.2	J
180	Me			5-OMe	3.50	446.2	J
181	Me			5-OMe	3.45	458.2	J
182	<i>t</i> -Bu		Me	5-OMe	3.92	414.2	c
183	<i>t</i> -Bu	Ph	Me	5-OMe	3.73	380.2	c
184	<i>t</i> -Bu		Me	5-OMe	3.79	394.2	c
185	<i>t</i> -Bu		Me	5-OMe	2.97	411.2	c
186	<i>t</i> -Bu		Me	5-OMe	2.65	381.2	c

실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
187	t-Bu		Me	5-OMe	2.68	381.2	c
188	t-Bu		Me	5-OMe	3.7	410.2	c
189	t-Bu		Me	5-Me	3.92	382.2	c
190	t-Bu	Ph	Me	5-Me	3.89	364.2	c
191	t-Bu		Me	5-OMe	3.84	394.2	c
192	t-Bu		Me	5-Me	3.93	382.2	c
193	t-Bu		Me	5-OMe	3.76	398.2	c
194	t-Bu		Me	5-Me	2.76	365.2	c
195	CF ₃			5-OMe	3.77	486.2	l
196	Et			5-OMe	3.68	460.2	l
197	CF ₃			5-OMe	2.68	469.2	i
198	CF ₃			5-OMe	3.7	498.2	l

실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
199	Et			5-OMe	3.56	446.2	I
200	Et	Ph		5-OMe	3.52	428.2	I
201	Et	Ph		5-OMe	3.64	442.2	I
202	Et			5-OMe	3.27	459.2	I
203	Et			5-OMe	2.38	429.2	I
204	Et			5-OMe	3.48	458.2	I
205	Et			5-OMe	2.5	443.2	I
206	Et			5-OMe	3.59	472.2	I
207	Me			5-OMe	3.59	518.2	J
208	Me			5-Me	3.43	416.2	J
209	Me			5-Me	3.62	456.2	J

실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
210	Me			5-Me	3.53	412.3	J
211	Me			5-Me	3.67	456.2	J
212	Me			5-Me	3.81	470.3	J
213	Me			5-Me	3.37	446.2	J
214	Me			5-OMe	3.33	428.2	J
215	Me			5-Me	3.4	428.2	J
216	Me			5-OMe	3.27	432.2	J
217	Me			5-OMe	3.37	472.3	J
218	Me			5-Me	3.34	428.2	J
219	Me			5-OMe	3.22	432.2	J
220	Me			5-Me	3.52	442.2	J
221	Me			5-OMe	3.26	444.2	J

실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
222	Me			5-OMe	3.2	444.2	J
223	Me			5-Me	2.28	399.3	J
224	Me			5-OMe	3.25	458.3	J
225	Me			5-OMe	4.02	482.2	J
226	Me			5-OMe	3.87	442.3	J
227	Me			5-OMe	3.81	478.2	J
228	Me			5-OMe	3.89	472.3	J
229	Me	Ph		5-OMe	3.1	430.2	J
230	Me			5-OMe	3.91	494.2	J
231	Me			5-OMe	3.67	462.2	J
232	Me			5-OMe	3.59	474.2	J
233	Me			5-OMe	3.74	460.2	J

* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; I 및 J = 앞에서 기술된 반응식 I 및 J의 방법을 사용

표 3b.

실시예 번호	IUPAC 명
158	2-[(1,4-디페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산
159	5-메톡시-2-[[4-(4-메톡시페닐)-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조산
160	2-[[4-(2,4-디플루오로페닐)-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
161	2-[[4-(4-아세틸페닐)-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
162	5-메톡시-2-[(1-페닐-4-피리딘-4-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산 트리플루오로아세테이트
163	5-메톡시-2-[(1-페닐-4-피리딘-3-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조산 트리플루오로아세테이트
164	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조산
165	2-[[4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
166	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조산
167	5-메톡시-2-[[4-(4-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조산
168	2-[[4-(4-클로로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
169	2-[[4-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
170	2-[[4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-

실시예 번호	IUPAC 명
	일]아미노}-5-메톡시벤조산
171	2-[[4-(4-아세틸페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산
172	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산
173	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-4-일-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산 트리플루오로아세테이트
174	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-3-일-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산 트리플루오로아세테이트
175	5-메톡시-2-[[4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산
176	5-플루오로-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-3-일-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산
177	2-[[4-(3-클로로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산
178	2-[[4-(2-클로로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산
179	2-[[4-(4-플루오로-2-메틸페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산
180	2-[[4-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산

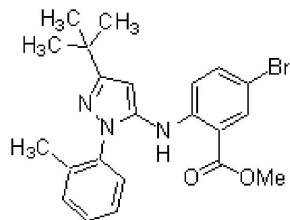
실시예 번호	IUPAC 명
181	2-[[4-(4-에톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
182	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-4-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산 트리플루오로아세테이트
183	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산 트리플루오로아세테이트
184	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
185	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
186	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-피리딘-4-일-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산 트리플루오로아세테이트
187	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-피리딘-3-일-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산 트리플루오로아세테이트
188	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-4-(3-메톡시페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
189	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-4-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
190	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
191	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
192	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
193	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-

실시예 번호	IUPAC 명
	메톡시벤조산
194	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-피리딘-4-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-메틸벤조산
195	2-[[4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
196	2-[[1-(2,5-디메틸페닐)-3-에틸-4-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
197	5-메톡시-2-[[1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-4-일-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조산
198	5-메톡시-2-[[4-(4-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조산
199	2-[[3-에틸-4-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
200	2-[[3-에틸-1-(2-메틸페닐)-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
201	2-[[1-(2,5-디메틸페닐)-3-에틸-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
202	2-[[3-에틸-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
203	2-[[3-에틸-1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-4-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
204	2-[[3-에틸-4-(4-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
205	2-[[1-(2,5-디메틸페닐)-3-에틸-4-피리딘-4-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산

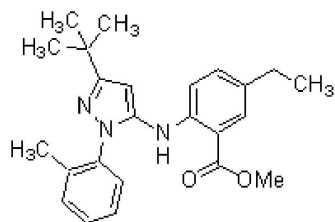
실시예 번호	IUPAC 명
206	2-[[1-(2,5-디메틸페닐)-3-에틸-4-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
207	2-[[4-(4-벤조일페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
208	2-[[4-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
209	2-[[4-(2-이소프로폭시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
210	5-메틸-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산
211	5-메틸-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-(2-프로폭시페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산
212	2-[[4-(2-부톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
213	2-[[4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
214	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노}벤조산
215	2-[[4-(2-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
216	2-[[4-(3-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
217	2-[[4-(2-이소프로폭시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-

실시예 번호	IUPAC 명
	메톡시벤조산
218	2-[[4-(4-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
219	2-[[4-(2-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
220	2-[[4-(2-에톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조산
221	5-메톡시-2-[[4-(2-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]벤조산
222	5-메톡시-2-[[4-(3-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]벤조산
223	5-메틸-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-3-일-1H-피라졸-5-일]아미노]벤조산
224	2-[[4-(2-에톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
225	2-[[4-(2,4-디클로로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
226	2-[[4-(2-에틸페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
227	2-[[4-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
228	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-(2-프로폭시페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]벤조산

실시예 번호	IUPAC 명
229	5-메톡시-2-[[1-(2-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일]아미노]벤조산
230	2-[[4-(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-4-일)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
231	2-[[4-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
232	2-[[4-(2,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조산
233	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-[2-(메틸티오)페닐]-1H-피라졸-5-일]아미노]벤조산

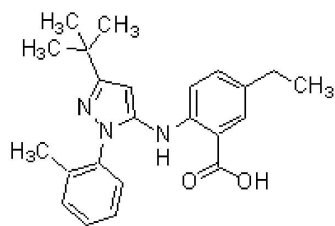
실시예 234**메틸 5-브로모-2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤조에이트의 제조**

3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-아민(중간체 C, 220mg, 0.96mmol), 메틸 2,5-디브로모벤조에이트(235mg, 0.80mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.6mg, 0.04mmol), BINAP(49.8mg, 0.08mmol) 및 Cs_2CO_3 (365mg, 1.12mmol)을 건조한 25ml 플라스크에 주입하였다. 플라스크를 탈기하고, 톨루엔(1ml)을 첨가한 뒤, 혼합물을 110℃에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 상온으로 식힌 뒤, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 고체를 여과해 내고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올/THF(4:1, v/v)에 다시 녹이고, C_8 -실리카 플러그에 여과하였다. 10 내지 90%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC 정제로 표제 화합물 110mg(31%)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.21 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.20-7.30 (m, 5 H), 7.10 (d, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H). ES-MS m/z 444.1 (MH^+); HPLC RT (분) 4.30.

실시예 235**메틸 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-5-에틸벤조에이트의 제조**

메틸 5-브로모-2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤조에이트(실시예 234, 1.15g, 4.13mmol), 에틸보론산(1.16g, 15.7mmol), 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (114 mg, 0.16mmol)의 혼합물에 톨루엔(20 mL) 및 디옥산(5 mL)을 첨가하였다. 생성되는 용액을 질소 하에서 30분간 탈기하고, 중탄산나트륨(2M 수용액, 15ml)을 첨가하였다. 그 뒤 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식도록 하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 0 내지 10% 에틸 아세테이트의 헥산 용액을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 606mg(61%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.17 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.22-7.33 (m, 6 H), 6.08 (s, 1H), 3.70 (s, 3 H), 2.51 (q, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.14 (t, 3 H). ES-MS m/z 392.2 (MH^+); HPLC RT (분) 4.62.

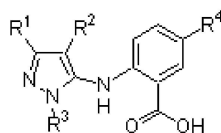
실시예 236**2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-5-에틸벤조산의 제조**



메틸 2-[[3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노]-5-에틸벤조에이트(실시예 235, 115mg, 0.29mmol)의 메탄올(1ml) 및 THF (1mL) 용액에 수산화리튬 일수화물 (123mg, 2.94mmol) 수용액(2mL)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 0.5N HCl 수용액을 사용하여 용액의 pH를 5로 조정하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물의 10% 내지 90%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC 정제를 통해, 109.6mg(99%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (300MHz, CD₂Cl₂) δ 9.28 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.26-7.37 (m, 6 H), 6.15 (s, 1 H), 2.60 (q, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.23 (t, 3 H). ES-MS *m/z* 378.3 (MH⁺); HPLC RT (분) 3.64.

다음의 유사체들은 상기 실시예 236에서 기술된 방법을 사용하여 합성하였다.

표 4a.



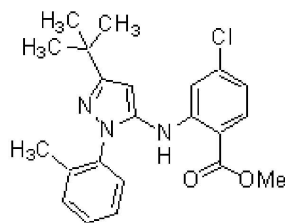
실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
237	Ph	H		Et	3.77	397.8	J
238		H		Et	4.28	416.2	J

239		H		Et	3.92	411.8	J
240	Ph	H		Et	3.9	411.8	J
241		H		Et	3.96	429.8	J

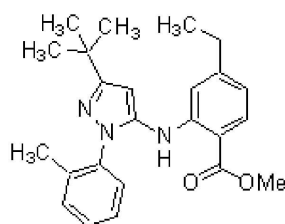
* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; J = 앞에서 기술된 반응식 J의 방법을 사용

표 4b.

실시예 번호	IUPAC 명
237	5-에틸-2-([1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
238	5-에틸-2-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
239	5-에틸-2-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)벤조산
240	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-에틸벤조산
241	2-([1-(2,5-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노)-5-에틸벤조산

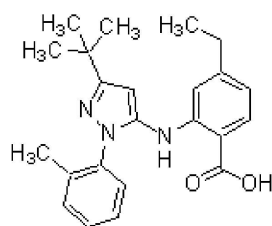
실시예 242**메틸 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-클로로벤조에이트의 제조**

이 화합물은 실시예 234에서 기술된 방법을 사용하여, 중간체 C와 메틸 2-브로모-4-클로로벤조에이트를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.33 (s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.15 (s, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H). ES-MS m/z 398.3 (MH^+) HPLC RT (분) 4.27.

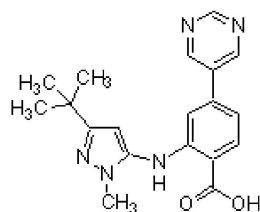
실시예 243**메틸 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-에틸벤조에이트의 제조**

메틸 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-클로로벤조에이트(실시예 242, 50mg, 0.13mmol), 에틸보론산(18.56mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.8mg, 0.006mmol), 트리스(*tert*-부틸)포스핀(2.54mg, 0.013mmol) 및 플루오르화칼륨(14.6mg, 0.25mmol)의 혼합물에 디옥산(1ml)을 첨가하였다. 생성되는 용액을 아르곤으로 30분간 탈기하고, 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 그 뒤 반응 혼합물을 상온으로 식혔다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 실리카 겔 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조 생성물을 30 내지 100%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC 정제를 통해, 39.8mg(81%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.23 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.23-7.29 (m, 4 H), 7.03 (s, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.55 (q, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.15 (t, 3 H). ES-MS m/z 392.2 (MH^+); HPLC RT (분) 4.65.

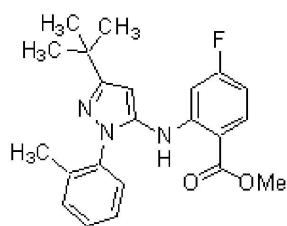
실시예 244

2-[[3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노]-4-에틸벤조산의 제조

이 화합물은 실시예 236에 기술된 가수분해 절차를 이용하여 실시예 243으로부터 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.45 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.20–7.35 (m, 4 H), 7.09 (s, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 2.61 (q, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 1.19 (t, 3 H). ES-MS m/z 378.2 (MH^+); HPLC RT (분) 4.12.

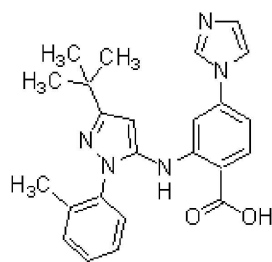
실시예 245**2-[[3-*tert*-부틸-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일]아미노]-4-피리미딘-5-일벤조산의 제조**

실시예 244에 기술된 방법을 사용하여 표제 화합물을 비슷한 방법으로 제조하였다. ES-MS m/z 352.2 (MH^+); HPLC RT (분) 2.94.

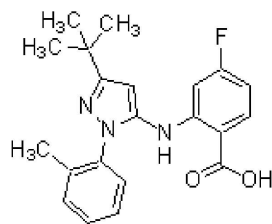
실시예 246**메틸 2-[[3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노]-4-플루오로벤조에이트의 제조**

3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-아민(중간체 C, 110mg, 0.48mmol), 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트(93.1mg, 0.40mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18.3mg, 0.02mmol), BINAP(24.9mg, 0.04mmol) 및 Cs_2CO_3 (182mg, 0.56mmol)을 건조한 25ml 플라스크에 투입하였다. 플라스크를 탈기하고, 톨루엔(1ml)을 첨가한 뒤, 혼합물을 110°C에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 상온으로 식힌 뒤, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 고체를 여과해 내고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올/THF(4:1, v/v)에 다시 녹이고, C_8 -실리카 플러그에 여과하였다. 30% 내지 90%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC 정제로 표제 화합물 136.2mg(89%)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.42 (s, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.21–7.30 (m, 4 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.44 (dt, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H). ES-MS m/z 381.9 (MH^+); HPLC RT (분) 4.50.

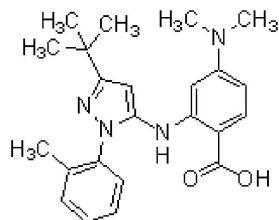
실시예 247

2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-(1*H*-이미다졸-1-일)벤조산의 제조

메틸 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조에이트 (실시예 246, 50mg, 0.13mmol), 이미다졸(17.8mg, 0.26mmol) 및 탄산칼륨(90.6mg, 0.66mmol)을 DMF(1ml)에 첨가하였다. 그 후 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 식혀 상온으로 되도록 하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 조 생성물을 10 내지 80%의 아세트니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC 정제법으로 정제하여 13.8mg(25%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.48 (t, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.07 (t, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.28-7.42 (m, 4 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 2.06 (s, 3H), 1.35 (s, 9 H). ES-MS m/z 416.2 (MH^+); HPLC RT (분) 2.21.

실시예 248**2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산의 제조**

이 화합물은 실시예 236에 기술된 가수분해 절차를 사용하여, 실시예 246으로부터 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.49 (s, 1 H), 7.89 (dd, 1 H), 7.19-7.32 (m, 4 H), 6.91 (dd, 1 H), 6.47 (dt, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H). ES-MS m/z 368.1 (MH^+); HPLC RT (분) 4.01.

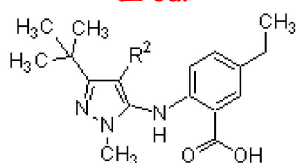
실시예 249**2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-(디메틸아미노)벤조산의 제조**

2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-4-플루오로벤조산(실시예 248, 35mg, 0.09mmol)의 THF(1mL) 용액에 LiNMe_2 (0.19mL, 1M hexan 용액)를 -40℃에서 질소 분위기 하에서 주입하였다. 그 후, 혼합물을 이 온도에서 30분간 교반하고, 상온으로 4시간에 걸쳐 천천히 온도를 올렸다. 용액의 pH를 pH 5로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻고, Na_2SO_4 로 건조한 뒤, 감압하에서 농축하였다. 조 생성물을 10 내지

80%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC로 정제하여 5.7mg(15%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_2Cl_2) δ 9.55 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.22–7.35 (m, 4 H), 6.44 (d, 1 H), 6.18 (dd, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.00 (s, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H). ES-MS m/z 393.2 (MH^+); HPLC RT (분) 2.84.

표 5a에서 나타나는 실시예들은 부크왈드-유형 커플링에 이은 스즈키 반응, 브롬화 반응(R^2), 두번째 스즈키 반응 및 가수분해에 의해 제조하였다. 모든 반응 단계들은 이전 실시예에서 기술되었다.

표 5a.



실시예	R^2	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] $^+$
250		3.99	408.3

실시예	R^2	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] $^+$
251		3.96	408.2
252	Ph	4.02	378.2
253		3.40	380.2
254		4.02	392.3
255		2.70	379.2

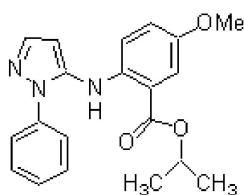
표 5b.

실시에 번호	IUPAC 명
250	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-4-(3-메톡시페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-에틸벤조산
251	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-4-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-에틸벤조산
252	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-에틸벤조산
253	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-피리미딘-5-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-에틸벤조산
254	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-에틸벤조산
255	2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-4-피리딘-4-일-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-5-에틸벤조산 트리플루오로아세트레이트

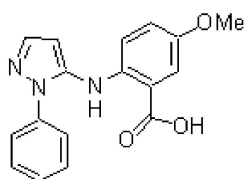
다음의 실시예들은 올만-유형 커플링 반응에 이은 에스테르화 단계를 이용하여 만들어진 카르복실산 에스테르를 나타낸다.

실시예 256

이소프로필 5-메톡시-2-[(1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]벤조에이트의 제조

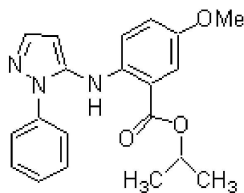


단계 1 : 5-메톡시-2-[(1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노] 벤조산의 제조



2-브로모-5-메톡시 벤조산(1.31g, 5.7mmol), 탄산칼륨(859mg, 6.2mmol), 5-아미노-1-페닐-피라졸(900mg, 5.7mmol) 및 카피(II) 아세테이트(21mg, 0.11mmol)의 DMF(12mL) 용액을 밀봉 튜브에서 16시간 동안 가열(150℃)하였다. 식힌 후에, 반응 혼합물을 물(5ml)로 희석하고, 아세트산으로 pH 4가 되도록 산성화하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3×10ml)으로 추출하고, 모아진 유기 추출물을 물(2×10ml)로 씻고 Na₂SO₄로 건조한 뒤, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물의 HPLC 정제로(YMC 프로팩 C18 컬럼, 150x20mm ID, 30%-80% 아세토니트릴의 수용액 구배) 5-메톡시-2-[(1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노] 벤조산(450 mg, 26%)를 옅은 노란색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.33 (br s, 1 H), 9.62 (br s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.34-7.58 (m, 6 H), 7.00-7.11 (m, 2 H), 6.30 (d, 1 H), 3.69 (s, 3 H); *m/z* 310.1 (MH⁺); HPLC RT (분) 2.74.

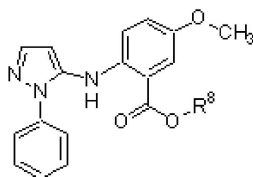
단계 2 : 이소프로필 5-메톡시-2-[(1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]벤조에이트의 제조



탄산세슘(105mg, 0.19mmol) 및 2-요오도프로판(18mg, 0.11mmol)를 중간체 5-메톡시-2-[(1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노] 벤조산 (30mg, 0.10mmol)의 DMF(4mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(5ml)로 급냉하고, 디클로로메탄(3×5ml)으로 추출하였다. 모아진 유기층을 물(5ml)로 씻고, Na₂SO₄로 건조한 뒤, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물의 HPLC 정제로(YMC 프로팩 C18 컬럼, 150x20mm ID, 30%-80% 아세트 니트릴의 수용액 구배) 목적 생성물(20mg, 59%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 6.96-7.56 (m, 9 H), 6.29 (dd, 1 H), 5.06 (q, 1 H), 3.69 (s, 3H), 1.24 (d, 6 H); *m/z* 352.1 (MH⁺); HPLC RT (분) 3.53.

다음의 유사체들은 위에서 기술된 방법들을 사용하여 합성하였다. 커플링 반응에 사용된 아미노피라졸은 상업적으로 이용 가능하였다.

표 6a.



실시예	R ⁸	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺
257	Bn	3.68	400.1
258	Me	3.15	324.1
259	Et	3.31	338.3
260	<i>i</i> -Bu	3.75	366.2
261	4-MeOBn	3.68	430.1

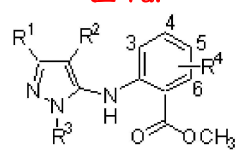
표 6b.

실시예 번호	IUPAC 명
257	벤질 5-메톡시-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조에이트
258	메틸 5-메톡시-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조에이트
259	에틸 5-메톡시-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조에이트
260	이소부틸 5-메톡시-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조에이트
261	4-메톡시벤질 5-메톡시-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤조에이트

다음의 유사체들은 실시예 108에서 기술된 방법들을 사용하여 합성하였다.

표 7a에서, R⁴ 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.

표 7a.



실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
262	H	H		5-OMe	3.57	354.1	c
263	H	H		-	3.11	324.2	c
264	Me	H	Ph	5-OMe	3.12	338.1	c
265	<i>t</i> -Bu	H	CH ₂ CF ₃	5-OMe	3.85	386.1	l
266	<i>t</i> -Bu	H	Me	5-Me	3.27	302.2	c
267	<i>t</i> -Bu	H	Me	3-Me	2.66	302.2	c
268	시클로프로필	H	Ph	5-OMe	3.39	364.2	c
269	Me	Me	Ph	5-OMe	3.32	352.2	l
270			Ph	5-OMe	2.07	393.2	l
271			Ph	-	2.05	363.2	l
272		H		5-OMe	3.95	420.4	l
273		H		5-OMe	3.77	394.2	l

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
274	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	3.78	424.3	l
275	<i>t</i> -Bu	H		5-OMe	4.24	408.3	l

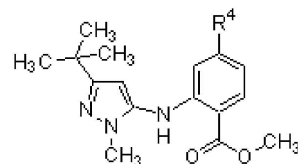
* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; l = 앞에서 기술된 반응식 l 의 방법을 사용

표 7b.

실시에 번호	IUPAC 명
262	메틸 5-메톡시-2-[[1-(4-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조에이트
263	메틸 2-[[1-(4-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조에이트
264	메틸 5-메톡시-2-[[3-메틸-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤조에이트
265	메틸 2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조에이트
266	메틸 2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메틸벤조에이트
267	메틸 2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-3-메틸벤조에이트
268	메틸 2-[[3-시클로프로필-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조에이트
269	메틸 2-[[3,4-디메틸-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조에이트
270	메틸 5-메톡시-2-[[5-메틸-2-페닐-4,5,6,7-테트라히드로-2 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-3-일]아미노]벤조에이트
271	메틸 2-[[5-메틸-2-페닐-4,5,6,7-테트라히드로-2 <i>H</i> -피라졸로[4,3- <i>c</i>]피리딘-3-일]아미노]벤조에이트
272	메틸 2-[[3-시클로헥실-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조에이트
273	메틸 2-[[3-이소부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조에이트
274	메틸 2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-(5-메톡시-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조에이트
275	메틸 2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,6-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤조에이트

다음의 유사체들은 실시예 243에 기술된 것과 비슷한 절차를 이용하여 실시예 242에서와 비슷한 방법으로 합성된 CI 전구체로부터 합성되었다. 사용된 보론산은 상업적으로 이용 가능하다.

표 8a.






실시예	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺
276		3.78	382.2
277		3.77	382.1
278		2.83	386.2

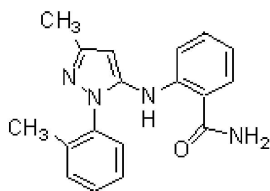
표 8b.

실시예 번호	IUPAC 명
276	메틸 3-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-3'-플루오로비페닐-4-카르복실레이트
277	메틸 3-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4'-플루오로비페닐-4-카르복실레이트
278	메틸 2-[(3- <i>tert</i> -부틸-1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]-4-피리미딘-5-일벤조에이트

다음의 예들은 올만-유형 커플링 반응을 사용하여 만들어진 카르복실산 아미드를 나타낸다.

실시예 279

2-{[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}벤즈아미드의 제조

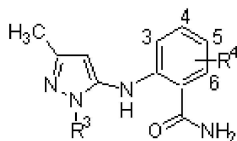


3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-아민(중간체 F, 1.00g, 5.3mmol), 2-브로모벤즈아미드(1.07g, 5.3mmol), 탄산칼륨(0.89g, 6.4mmol) 및 카퍼(II) 아세테이트(39mg, 0.2mmol)의 DMF(20mL) 혼합물을 밀봉 튜브에서 18시간 동안 가열(150℃)하였다. 식힌 뒤에, 빙초산을 이용하여 용액의 pH=4로 조정하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출하고, 그 후 모아진 유기 추출물을 소금물로 씻고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 뒤, 여과하고 진공에서 농축하였다. 실리카 겔에서 33-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 잔류물의 플래쉬 크로마토그래피로 노란색 고체를 얻었고, 이를 디에틸 에테르로 씻어 흰색 고체 형태의 2-{[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}벤즈아미드(350mg, 21%)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.32 (m, 7 H), 6.77 (ddd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H); *m/z* 307.1 (MH⁺); HPLC RT (분) 2.41.

다음의 유사체들은 실시예 279에서 기술된 방법들을 사용하여 합성하였다.

표 9a에서, R⁴ 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.

표 9a.



실시예	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
280		-	2.54	307.1	c

실시예	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
281		5-OMe	2.54	337.1	c
282		-	2.8	327.1	c
283		-	2.41	323.1	J

* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; J = 앞에서 기술된 반응식 J의 방법을 사용

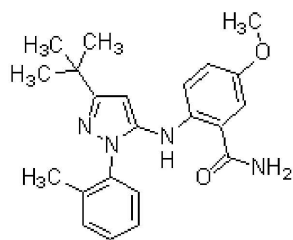
표 9b.

실시예 번호	IUPAC 명
280	2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
281	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
282	2-[[1-(4-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
283	2-[[1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드

다음의 실시예들은 올만-유형 커플링에서 유도되는 상응하는 카르복실산들로부터 만들어진 카르복실산 1차 아미드를 나타낸다.

실시예 284

2-[[3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤즈아미드의 제조

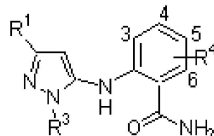


2-[[3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산(실시예 4) (130mg, 0.34mmol)의 DMF(5mL) 용액에 염화암모늄(22mg, 0.41mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 염산염(79mg, 0.41mmol), HOBT 수화물(56 mg, 0.41mmol) 및 트리에틸아민 (0.17mL, 1.20mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 HPLC(45-90% 아세토니트릴 수용액)로 정제하여 생성물(63mg, 49%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.03 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.24-7.37 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); ES-MS m/z 379.3 (MH^+); HPLC RT (분) 2.83.

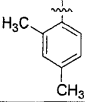


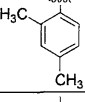


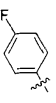
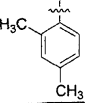

표 10a, 10b, 11a 및 11b에 나타나는 유사체들은 상기 실시예 284에 기재된 순서를 사용하여 합성되었다.

표 10a에서, R^4 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.

표 10a.



실시예	R^1	R^3	R^4	LC-MS RT (분)	LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$	주의*
285	Me		5-OMe	2.39	401.1	J
286	Me		5-OMe	2.31	337.2	J
287	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	4,5-디-OMe	2.63	361.2	I
288	<i>t</i> -Bu		4,5-디-OMe	2.78	409.2	I
289	<i>t</i> -Bu		-	3.17	349.2	I
290	<i>t</i> -Bu		5-OMe	3.08	379.3	I
291	<i>t</i> -Bu		-	2.92	349.2	I

실시예	R ¹	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
292	<i>t</i> -Bu		-	3.22	363.2	I
293	<i>t</i> -Bu		-	3.38	349.2	I
294	<i>t</i> -Bu		4,5-디-OMe	3.12	423.2	I
295	<i>t</i> -Bu		5-OMe	3.10	393.2	I
296	<i>t</i> -Bu		4,5-디-OMe	3.06	423.2	I
297	Ph	Ph	5-OMe	3.2	385.2	c
298	Ph		-	3.18	369.2	J
299			-	3.56	401.2	J
300	<i>t</i> -Bu		-	3.12	363.2	I

* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; I, J = 앞에서 기술된 반응식 I 또는 J의 방법을 사용

표 10b.

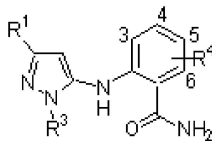
실시예 번호	IUPAC 명
285	5-메톡시-2-((3-메틸-1-[4-(메틸술폰닐)페닐]-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
286	5-메톡시-2-((3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
287	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-이소프로필-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)-4,5-디메톡시 벤즈아미드
288	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)-4,5-디메톡시 벤즈아미드
289	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
290	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)-5-메톡시 벤즈아미드
291	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
292	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,4-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
293	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(3-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
294	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(2-에틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)-4,5-디메톡시 벤즈아미드
295	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,4-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)-5-메톡시 벤즈아미드
296	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,4-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)-4,5-디메톡시 벤즈아미드

실시예 번호	IUPAC 명
297	2-((1,3-디페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)-5-메톡시 벤즈아미드
298	2-((1-(2-메틸페닐)-3-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
299	2-((1-(2,4-디메틸페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드
300	2-((3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,6-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노)벤즈아미드

다음의 실시예들은 부크왈드-유형 커플링, 가수분해 및 아마이드 형성으로 이루어진 순서로부터 유도된 일차 아마이드를 나타낸다.

표 11a에서, R⁴ 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.

표 11a.



실시 예	R ¹	R ³	R ⁴	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
301	H		5-OMe	2.58	339.1	c
302	<i>t</i> -Bu	Bn	-	3.02	349.2	l
303	<i>t</i> -Bu		5-OMe	3.02	393.2	l
304	<i>t</i> -Bu	Ph	-	3.23	335.1	l
305	<i>t</i> -Bu	Ph	5-OMe	2.98	365.2	l
306	<i>t</i> -Bu		-	3.35	383.2	l
307	CF ₃		-	3.14	361.1	l

* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용; l = 앞에서 기술된 반응식 l의 방법을 사용

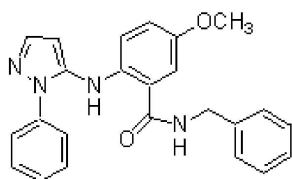
표 11b.

실시에 번호	IUPAC 명
301	5-메톡시-2-[[1-(4-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
302	2-[[1-벤질-3- <i>tert</i> -부틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
303	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-(2,5-디메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤즈아미드
304	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
305	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]-5-메톡시벤즈아미드
306	2-[[3- <i>tert</i> -부틸-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
307	2-[[1-(2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드

다음의 실시예들은 올만-유형 커플링 및 후속되는 아미드 형성으로 이루어진 순서로부터 유도되는 이차 및 삼차 아미드를 나타낸다.

실시예 308

N-벤질-5-메톡시-2-[(1-페닐-1H-피라졸-5-일)아미노]벤조아미드의 제조

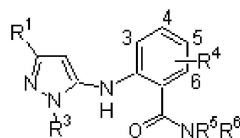


5-메톡시-2-[(1-페닐-1H-피라졸-5-일)아미노]벤조산(실시예 1에서 기술된 올만 반응에 의해 제조, 42.0mg, 0.14mmol), 벤질아민 염산염(23.4mg, 0.16mmol), EDCI(31.2mg, 0.16mmol), HOBt(22.0mg, 0.16mmol) 및 트리에틸아민(0.066mL, 0.48mmol)의 DMF(3mL) 용액을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20ml)로 급냉하고 에틸아세테이트(10ml)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻고, Na₂SO₄로 건조한 뒤, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 20%의 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여, 실리카 겔로 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 하여 흰색 고체 형태의 표제 화합물(16.1mg, 30%)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (s, 1 H), 9.14 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38-7.51 (m, 4 H), 7.16-7.36 (m, 7 H), 6.96-7.06 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.37 (d, 2 H), 3.70 (s, 3 H); ES-MS *m/z* 399.1 (MH⁺), HPLC RT (분) 3.72.


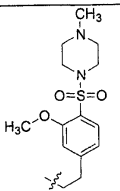
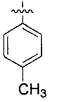
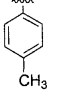
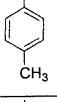
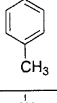
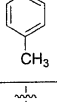
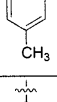
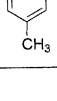

표 12a, 12b, 13a 및 13b에 나타나는 다음의 화합물들은 상기 실시예 308에서 기술된 방법을 사용하여 제조하였다.

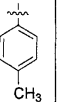

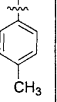

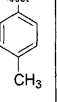

표 12a에서, R⁴ 기의 자리는 아래에 나타난 대로 정의된다.

표 12a.



실시 예	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
309	H	Ph	5-OMe	Et	Et	3.24	365.1	c
310	H	Ph	5-SMe	Me	H	2.82	339.1	c
311	H	Ph	5-SMe	Et	H	3.02	353.1	c

실시 예	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
312	H	Ph	5-SMe	<i>i</i> -Pr	H	3.19	367.1	c
313	H	Ph	5-SMe	Et	Et	3.00	381.1	c
314	H	Ph	5-SMe			3.54	393.1	c
315	H	Ph	5-SMe		H	2.89	621.2	c
316	Me		-	<i>i</i> -Pr	H	3.01	349.3	c
317	Me		-	Ph	H	3.32	383.2	c
318	Me		5-OMe	Me	H	2.64	351.1	c
319	Me		5-OMe	Et	H	2.80	365.1	c
320	Me		5-OMe	<i>i</i> -Pr	H	2.95	379.1	c
321	Me		5-OMe	Ph	H	3.26	413.1	c
322	Me		-		H	3.31	397.1	c

실시 예	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺	주의*
323	Me		-		H	3.38	401.2	c
324	Me		-		H	2.68	384.1	c
325	Me		-		H	2.78	384.1	c

* 주의 : 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸의 출처 : c = 상용

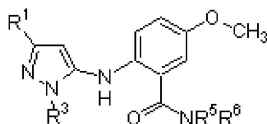
표 12b.

실시예 번호	IUPAC 명
309	<i>N,N</i> -디에틸-5-메톡시-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드
310	<i>N</i> -메틸-5-(메틸티오)-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드
311	<i>N</i> -에틸-5-(메틸티오)-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드
312	<i>N</i> -이소프로필-5-(메틸티오)-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드
313	<i>N,N</i> -디에틸-5-(메틸티오)-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드
314	<i>N</i> -[4-(메틸티오)-2-(피페리딘-1-일카르보닐)페닐]-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-아민
315	<i>N</i> -(2-{3-메톡시-4-[(4-메틸피페라진-1-일)술포닐]페닐}에틸)-5-(메틸티오)-2-[(1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드
316	<i>N</i> -이소프로필-2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
317	2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]- <i>N</i> -페닐벤즈아미드
318	5-메톡시- <i>N</i> -메틸-2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
319	<i>N</i> -에틸-5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
320	<i>N</i> -이소프로필-5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드

실시예 번호	IUPAC 명
321	5-메톡시-2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]- <i>N</i> -페닐벤즈아미드
322	2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]- <i>N</i> -(2-메틸페닐)벤즈아미드
323	<i>N</i> -(2-플루오로페닐)-2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]벤즈아미드
324	2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]- <i>N</i> -피리딘-4-일벤즈아미드
325	2-[[3-메틸-1-(4-메틸페닐)-1 <i>H</i> -피라졸-5-일]아미노]- <i>N</i> -피리딘-3-일벤즈아미드

다음의 실시예들은 부크왈드-유형 커플링, 가수분해 및 후속되는 아미드 형성으로 이루어진 순서로부터 유도되는 이차 및 삼차 아미드를 나타낸다.

표 13a.



실시예	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺
326	Me	Ph	<i>i</i> -Pr	H	2.80	365.1
327	Ph	Ph	(CH ₂) ₂ OH	H	3.56	429.2

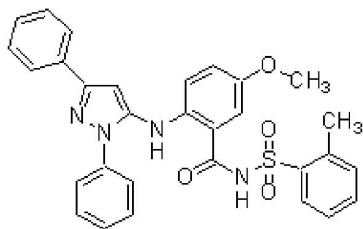
표 13b.

실시예 번호	IUPAC 명
326	<i>N</i> -이소프로필-5-메톡시-2-[(3-메틸-1-페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드
327	2-[(1,3-디페닐-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)아미노]- <i>N</i> -(2-히드록시에틸)-5-메톡시벤즈아미드

다음의 실시예들은 카르복실산 전구체와 술폰아미드의 커플링으로부터 유도되는 N-아실술폰아미드를 나타낸다.

실시예 328

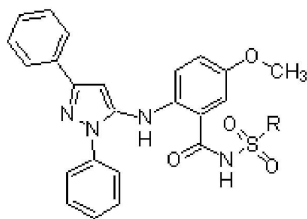
2-[(1,3-디페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시-*N*-[(2-메틸페닐)술폰닐] 벤즈아미드의 제조



2-[(1,3-디페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산(실시예 29)(100mg, 0.26mmol)의 디클로로메탄(3mL)용액에 *o*-톨루엔술폰아미드(53.3mg, 0.31mmol), EDCI(99.47mg, 0.52mmol), DMAP(63.40mg, 0.52mmol) 및 트리에틸아민(0.127mL, 0.91mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 디클로로메탄(10mL) 및 물(20mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 소금물로 씻은 뒤 건조(Na₂SO₄), 여과 및 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 90% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 생성물(13.9mg, 10.0%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.56 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) 6.67 (s, 1H), 7.03 (dd, 2H), 7.26-7.60 (m, 14H), 7.84 (dd, 2H), 7.94 (d, 1H). ES-MS *m/z* 539.1 (MH⁺); HPLC RT (분) 3.71.

다음의 화합물들은 실시예 328과 같은 방법을 사용하여 합성하였다.

표 14a.



실시예	R	LC-MS RT (분)	LC-MS [M+H] ⁺
329		3.70	543.2
330		3.61	543.2

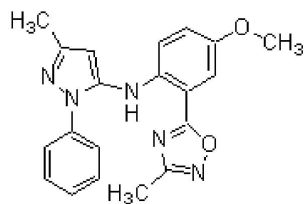
표 14b.

실시예 번호	IUPAC 명
329	2-[(1,3-디페닐-1H-피라졸-5-일)아미노]-N-[(3-플루오로페닐)술포닐]-5-메톡시벤즈아미드
330	2-[(1,3-디페닐-1H-피라졸-5-일)아미노]-N-[(2-플루오로페닐)술포닐]-5-메톡시벤즈아미드

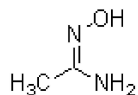
다음의 실시예들은 카르복실산 기의 옥사디아졸 잔기로의 변형으로부터 유도된 옥사디아졸을 나타낸다.

실시예 331

N-[4-메톡시-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐]-3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-5-아민의 제조



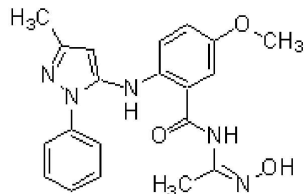
단계 1 : N-히드록시-아세트아미딘의 제조



히드록실아민(2.21g, 67mmol) 수용액 (5mL)에 아세트니트릴(3.5mL, 2.75g, 67mmol)을 첨가하였다. 투명한 용액이 생성될 때까지 에탄올을 적가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 소듐 에톡사이드(21.7g의 21% 에탄올 용액, 67mmol)을 첨가하였다. 첨가 완결 후, 반응 혼합물을 35℃로 온도를 올리고 그 온도에서 3일간 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 고체 잔류물(NaCl)을 여과하여 제거하고 아세트니트릴로 씻었다. 여과액과 세정액을 모아서 진공으로 용매를 일부분 증발시키고, pH가 ~1.0이 될 때까지 진한 HCl을 첨가하였다. 그 뒤 노란색 잔류물이 나타날 때까지 용매를 증발시켰다. 이 잔류물을 뜨거운 EtOH에 녹이고 디에틸 에테르를 첨가하여 재침전시켰다. 바늘 모양의 결정이 용액으로부터 나타

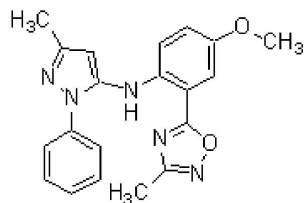
나며, 이를 여과해 내었다. 여과액을 모아 냉동실에서 며칠 동안 두어 두번째 결정을 수득하였다. 생성물을 무색 결정 형태로 얻었다(1.12g, 15%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (s, 3H), 8.45 (br, s, 1H), 10.64-10.90 (br, 1H), 12.2-12.5 (br, 1H).

단계 2 : *N*-[(1*Z*)-*N*-히드록시에탄이미도일]-5-메톡시-2-[(3-메틸-1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드의 제조



2-[(3-메틸-1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]벤조산(400mg, 1.04mmol)(실시에 108 및 109와 유사하게, 부크왈드-유형 커플링 및 가수분해의 순서로 제조), HOAT(186mg, 1.39mmol) 및 EDCI(263mg, 1.39mmol)의 DMF(7mL) 용액에 -20℃에서 트리에틸아민(0.45mL, 3.25mmol)을 첨가하였다. 이 온도에서 15분간 교반한 뒤, *N*-히드록시-아세트아미딘(305mg, 2.78mmol)을 첨가하고 온도를 천천히 상온으로 올렸다. 16시간 동안 교반을 계속한 뒤, 용매를 진공에서 증발시키고 잔류물을 물과 EtOAc로 분별하였다. 층을 분리하고, 수용액 층을 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 5% 시트르산과 포화 Na_2CO_3 수용액 및 소금물의 순서로 씻어 내고, 건조(MgSO_4), 여과 및 농축하여 147mg의 조 고체를 얻었다. 이 고체를 더 이상의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ES-MS m/z 380.1 (MH^+); HPLC RT (분) 2.53.

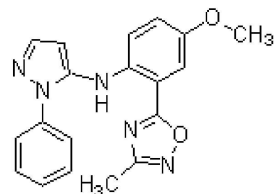
단계 3 : *N*-[4-메톡시-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페닐]-3-메틸-1-페닐-1*H*-피라졸-5-아민의 제조



조 *N*-[(1*Z*)-*N*-히드록시에탄이미도일]-2-[(3-메틸-1-페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]벤즈아미드(257mg, 0.41mmol)의 THF(3mL) 용액에 (메톡시카르보닐술폰과모일)트리에틸암모늄 히드록시드(버게스 시약)(145mg, 0.61mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 아르곤으로 치환하고 아르곤 하에서 3시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 작은 실리카 겔 플러그를 통과시켜 여과하고, 플러그를 EtOAc로 용리하였다. 여과액을 감압하에서 농축하고, EtOAc/헥산(1:2, v/v)을 사용하여, 잔류물을 실리카 겔을 입힌 분취용 TLC로 정제하여 표제 생성물(5.5mg, 총 4%)을 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 2H), 9.46 (br, s, 1H). ES-MS m/z 362.2 (MH^+); HPLC RT (분) 3.28.

실시예 332

N-[4-메톡시-2-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-1-페닐-1*H*-피라졸-5-아민의 제조

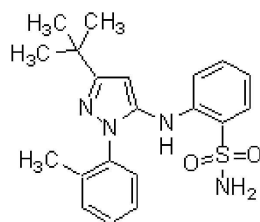


실시에 331에 기술된 방법을 사용하여, 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. ES-MS m/z 348.3 (MH^+); HPLC RT (분) 3.25.

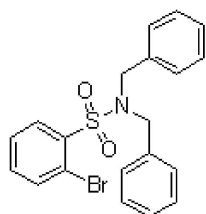
다음의 실시예들은 적당한 디벤질술폰아미드 전구체를 5-아미도피라졸과 커플링하고 두 벤질 기들을 탈보호 반응하여 만들어지는 술폰아미드를 나타낸다.

실시예 333

2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일] 아미노)벤젠술폰아미드의 제조

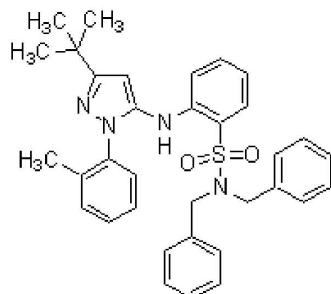


단계 1 : *N,N*-디벤질-2-브로모벤젠술폰아미드의 제조



2-브로모벤젠술폰닐 클로리드(1.0g, 3.91mmol) 및 트리에틸아민(455mg, 0.63mL, 4.5mmol)을 THF(15mL)에 녹이고, 혼합물을 10℃로 냉각하였다. 그 뒤 디벤질아민(849mg, 0.83mL, 4.3mmol)을 적가하였다. 냉각 중탕을 제거하고, 반응 혼합물을 10시간 동안 상온에서 교반한 뒤 60℃에서 6시간 더 교반하였다. 상온으로 식힌 뒤, 용매를 감압하에서 제거하고 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 1N HCl, 물, 반포화 Na_2CO_3 수용액, 물 및 소금물 순서로 씻었다. Na_2SO_4 로 건조 및 여과하고, 용매를 감압하에서 제거하여 회백색 결정(1.44g, 88%) 형태의 표제 화합물을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.42 (s, 4H), 7.08 (m, 4H), 7.27 (m, 6H), 7.41 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.19 (d, 1H).

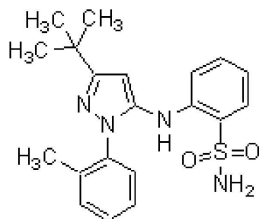
단계 2 : *N,N*-디벤질-2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤젠술폰아미드의 제조



N,N-디벤질-2-브로모벤젠술폰아미드(단계 1로부터, 333mg, 0.80mmol), 3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-아민(중간체 C), 탄산세슘(365mg, 1.12mmol), Pd_2dba_3 (41.4mg, 0.04mmol) 및 BINAP(49.8mg, 0.08mmol)을 질소 하에서 톨루엔(7mL)에 녹이고, 플라스크를 110℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식히고, 고체 잔류물을 여과하여 제거하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, EtOAc/헥산(1:12, v/v)을 이용하여 잔류물을 실리카 겔 플레

쉬 크로마토그래피로 정제하여 점성 오일 형태의 표제 화합물(348mg, 77%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.88 (m, 4 H), 7.07 (m, 1H), 7.10-7.27 (m, 10H), 7.38 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (d, 1H). ES-MS m/z 565.4 (MH^+) HPLC RT (분) 4.37.

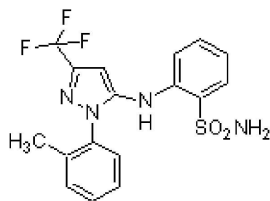
단계 3. 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤젠술폰아미드의 제조



N,N-디벤질-2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤젠-술폰아미드(단계 2로부터, 240mg, 0.42mmol)를 진한 H_2SO_4 (3ml)에 첨가하고, 혼합물을 20분간 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 얼음에 붓고, 진한 NaOH를 pH ~7.5에 도달할 때까지 첨가하였다. 수용액층을 EtOAc로 2차례 추출하고, 모아진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 감압하에서 농축하였다. EtOAc/헥산(1:3, v/v)을 사용한 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 흰색 고체(104mg, 64%) 형태의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.39 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 4.50 (br, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.73 (d, 1H). ES-MS m/z 385.2 (MH^+); HPLC RT (분) 3.11.

실시예 334

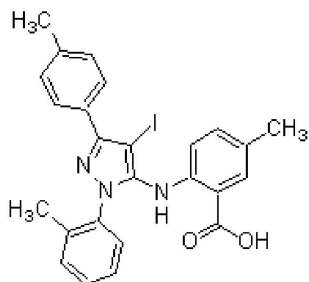
2-([1-(2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤젠술폰아미드의 제조



실시예 333에 기술된 방법을 사용하여, 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. ES-MS m/z 397.1 (MH^+); HPLC RT (분) 3.18.

실시예 335

2-([4-요오도-1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산의 제조

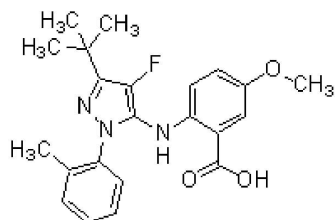


5-메틸-2-[1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노벤조산 (실시예 65), (49.5mg, 0.13mmol)의 AcOH/DCM(1:1, v/v)(2mL) 용액에 NIS(28mg, 0.13mmol)의 DCM(1mL) 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 물(1ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 물층을 DCM(2ml)으로 추출하고, 모아진 유기층을 아황산 나트륨

및 소금물로 씻고 감압하에서 농축하였다. 조 생성물을 30 내지 95%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC로 정제하여 9.1mg(14%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_2Cl_2) δ 8.88 (s, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.18-7.32 (m, 7 H), 6.58 (d, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H). ES-MS m/z 524.1 (MH^+); HPLC RT (분) 4.35.

실시예 336

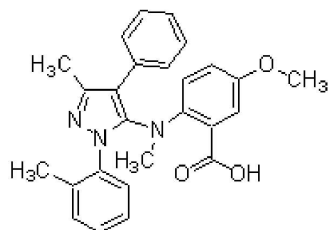
2-([3-*tert*-부틸-4-플루오로-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산의 제조



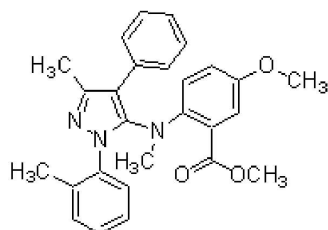
2-[3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노-5-메톡시벤조산(실시예 4)(49 mg, 0.13 mmol)의 CH_3CN (1mL) 용액에 [(1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트)](셀렉트플루오르(SELECTFLUOR), 등록상표)(46 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 10% 내지 90%의 아세토니트릴 수용액의 구배 용리를 이용한 HPLC로 정제하여 4mg(8%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.62 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.16-7.35 (m, 4 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.76 (dd, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H). ES-MS m/z 398.2 (MH^+); HPLC RT (분) 4.06.

실시예 337

메틸 5-메톡시-2-([3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-페닐-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤조에이트의 제조



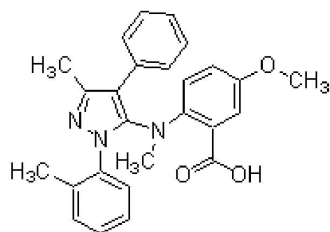
단계 1 : 메틸 5-메톡시-2-([3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-페닐-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤조에이트의 제조



NaH (60% 광유 분산액; 0.28g, 7 mmol)의 DMF(10mL) 현탁액에 메틸 5-메톡시-2-([3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-페닐-1*H*-피라졸-5-일]아미노)벤조에이트(1.495g, 3.5mmol)의 DMF(15 mL) 용액을 상온에서 적가하였다. 혼합물을 상온에서 0.5시간 동안 교반하고 나서, 요오도메탄(0.88ml, 14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(100ml)을 조심스럽게 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(25ml \times 3)로 추출하였다. 모아진 유기층을 중탄산나트륨(50ml) 포화 용액으로 씻고, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토

그래피(EtOAc/헥산 1:12)로 정제하여 표제 화합물(1.18g, 68%)을 옅은 노란색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6) δ 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 6.87 – 6.92 (m, 2H), 6.94 – 6.98 (m, 1H), 7.03 – 7.09 (m, 1H), 7.15 – 7.27 (m, 4H), 7.30 – 7.36 (m, 2H), 7.39 – 7.43 (m, 2H). ES-MS m/z 442.3 (MH^+); HPLC RT (분) 3.96.

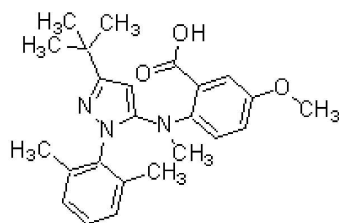
단계 2 : 5-메톡시-2-{메틸[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-페닐-1*H*-피라졸-5-일]아미노}벤조산의 제조



단계 1의 화합물(60mg, 0.129mmol)과 THF(4mL), 물(4mL) 및 MeOH(2mL)의 혼합물에 LiOH(32mg, 1.32mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 격렬하게 교반하고, 감압하에서 농축한 뒤 물(10ml)로 희석하였다. 그 뒤 용액을 1N HCl를 사용하여 pH ~1로 산성화하고, CH_2Cl_2 (3×20ml)로 추출하였다. 모아진 유기층을 건조(Na_2SO_4), 여과 및 감압하에서 농축하였다. 그 뒤 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(32mg, 58%)을 흰색 고체 형태로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6) δ 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.87 – 6.90 (m, 2H), 6.92 – 6.98 (m, 1H), 7.03 – 7.11 (m, 1H), 7.16 – 7.27 (m, 4H), 7.30 – 7.36 (m, 2H), 7.40 – 7.45 (m, 2H); ES-MS m/z 428.3 (MH^+); HPLC RT (분) 3.54.

실시예 338

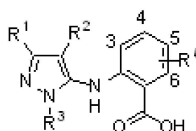
2-[[3-*tert*-부틸-1-(2,6-디메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일](메틸)아미노]-5-메톡시벤조산의 제조



이 화합물은 실시예 337에 기술된 절차를 이용하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.40 (s, 9H), 1.95 (s, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.81 (dd, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.26 (d, 1H). ES-MS m/z 408.3 (MH^+); HPLC RT (분) 2.65.

실시예 108 및 109에 기술된 절차를 이용하여, 다음의 화합물들을 만들 수 있다. 커플링 반응에 사용되는 아미노피라졸은 상업적으로 이용 가능한 카르복실산 메틸 또는 에틸 에스테르를 출발 물질로 하여 중간체 B에서 기술된 방법대로 만들 수 있다.

표 15.



실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC 명
339		H		5-OMe	2-({1-(2,6-디메틸페닐)-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1H-피라졸-5-일}아미노)-5-메톡시벤조산
340		H		5-OMe	5-메톡시-2-({1-(2-메틸페닐)-3-[(트리메틸실릴)메틸]-1H-피라졸-5-일}아미노)벤조산
341		H		5-OMe	2-({3-벤질-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일}아미노)-5-메톡시벤조산

실시 예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IUPAC 명
342		H		5-OMe	2-({3-(4-플루오로벤질)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일}아미노)-5-메톡시벤조산
343		H		5-OMe	2-({3-[(2E)-부트-2-엔-1-일]-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일}아미노)-5-메톡시벤조산
344		H		5-OMe	5-메톡시-2-({1-(2-메틸페닐)-3-[(1E)-프로프-1-엔-1-일]-1H-피라졸-5-일}아미노)벤조산
345		H		5-OMe	5-메톡시-2-({1-(2-메틸페닐)-3-프로프-1-인-1-일-1H-피라졸-5-일}아미노)벤조산

본원 발명의 화합물들은 유형 1 및 유형 2의 당뇨병(비-인슐린 의존성 당뇨병) 둘 다를 포함한 당뇨병의 치료에 적용될 수 있다. 이러한 치료는 당뇨병 및 당뇨병 합병증의 발병을 지연시킬 수도 있다. 이 화합물들은 내당능장애를 가진 대상이 유형 2의 당뇨병으로 발전하는 것을 예방하는 데 사용될 수도 있다. 본 발명의 방법에서 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 다른 질병 및 증상들은 : 청소년의 성인 발증형 당뇨병(MODY, Maturity-Onset Diabetes of the Young)(문헌 [Herman, et al., Diabetes 43:40, 1994]), 성인의 잠재적 자가면역성 당뇨병(LADA, Latent Autoimmune Diabetes Adult)(문헌 [Zimmet, et al., Diabetes Med. 11:299, 1994]), 내당능장애(IGT, Impaired Glucose Tolerance)(문헌 [Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1):S5, 1999]), 공복혈당장애(IFG, Impaired Fasting Glucose)(문헌 [Charles, et al., Diabetes 40:796, 1991]), 임신성 당뇨병(문헌 [Metzger, Diabetes, 40:197, 1991]) 및 대사 증후군 X를 포함한다.

본원 발명의 화합물들은 또한 비만 등의 질환과, 동맥 경화증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 낮은 HDL 수준, 고혈압, 심혈관계 질환(동맥경화, 관상동맥 심장질환, 관상동맥 질환 및 고혈압을 포함하는), 뇌혈관계 질환 및 말초 혈관 질환의 치료에도 유효할 수 있다.

본원 발명의 화합물들은 예를 들면, 지질 축적 세포의 생산을 위한 세포 분화, 인슐린 민감도 및 혈당 수준의 조절(예를 들면, 비정상적 췌장 베타세포 기능, 인슐린 분비 종양 및/또는 인슐린에 대한 자가항체, 인슐린 수용체에 대한 자가항체, 또는 베타세포를 자극하는 자가항체에 기인한 자가면역 저혈당증에 관련된), 동맥경화관의 형성을 유발하는 매크로파지 분화, 염증 반응, 발암, 증식증, 지방세포 유전자 발현, 지방세포 분화, 췌장 베타세포량의 감소, 인슐린 분비, 인슐린에 대한 조직 민감성, 지방육종 세포 성장, 다낭포성 난소증, 만성 무배란증, 안드로겐과다혈증, 프로게스테론 생성, 스테로이드

호르몬 합성, 세포내 산화환원 전위 및 산소성 스트레스, 산화질소 합성효소(NOS, nitric oxide synthase) 생성, 증가된 감마 글루타밀 트랜스펩티다제, 카탈라제, 플라즈마 트리글리세리드, HDL 및 LDL 콜레스테롤 수준 등과 관련된 생리학적 질환을 치료하는 데 유용할 수도 있다.

본 발명의 화합물은 또한 당뇨병의 이차 원인(문헌[Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1):S5, 1999])을 치료하기 위해 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 이러한 이차 원인들은 글루코코르티코이드 과잉, 성장 호르몬 과잉, 갈색 세포종 및 약물-유발성 당뇨병을 포함한다. 당뇨병을 유도할 수 있는 약물들은 피리미닐, 니코틴산, 글루코코르티코이드, 페닐토인, 갑상선 호르몬, β -아드레날린성 제제, α -인터페론 및 HIV 감염의 치료에 사용되는 약물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원 발명의 화합물들은 단독으로 또는 추가적인 요법들 및/또는 당뇨병과 관련 질환들의 치료에 관해 당업자에게 알려진 화합물들과 조합하여 사용될 수도 있다. 다른 방법으로, 본원에 기술된 방법들과 화합물들은 부분적으로나 전체적으로 병용 요법으로 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 또한, PPAR 작용제, 술폰일우레아 약물, 비-술폰일우레아 분비촉진제, α -글루코시다제 억제제, 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 간의 당생성 감소 화합물, 인슐린 및 항-비만 약물을 포함하는, 당뇨병의 치료를 위한 알려진 다른 요법들과 조합하여 투여될 수도 있다. 이러한 요법들은 본 발명의 화합물들의 투여 이전, 투여와 함께 또는 투여 이후에 실시될 수 있다. 인슐린은 인슐린의 장시간형 및 단시간형 모두의 제형 및 제제를 포함할 수 있다. PPAR 작용제는 임의의 PPAR 서브유닛들 또는 이들의 조합의 작용제들을 포함할 수 있다. 예를 들면, PPAR 작용제는 PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- δ , 또는 PPAR 서브유닛의 둘 또는 셋의 임의의 조합의 작용제를 포함할 수 있다. PPAR 작용제는 예를 들면, 로시글리타존 및 피오글리타존을 포함한다. 술폰일우레아 약물은 예를 들면 글리부리드, 글리메피리드, 클로르프로파미드 및 글리피지드를 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 투여되었을 때 당뇨병의 치료에 유용할 수 있는 α -글루코시다제 억제제는 아카르보스, 미글리톨 및 보글리보스를 포함한다. 당뇨병 치료에 유용할 수 있는 인슐린 증감제는 티아졸리딘 디온 및 비-티아졸리딘 디온을 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 투여되었을 때 당뇨병의 치료에 유용할 수 있는 간의 당생성 감소 화합물은 글루코파지 및 글루코파지 XR 등의 메트포르민을 포함한다. 본 발명의 화합물과 투여되었을 때 당뇨병의 치료에 유용할 수 있는 인슐린 분비촉진제는 술폰일우레아 및 비-술폰일우레아 약물 : GLP-1, GIP, 세크레틴, 나테글리니드, 메글리티니드, 레파글리니드, 글리벤클라미드, 글리메피리드, 클로르프로파미드, 글리피지드를 포함한다. GLP-1은 예를 들어, 지방산 유도체인 GLP-1 및 엑센딘 등, 천연 GLP-1보다 더 긴 반감기를 갖는 GLP-1 유도체를 포함한다. 본 발명의 하나의 실시태양에 있어, 본 발명의 화합물들은 인슐린 분비촉진제에 대한 췌장 베타세포의 민감도를 높이기 위해 인슐린 분비촉진제와 조합하여 사용된다.

본 발명의 화합물들은 또한, 항-비만 약물과 조합하여 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 항-비만 약물은 β -3 작용제, CB-1 길항제, 예를 들면 시부트라민(메리디아) 등의 식욕 감퇴제, 및 예를 들면 오를리스탯(제니칼) 등의 리파제 억제제를 포함한다.

본 발명의 화합물들은 또한, 당뇨병 환자들의 지질 질환을 치료하는 데 일반적으로 사용되는 약물과 조합하여 본 발명의 방법에 이용될 수 있다. 이러한 약물들은 HMG-CoA 환원 효소 억제제, 니코틴산, 담즙산 교환수지 및 피브린산 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들면 β -차단제 및 ACE 억제제 등의 항-고혈압 약물과 조합하여 사용될 수도 있다.

이러한 공동치료요법은 둘 이상의 약물의 임의의 조합으로 투여될 수 있다(예를 들면, 본 발명의 화합물을 인슐린 증감제 및 항-비만 약물과 조합). 이러한 공동치료요법은 위에서 언급한 것처럼, 제약 조성물의 형태로 투여될 수도 있다.

본원에서 사용된 것처럼, 다양한 용어들이 아래에 정의된다.

본원 발명 또는 바람직한 그의 실시태양의 구성 요소를 도입할 때, 관사 "a", "an", "the" 및 "상기"는 하나 이상의 구성 요소가 있다는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "포함하는(comprising)", "비롯하는(including)" 및 "가지는(having)"은 포괄적이며, 수록된 구성 요소와 다른 추가적인 구성 요소가 있을 수 있음을 의미하도록 의도된다.

본원에 사용되는 용어 "대상"은 포유동물(예를 들면, 사람 및 동물)을 포함한다.

용어 "치료"는 임의의 과정, 작용, 적용, 요법 등을 포함하며, 이때 인간을 포함하는 대상은 환자의 증상을 직접 또는 간접적으로 향상시키거나 환자의 증상 또는 질환의 진행을 늦출 목적으로 의료적인 도움을 제공받는다.

용어 "병용요법" 또는 "공동치료요법"은 당뇨병 증상 및/또는 질환의 치료를 위해 둘 이상의 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 이러한 투여는 둘 이상의 치료제를 활성 성분의 일정한 비율을 갖는 하나의 캡슐, 또는 각 억제제에 대한 여러 개의 분리된 캡슐 등의 실질적으로 동시의 형태로서 함께 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 각 형태의 치료제를 순서대로 사용하는 것을 포함한다.

어구 "치료학적으로 효과적인"은 주어진 치료학적 처치와 연관된 부작용을 피하거나 최소화하면서, 당뇨병 증상 또는 질환의 심각도를 개선하려는 목적을 달성하기 위해 투여되는 각 제제의 양을 의미한다.

용어 "제약학적으로 허용 가능한"은 대상 품목이 제약학적 제품의 사용에 적절하다는 뜻이다.

포유 동물에 있어 위에 명시된 증상의 치료의 효율성을 결정하는 데 사용되는 잘 알려진 분석법에 근거하여, 또한 이러한 결과들을 이러한 증상을 치료하는 데 사용되는 알려진 의약품의 결과와 비교하여, 본 발명의 화합물의 효과적인 투여량이 각각의 희망 징후의 치료에 손쉽게 결정될 수 있다. 이러한 증상들 중 하나의 치료에 투여되는 활성 성분(예를 들면 화합물들)의 양은 특별한 화합물과 사용되는 투여 단위, 투여 방법, 치료 기간, 치료받는 환자의 나이 및 성별 및 치료받는 증상의 성질 및 정도 등의 고려 사항에 따라 매우 다양할 수 있다.

투여되는 활성 성분의 전체 양은 1일당 일반적으로 약 0.0001mg/kg 내지 약 200mg/kg, 바람직하게는 약 0.01mg/kg 내지 약 200mg/kg 체중이다. 단위 투여량은 약 0.05mg 내지 약 1500mg의 활성 성분을 포함할 수 있으며, 하루에 한 번 이상의 횟수로 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구적 주사, 그리고 주입액 기법에 사용하는 일일 투여량은 약 0.01 내지 약 200mg/kg일 수 있다. 일일 직장 투여량은 전체 체중의 0.01 내지 200mg/kg일 수 있다. 경피성 농도는 일일 투여량을 0.01 내지 200mg/kg로 유지할 것을 필요로 할 수 있다.

물론, 각 환자로의 특정 초기 및 지속 투여량은 주치의인 진단자의 결정에 따른 증상의 성질 및 심각도, 사용되는 특정 화합물의 활성, 환자의 나이, 환자의 규정식, 투여 시간, 투여 경로, 약물의 배설 비율, 약물 조합 등에 따라 변할 것이다. 본원 발명의 화합물의 바람직한 투여 방법 및 투여 횟수는 통상적인 치료 시험들을 이용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 목적하는 약리효과를 달성하도록 이를 필요로 하는 환자에게 적절히 제형화된 제약 조성물로 투여되어 사용될 수 있다. 본 발명의 목적이 되는 환자는 특별한 증상 또는 질병을 치료할 필요가 있는, 인간을 포함한 포유동물이다. 그러므로, 본원 발명은 제약학적으로 허용가능한 담체와 본원 발명의 화합물의 치료학적 효과량으로 구성된 제약 조성물을 포함한다. 제약학적으로 허용가능한 담체는, 담체에 기인하는 임의의 부작용들이 활성 성분의 이로온 효과를 오염시키지 않을 정도로, 활성 성분의 효과적인 활성과 일치하는 농도에서 비교적 환자에게 무독성이며 해가 없는 임의의 담체이다. 화합물의 치료학적 효과량은 치료받고 있는 특별한 증상에 대해 결과를 만들어 내거나 영향을 줄 수 있는 양이다. 본원 발명에 기술된 화합물들은 예를 들면, 즉각적이며 정기적인 방출 제제를 포함하는 임의의 효과적인 통상적 투여 단위 형태를 사용하여, 제약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 경구, 비경구, 국소적 등으로 투여될 수 있다.

경구 투여의 경우, 화합물은 캡슐, 알약, 정제, 트로키제, 로젠지(lozenge), 용해제, 분말제, 용액, 현탁액 또는 유액 등의 고체 또는 액체 제제로 제형화될 수 있으며, 제약 조성물의 제조에 관해 당업계에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 고체 단위 투여 형태는 예를 들면 계면활성제, 윤활제 및 락토스, 수크로스, 인산칼슘, 옥수수 전분 등의 불활성 충전제를 포함하는 보통의 경질 또는 연질의 껍질의 젤라틴 형태일 수 있는 캡슐이 될 수 있다.

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물들은 종래의 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분 등의 통상의 정제 기체들을 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴 등의 결합제; 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분 및 구아 검 등의 투여 후 정제의 붕괴 및 용해를 보조하는 목적을 갖는 붕해제; 정제의 과립화의 유동성을 개선하고 정제 물질의 정제 형상 및 타인기 표면에의 응착을 방지하는 목적의 윤활제, 예를 들면 활석, 스테아린산 또는 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트; 염료; 착색제; 및 정제의 심미적 질을 향상시키고 정제를 환자에게 더 적합하도록 하려는 목적의 향미제와 조합하여 정제화될 수 있다. 경구 액체 투여 형태로 사용하기에 적당한 부형제는, 제약학적으로 허용가능한 계면활성제, 현탁제 또는 유액화제를 첨가하거나 이들의 첨가 없이, 물 및 예를 들면 에탄올, 벤질 알콜 및 폴리에틸렌 알콜 등의 알콜 같은 희석제를 포함한다. 다양한 다른 물질들이 코팅으로서 또는 투여 단위의 물리적인 형태를 다른 형태로 개질하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들면 정제, 알약 또는 캡슐은 셀락, 설탕 또는 둘 다를 이용하여 코팅될 수 있다.

분산 가능한 분말과 과립은 수성 현탁액의 제조에 적당하다. 이들은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로서의 활성 성분을 제공한다. 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 위에서 언급한 것들에 의해 예시된다. 예를 들면 위에서 언급한 감미제, 향미제 또는 착색제 등의 부가적인 부형제 역시 존재할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 수중유 에멀전 형태일 수도 있다. 오일 상은 액체 파라핀 등의 식물성 오일 또는 식물성 오일들의 혼합물일 수 있다. 적당한 유액화제는 (1) 아라비아 검 및 트라가칸스 검 등의 천연 검류, (2) 콩 및 레시틴 등의 천연 포스파티드, (3) 지방산 및, 소르비탄 모노올레에이트와 같은 헥시톨 무수물로부터 유도되는 에스테르 또는 부분 에스테르, (4) 상기 부분 에스테르와, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 같은 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물일 수 있다. 유액은 감미제 및 향미제 역시 포함할 수 있다.

유성 현탁액은 활성 성분을 예를 들면 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 등의 식물성 오일이나, 액체 파라핀 등의 미네랄 오일에 현탁하여 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 예를 들면, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜 등의 농후제를 포함할 수 있다. 현탁액은 또한 예를 들면 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트 등의 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 예를 들면 수크로스 또는 사카린 등의 하나 이상의 감미제를 포함할 수도 있다.

시럽 및 엘릭시르(elixir)는 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스 등의 감미제와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 점화제, 보존제, 향미제 및 착색제를 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한, 비누 또는 세제 등의 제약학적으로 허용가능한 계면 활성제, 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카르복시메틸셀룰로스 등의 현탁제, 또는 유액화제 및 다른 제약 보조제를 첨가하거나 첨가하지 않은, 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련된 설탕 용액 등의 멸균된 액체나 액체 혼합물, 에탄올, 이소프로판올 또는 헥사데실 알콜 등의 알콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 등의 글리콜, 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올 등의 글리세롤 케탈, 폴리(에틸렌글리콜) 400 등의 에테르, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 지방산 글리세리드, 또는 아세틸화된 지방산 글리세리드일 수 있는, 제약 담체와 함께 생리학적으로 허용 가능한 희석제 내의, 화합물의 주사 가능한 투여형태로서 비경구적으로, 즉 피하적으로, 정맥 내로, 근육 내로, 또는 복막 사이로 투여될 수 있다.

본 발명의 비경구용 제형에 사용될 수 있는 오일의 실례는 예를 들면 땅콩 오일, 콩 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 바셀린 및 미네랄 오일 등 석유성, 동물성, 식물성 또는 합성 오일들이다. 적당한 지방산은 올레인산, 스테아린산 및 이소스테아린산을 포함한다. 적당한 지방산 에스테르는 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트를 포함한다. 적당한 비누는 지방산 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민 염을 포함하며, 적당한 세제는 양이온성 세제, 예를 들면, 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들면 알킬, 아릴 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 술포에이트, 및 술포숙시네이트; 비이온성 세제, 예를 들면 지방 아민 옥사이드, 지방산 알카놀아미드 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 공중합체; 및 양성 세제, 예를 들면 알킬-베타-아미노프로피오네이트와 2-알킬이미다졸린 사차 암모늄 염 및 이들의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 비경구적 조성물은 일반적으로 용액 내에 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 활성 성분을 포함할 수 있다. 보존제와 완충제 역시 사용하면 이로울 수 있다. 주사 지점의 자극을 최소화하거나 없애기 위해서, 이러한 조성물들은 약 12 내지 약 17의 친수성-친유성 균형(HLB, hydrophile-lipophile balance)을 갖는 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 이러한 제형에서의 계면활성제의 양은 중량 기준 약 5% 내지 약 15% 범위이다. 계면활성제는 상기의 HLB를 가지는 단일 성분이거나, 바람직한 HLB를 가지는 둘 이상의 성분의 혼합물일 수 있다.

비경구용 제형에 사용되는 계면활성제의 실례는 예를 들면 소르비탄 모노올레에이트 등의 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르와, 프로필렌 옥사이드와 프로필렌 글리콜과의 축합 반응으로 형성되는, 소수성 기체를 수반하는 에틸렌 옥사이드의 고분자량 부가물 종류이다.

제약 조성물은 멸균된 주사 가능한 수성 현탁액 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제, 예를 들면 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸스 검 및 아라비아 검; 분산제 또는 습윤제, 예를 들면 레시틴과 같은 천연 포스파티드, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들면 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도되는 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트를 사용하여 알려진 방법에 따라 제형화될 수 있다.

멸균된 주사용 제제는 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 내의 멸균된 주사용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 희석제 및 용매들은 예를 들면, 물, 링거 용액(Ringer's solution) 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 이에 더하여, 멸균 불휘발성유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매체로 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 완화성 불휘발성유가 사용될 수도 있다. 또한, 올레인산 등의 지방산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수도 있다. 이러한 조성물들은 약물(예를 들면 화합물)을 일반적인 온도에서는 고체이나 직장 내의 온도에서는 액체이어서 직장 내에서 약물을 배출하기 위해 녹는 적당한 비-자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질에는, 예를 들면, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

본원 발명의 방법에서 사용되는 또 다른 제형은 경피성 전달 기구("패치")를 사용한다. 이러한 경피성 패치는 본원 발명의 화합물의 조절된 양으로의 연속적 또는 불연속적 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 제약 제제의 전달을 위한 경피성 패치의 구성 및 용도는 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들면, 본원에 참조 문헌으로 포함된 미국 특허 제 5,023,252호를 참조). 이러한 패치들은 제약 제제의 연속적인, 박동성의, 또는 필요에 의한 전달을 위해 구성될 수 있다.

제약 조성물을 환자에게 기계적 전달 기구를 통해 도입하는 것이 바람직하거나 필요할 수도 있다. 제약 제제의 전달을 위한 기계적 전달 기구의 구성 및 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 약물을 직접 뇌에 투여하는 등의 직접적인 기술들은 보통 약물 전달 도관을 환자의 뇌실 시스템에 넣어 혈액-뇌 장벽에 우회로를 내는 것을 수반한다. 체내의 특정 해부학적 위치에의 제제의 전달에 사용되는 이러한 이식 가능한 전달 시스템은 본원에 참조문헌으로 포함된 미국 특허 제 5,011,472호에 기술되어 있다.

본 발명의 조성물은 또한 다른 통상적인 제약학적으로 허용가능한 배합 성분들을 포함할 수 있는데, 이들은 일반적으로, 필요하거나 바람직하게, 담체 또는 희석제로 취급된다. 본 발명의 임의의 조성물들이 아스코르빈산 등의 항산화제의 첨가 또는 다른 적당한 보존제에 의해 보존될 수 있다. 이러한 조성물을 적당한 투여 형태로 제조하는 종래의 절차들이 사용될 수 있다.

계획된 투여 경로에 맞게 조성물을 제형화하기 위해 적당하게 사용될 수 있는, 일반적으로 사용되는 제약 성분은:

예를 들면 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 염산, 질산이나 이에 한정되지 않는 산성화제; 예를 들면 암모니아 용액, 탄산암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민이나 이에 한정되지 않는 알칼리화제;

를 포함한다.

다른 제약 성분들은 예를 들면,

흡착제(예를 들면 분말화된 셀룰로스 및 활성탄); 에어로졸 분사제(예를 들면 이산화탄소, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC}-\text{CCIF}_2$ 및 CCIF_3); 공기 치환제(예를 들면 질소 및 아르곤); 항진균성 보존제(예를 들면 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨); 항균성 보존제(예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 페닐머큐릭 니트레이트 및 티메로살); 항산화제(예를 들면 아스코르빈산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 소듐 포름알데히드 술폰실레이트, 메타중아황산나트륨); 결합제(예를 들면 블록 공중합체, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘 및 스티렌-부타디엔 공중합체); 완충제(예를 들면 메타인산칼륨, 인산이칼륨, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨 무수물 및 시트르산나트륨 이수화물); 운반제(예를 들면 아카시아 시럽, 방향성 시럽, 방향성 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지 시럽, 시럽, 옥수수 오일, 미네랄 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 정균성 염화나트륨 주사제 및 주사용 정균수); 킬레이트제(예를 들면 에데테이트 디소듐과 에데트산); 착색제(예를 들면 FD&C 적색 3번, FD&C 적색 20번, FD&C 황색 6번, FD&C 청색 2번, D&C 녹색 5번, D&C 주황색 5번, D&C 적색 8번, 카라멜 및 산화제2철 적색); 정화제(예를 들면 벤토나이트); 유액화제(아카시아, 세토마크로골, 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 50 모노스테아레이트이나 이에 한정되지 않음); 캡슐화제(예를 들면 젤라틴 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트); 향미제(예를 들면 아니세 오일, 시나몬 오일, 코코아, 멘톨, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일 및 바닐린); 보습제(humectants)(예를 들면 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨); 연화제(예를 들면 미네랄 오일 및 글리세린); 오일(예를 들면 아라키스 오일, 미네랄 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일 및 식물 오일); 연고 기재(예를 들면 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 바세린, 친수성 바세린, 백색 연고, 황색 연고 및 로즈워터 연고); 침투 강화제(경피성 전달)(예를 들면 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알콜, 포화 또는 불포화 지방 알콜, 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 포화 또는 불포화 디카르복실산, 정유, 포스파티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아마이드, 에테르, 케톤 및 우레아); 가소제(예를 들면 디에틸 프탈레이트 및 글리세린); 용매(예를 들면 알콜, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 글리세린, 이소프로필 알콜, 미네랄 오일, 올레인산, 땅콩 오일, 정제수, 주사용수, 주사용 멸균수 및 관주용 멸균수); 경화제(예를 들면 세틸 알콜, 세틸 에스테르 왁스, 미정질 왁스, 파라핀, 스테아릴 알콜, 백색 왁

스 및 황색 왁스); 좌약 기재(예를 들면 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜(혼합물)); 계면활성제(예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드, 논옥시놀 10, 옥스톡시놀 9, 폴리소르베이트 80, 소듐 라우릴 술페이트 및 소르비탄 모노팔미테이트); 현탁제(예를 들면 한천, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카올린, 메틸셀룰로스, 트라가칸스 및 비검(veegum)); 감미제(예를 들면 아스파르탐, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 소듐, 소르비톨 및 수크로스); 정제 점착방지제(예를 들면 마그네슘 스테아레이트 및 활석); 정제 결합제(예를 들면 아카시아, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 압축성 설탕, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 메틸셀룰로스, 포비돈 및 전호화 전분); 정제 및 캡슐 희석제(예를 들면 이염기성 인산칼슘, 카올린, 락토스, 만니톨, 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산나트륨, 소르비톨 및 전분); 정제 코팅제(예를 들면 액체 글루코스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀락); 정제 직접 압착 부형제(예를 들면 이염기성 인산칼슘); 정제 봉해제(예를 들면 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴라크릴린 포타슘, 소듐 알기네이트, 소듐 전분 글리콜레이트 및 전분); 정제 활주제(예를 들면 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분 및 활석); 정제 윤활제(예를 들면 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 스테아린산 및 아연 스테아레이트); 정제/캡슐 불투명제(예를 들면 이산화티탄); 정제 광택제(예를 들면 카르나우바 왁스와 백색 왁스); 증점제(예를 들면 밀랍, 세틸알콜 및 파라핀); 삼투제(예를 들면 텍스트로스 및 염화나트륨); 점도 증가제(예를 들면 알긴산, 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 포비돈, 소듐 알기네이트 및 트라가칸스); 및 습윤제(예를 들면 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 레시틴, 폴리에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 화합물들은 단독적인 제약 제제 또는, 조합물이 허용 불가능한 역효과를 일으키지 않는 한 하나 이상의 다른 제약 제제와의 조합물로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물들은 알려진 항-비만증 또는 알려진 항-당뇨 또는 다른 지시 제제 등과, 그들의 혼합물 및 조합물들과 조합될 수 있다.

본원에 기술된 화합물들은 또한 유리 염기 형태 또는 조성물, 연구 및 진단, 또는 분석 참조 기준 등에 사용될 수 있다. 그러므로, 본원 발명은 비활성 담체와 본원에서 기술된 방법에 의해 확인된 효과량의 화합물, 또는 그들의 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물을 포함한다. 비활성 담체는 담지되는 화합물과 상호작용하지 않고, 지지, 운송 수단, 용적, 추적 가능 물질 등을 운반되는 화합물에 제공해 주는 임의의 물질이다. 화합물의 효과적인 양은 수행되고 있는 특별한 상태에 대해 결과를 만들어 내거나 영향을 줄 수 있는 양이다.

피하, 정맥내, 근육내 등에 적당한 제형; 적당한 제약 담체; 또한 제형화 및 투여 기법들은 당업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 준비될 수 있다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20th edition, 2000]을 참조).

다음의 실시예들은 본원에 기재된 발명을 도시하는 데 사용되나, 본 발명의 범위를 어떤 형태로든 제한하도록 해석되어서는 안된다.

캡슐(capsule) 제형

캡슐 제형은

본 발명의 화합물 10mg

전분 109mg

마그네슘 스테아레이트 1mg

으로 제조된다.

성분들을 혼합하고 적절한 메쉬의 체를 통과시켜 경질 젤라틴 캡슐에 채운다.

정제(tablet) 제형

정제 제형은

본 발명의 화합물 25mg

셀룰로스, 미정질 200mg

콜로이드성 이산화 규소 10mg

스테아르산 5.0mg

으로 제조된다.

성분들을 혼합하고 압축하여 정제를 형성한다. 적절한 수용성 및 비-수용성 코팅이 맛을 향상시키고, 우아함 및 안정성을 개선시키거나 흡수를 늦추기 위해 적용될 수 있다.

멸균 IV 용액

본 발명의 목적 화합물의 mg/ml 용액은 멸균된 주사용수를 사용하여 만들어지고, 필요하다면 pH가 조절된다. 용액은 투여를 위해 멸균된 5% 텍스트로스를 사용하여 희석되고, IV 주입으로 투여된다.

근육내 현탁액

다음의 근육내 현탁액이 제조된다.

본 발명의 화합물 50μg/ml

소듐 카르복시메틸셀룰로스 5mg/ml

트윈(TWEEN) 80 4mg/ml

염화나트륨 9mg/ml

벤질 알콜 9mg/ml

이 현탁액은 근육내로 투여된다.

경질 껍질 캡슐

많은 수의 단위 캡슐이 표준 이편(two-piece) 경질 갈란틴 캡슐 각각을 분말화된 활성 성분, 150mg의 락토스, 50mg의 셀룰로스 및 6mg의 마그네슘 스테아레이트로 채워서 만들어진다.

연질 젤라틴 캡슐

대두 오일, 목화씨 오일 또는 올리브 오일 등의 소화 가능한 오일에 녹인 활성 성분의 혼합물이 제조되고, 정변위 펌프를 이용해 용융된 젤라틴으로 주입되어 활성 성분을 포함하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성한다. 이 캡슐은 세정 및 건조된다. 활성 성분은 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 소르비톨의 혼합물에 녹아서 수혼화성 약제 혼합물을 제조할 수 있다.

속방형 정제/캡슐

이들은 통상적 및 새로운 방법들로 만들어진 고체 경구 투여 형태들이다. 이 단위들은 약물의 즉각적인 용해 및 전달을 위해 물 없이 경구 투여된다. 활성 성분들은 설탕, 젤라틴, 펙틴 및 감미제 등의 성분을 포함한 액체에 혼합된다. 이 액체들은 동결 건조 및 고체 상태 추출 기법을 통해 고체 정제 또는 캐플릿으로 고정화된다. 약물 화합물들은 점탄성 및 열가소성 설탕 및 중합체 또는 비등성 성분과 함께 압축되어 즉각적인 방출을 목적으로 하는 다공성 매트릭스를 물의 필요 없이 생성할 수 있다.

본원에 설정된 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않은 채, 본 발명에 대한 변화 또는 변형이 당업계의 숙련자에게 자명할 것이다.

생물학적 평가

본 발명을 더 잘 이해하도록 하기 위해서, 다음의 실시예들이 기술된다. 이 실시예들은 본원에 기술된 발명을 예시하도록 제시되지만, 본 발명의 범위를 어떠한 형태로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 언급된 모든 문헌들은 그 전체로서 참조 문헌으로 포함된다.

본원 발명의 화합물들의 활성의 증명은 당업계에 잘 알려진 시험관 내, 생체 외 및 생체 내 분석법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, 증후군 X, 내당능장애, 공복혈당장애 및 인슐린 과다혈증 등의 당뇨병 및 관련 질환 치료용 제약 제제의 효과를 증명하기 위하여, 다음의 분석법이 사용될 수 있다.

시험관 내 분석

INS-1 세포로부터의 인슐린 분비

INS-1 세포는 X-선 유도 래트(rat) 인슐린종으로부터 분리하였다(문헌 [Asfari, et al., Endocrinology 130:167, 1992]). INS-1 세포는 바이오코트 콜라겐1 셀웨어 96-웰 플레이트에 30,000 세포/웰로 시딩하고 4-5일간 항온배양하였다. 그 뒤 세포를 2일간 3mM 포도당으로 조정된 완전배지(RPMI 1640, 10% 우태아 혈청, 100µg/ml의 페니실린/스트렙토마이신, 0.5mM 소듐 피루베이트, 10mM HEPES 및 50µM의 베타-메르캅토에탄올)로 처리하였다. 2일간의 처리 뒤에, 세포를 3mM 포도당을 포함하는 크랩스-링거-비카르보네이트-HEPES(KRBH)로 씻었다. 그 뒤 세포를 같은 완충액에서 30분간 항온배양하였다. 세포를 바람직한 포도당 및 화합물 농도의 존재하에서 추가로 2시간 동안 항온배양하였다. 상청액을 수득하였다.

분비되는 인슐린의 양을 결정하기 위하여, 상청액을 0.5%의 소 혈청 알부민을 포함하는 인산염 완충 염수 내의 항-인슐린 항체 및 ¹²⁵I-인슐린의 혼적량을 혼합하였다. 단백질 A가 코팅된 섬광 근접 검색법(SPA, scintillation proximity assay) 구슬을 첨가하였다. 플레이트를 5-20시간 동안 항온배양하고 섬광 계수기로 계수하여 인슐린 수준을 측정하였다. 주어진 농도에서의 화합물의 활성은 대조군에 관한 인슐린 분비의 폴드-자극으로 표현되었다.

본 발명의 화합물들(10µM에서 측정)은 INS-1 분석에서 활성인 것으로 나타났다.

분산된 래트 섬세포로부터의 인슐린 분비

본원 발명의 다수의 화합물에 의해 매개되는 분산된 래트 섬세포로부터의 인슐린 분비를 다음과 같이 측정하였다. 수컷 스프레이그-돌리 래트(Sprague-Dawley rat)(200-250g)로부터 단리한 랑게르한스 섬을 콜라게나제를 이용하여 분해하였다. 분산된 섬세포들을 트립신으로 처리하고, 96V-바닥 플레이트에 시딩한 뒤 펠릿화하였다. 그 뒤 세포들을 본 발명의 화합물과 함께 또는 화합물 없이 배지에서 밤새 배양하였다. 배지를 빨아 내고, 세포를 3mM의 포도당을 포함하는 크랩스-링거-HEPES 완충액으로 37°C에서 30분 동안 예비배양하였다. 예비배양 완충액을 제거하고, 세포를 적당한 포도당 농도(예를 들면, 8mM)을 포함하는 크랩스-링거-HEPES 완충액으로, 화합물과 함께 또는 화합물 없이 37°C에서 적절한 시간 동안 항온배양하였다. 몇몇 연구에서는, GLP-1 또는 포르스콜린의 적절한 농도 역시 포함되었다. 상청액의 일부분을 제거하고 이것의 인슐린 함량을 SPA로 측정하였다. 결과들은 "대조군에 대한 폴드"(FOC, fold over control)로 표현되었다.

생체 내 분석

화합물이 래트의 복강 내 포도당 내성에 주는 영향

래트의 경구 위관 영양법을 통해 투여되는 본 발명의 화합물의 생체 내 활성을 조사하였다. 밤새 굶긴 래트에 비히클(vehicle) 대조군 또는 화합물을 경구 투여하였다. 3시간 뒤, 기저 혈당을 측정하고, 래트의 복강 내로 2g/kg의 포도당을 투입하였다. 혈당을 15, 30 및 60분 후에 다시 측정하였다. IPGTT(복강 내 포도당 내성 실험, Intraperitoneal Glucose Tolerance Test)에 따라, 본 발명의 대표적 화합물이 비히클에 비해 혈당 수준을 낮추었다.

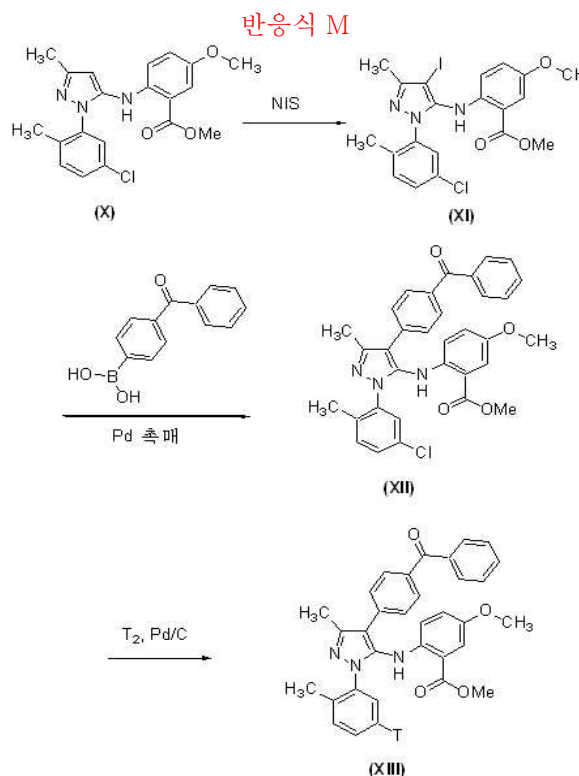
표적 확인

생물학적 표적을 확인하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 사용

본 발명의 화학식 (I)의 화합물들은 또한, 인슐린 분비의 기능적 응답을 유발하는 그들의 연관된 생물학적 표적(들)(예를 들어, 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 탄수화물, 지질 또는 다른 분자들)의 확인에 유용하다. 본원 발명의 화합물에 의해 조절되는 이러한 표적들 또는 단백질 분자들은 여러 가지 수단에 의해 확인될 수 있다.

예를 들어, 표적 확인 방법 중 하나는 당업계에 잘 알려진 광친화성 표식법에 의해 달성될 수 있다. 이러한 절차에 있어서, 벤조일페닐 기 등의 광활성 기를 포함하는 화학식 (I)의 화합물을 제조하고 추가적으로 트리튬 등의 방사성 동위원소로 표식하였다. 한 예로서, 이러한 실험에 유용한 적당한 화학식 (I)의 화합물은 실시예 207에 기술된 벤조페논 유사체의 방사성 표지된 유도체이다. 이러한 화합물의 제조는 화학식 (X)의 화합물로부터 시작하는 하기 반응식 M에 나타난다. 클로로-포함 출발 물질은 실시예 142에서 기술되는 것과 비슷한 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 단계적인 방식으로, 이러한 출발 물질은 벤조일 기로 관능화되며 트리튬-할로겐 교환 반응에 의해 화학식(XIII)의 탐침 분자를 제공한다. 염소 원자를 트리튬으로 치환하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 벤조페논 잔기의 케토 기의 본 모양에 영향을 주지 않고 행해질 수도 있다(예를 들어, Mesange, et al. Bioconj. Chem. 13:766-772, 2002; Held, et al., Labelled Compd. Radiopharm. 39:501-508, 1997; Kaspersen, et al., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 112:191-199, 1993; Hergert, et al., Pharmazie 38:28-29, 1983).

그 후 이 탐침 분자는 추측 표적을 포함하는 체계의 베타-세포 용해질 과쇄액(또는 유기체(예를 들어, 포유동물) 또는 유기체 성분들(예를 들어, 세포, 생물학적 조직 또는 유체)로부터 수득한 시료, 세포주 또는 조직 배양 시료 등의 임의의 생물학적 시료; 또는 시료는 조직 또는 그로부터의 세포를 포함하나 이에 한정되지 않는 환자로부터 유래된 시료일 수 있다)과 접촉하고, 표적 단백질과 탐침 분자의 회합을 유발하기에 충분한 일정한 시간 동안 항온배양하고, 그 뒤 혼합물을 탐침 분자의 광활성 기의 과장에서 빛으로 조사한다. 조사 결과 공유결합이 형성된 단백질과 탐침 분자는 그 뒤 표준 기법을 사용하여 정제되고, 탐침/표적 복합체의 방사능을 용해된 혼합물의 나머지로부터 이것을 분화시키는 수단으로 사용하여 촉진된다. 정제된 단백질(탐침/표적 복합체)의 확인은 그 후 업계에 잘 기술된 방법을 사용하여 행해진다(예를 들면, 문헌 [Dorman, et al., Tibtech. 18:64-77, 2000]을 참조).



인슐린 분비의 기능적 응답을 유발하는 생물학적 표적을 확인하기 위해 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 다른 방법은 소위 약물 "풀-다운(pull-down)" 실험이다(예를 들면, 문헌[Graves, et al., Rec. Prog. Horm. Res. 58:1-24, 2003]을 참조). 화학적 커플링(예를 들면, 카르복실산 기, 아미노 기, 알콜 기 등)에 적당한 작용기를 포함하는 화학식 (I)의 화합물들은 적당히 반응성 있는 연결 기를 포함하는 상업적으로 이용 가능한 중합체(수지)에 커플링될 수 있다. 예를 들면, 아미노 연결체를 포함하는 중합체 구슬이 $X=COOH$ 인 화학식 (I)의 화합물과 반응하여 아마이드를 형성하고, 이 아마이드가 중합체 구슬에 연결되어 고정될 수 있다. 고정된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 중합체 구슬은 그 뒤, 중합체 구슬을 용해질과 접촉시키고, 표적 단백질이 중합체와 복합체를 형성하기에 충분한 시간동안 배양하고, 결합되지 않은 단백질 물질을 중합체로부터 제거하고, 결합된 단백질을 중합체로부터 잘라 내는 방법으로, 적절한 채장의 베타-세포 조직 용해질을 위한 미끼로 사용된다. 그러므로, 관심 있는 정제된 단백질 표적(들)은 그 뒤 당업계에 잘 알려진 기법들을 사용하여 질량 분석법에 의해 확인될 수 있다(예를 들면, 문헌[Kim, et al., Biochem. Mol. Biol. 36:299-304, 2003]을 참조).

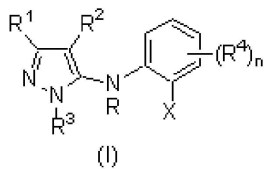
상기 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허는 본원에 참조 문헌으로 포함된다. 기술된 조성물 및 본 발명의 방법의 다양한 변형 및 변화는 본 발명의 범위와 요지를 벗어나지 않은 채 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명이 특정한 바람직한 실시태양과 연관되어 기술되었으나, 청구된 본 발명이 이러한 특정 실시태양에 과도하게 제한받아서 안된다. 실제로, 분자 생물학 또는 관련 분야에서의 당업자에게 명백한, 발명을 실행하기 위한 상기 방식들의 다양한 변형들은 다음의 청구항의 범위 내인 것으로 의도된다. 당업자는 통상적인 실험만으로도, 본원에 기술된 발명의 특정 실시태양에 대한 많은 균등물들을 인지하거나, 또는 인지할 수 있을 것이다. 이러한 균등물들은 다음의 청구항에 의해 포함되도록 의도된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염,

<화학식 I>



여기서,

R은 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

R^1 은 H,

(C_1-C_4) 알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리 (C_1-C_4) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬,

(C_3-C_6) 알케닐,

(C_3-C_6) 알키닐,

(C_1-C_3) 알킬, CF_3 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C_3-C_6) 시클로알킬,

(C_1-C_3) 할로알킬 또는

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R²는 H,

할로,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₃)알킬 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬,

(C₁-C₃)할로알킬,

(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, 할로 및 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜,

피리미딜,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 히드록시, NR⁸R⁸, 시아노, (C₁-C₆)알킬티오, 할로, CO₂R⁸, (C₁-C₃)할로알콕시, (C₁-C₄)아실 및 벤조일을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐 또는

(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, 할로 및 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 각각 선택적으로 치환될 수 있는 테트라히드로나프틸, 인다닐, 벤조디옥솔릴, 또는 벤조디옥사닐이거나; 또는

R¹ 및 R²가 (C₁-C₆)알킬인 경우, 이들이 붙어 있는 C 원자와 함께 5원환 또는 6원환 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고; 또는

R¹ 및 R²는 이들이 붙어 있는 C 원자와 함께 (C₁-C₃)알킬로 선택적으로 치환되는 N 원자를 갖는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며;

R³은 (C₁-C₆)알킬,

(C₃-C₆)시클로알킬,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노, (C₁-C₆)알킬티오 및 SO₂(C₁-C₃)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 아릴 고리 상에서 선택적으로 치환되는 벤질,

(C₂-C₃)할로알킬, 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노, (C₁-C₆)알킬티오 및 SO₂(C₁-C₃)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R⁴는 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₆)알콕시,

(C₁-C₆)알킬티오,

(C₁-C₃)할로알킬,

(C₁-C₃)할로알콕시,

할로,

NR⁸R⁸,

피리미딜,

피리딜,

이미다졸릴, 또는

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

n=0, 1, 2, 또는 3이고;

X는 CO₂R⁸, CONR⁵R⁶, SO₂NHR⁷, 또는 (C₁-C₆)알킬로 선택적으로 치환되는 옥사디아졸릴이고;

R⁵는 H,

(C₁-C₆)알킬,

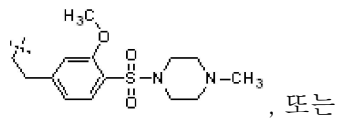
OR⁶으로 치환되는 (C₂-C₆)알킬,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 아릴 고리 상에서 선택적으로 치환되는 벤질,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오

를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜,



할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃) 할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 페닐이 선택적으로 치환되는 SO₂-페닐이고;

R⁶은 H 또는 (C₁-C₆)알킬이거나; 또는

R⁵ 및 R⁶가 이들이 붙어 있는 N 원자와 함께 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 또는 (C₁-C₃)알킬로 N 상에서 선택적으로 치환되는 피페라진 고리를 형성할 수 있으며;

R⁷은 H 또는 메틸이고;

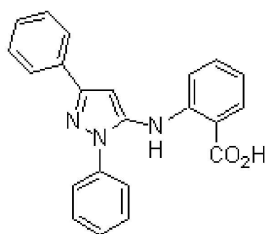
R⁸은 H,

(C₁-C₆)알킬,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 아릴 고리 상에서 선택적으로 치환되는 벤질, 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며;

단 R과 R²가 H이고 X가 CO₂H이라면, R¹은 H, 메틸 또는 에틸이 아니고, 또한 화학식 (I)의 화합물은



이 아니다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

R^1 은 할로, 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_3) 할로알킬, (C_1-C_3) 할로알콕시, NR^8R^8 , 시아노 및 (C_1-C_6) 알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며,

R , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X 및 n 은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서,

R^2 는 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로 및 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜; 또는

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, NR^8R^8 , 시아노, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로, CO_2R^8 , (C_1-C_3) 할로알콕시, (C_1-C_4) 아실 및 벤조일을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며,

R , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X 및 n 은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 4.

제 1항에 있어서,

X 는 CO_2R^8 이고,

R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 및 n 은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 5.

제 1항에 있어서,

R^1 은 할로, 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_3) 할로알킬, (C_1-C_3) 할로알콕시, NR^8R^8 , 시아노 및 (C_1-C_6) 알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며,

R^2 는 H,

할로,

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬,

(C_1-C_3) 알킬 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C_3-C_6) 시클로알킬 또는

(C₁-C₃)할로알킬이고,

R, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X 및 n은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 6.

제 1항에 있어서,

R¹은 H,

(C₁-C₄)알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리(C₁-C₄) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₃-C₆)알케닐,

(C₃-C₆)알키닐,

(C₁-C₃)알킬, CF₃ 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬, 또는

(C₁-C₃)할로알킬이고,

R²는 H,

할로,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₃)알킬 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬 또는

(C₁-C₃)할로알킬이고,

R, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X 및 n은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 7.

제 1항에 있어서,

R¹은 H,

(C₁-C₄)알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리(C₁-C₄) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₃-C₆)알케닐,

(C₃-C₆)알킬닐,

(C₁-C₃)알킬, CF₃ 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬, 또는

(C₁-C₃)할로알킬이고,

R²는 (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬티오, 할로 및 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜; 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 히드록시, NR⁸R⁸, 시아노, (C₁-C₆)알킬티오, 할로, CO₂R⁸, (C₁-C₃)할로알콕시, (C₁-C₄)아실 및 벤조일을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며,

R, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X 및 n은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 8.

제 1항에 있어서,

R¹은 할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고,

R²는 H,

할로,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₃)알킬 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬 또는

(C₁-C₃)할로알킬이며,

X는 CO₂R⁸이고,

R, R³, R⁴, R⁸ 및 n은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 9.

제 1항에 있어서,

R¹은 H,

(C₁-C₄)알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리(C₁-C₄) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₃-C₆)알케닐,

(C₃-C₆)알키닐,

(C₁-C₃)알킬, CF₃ 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬, 또는

(C₁-C₃)할로알킬이고,

R²는 H,

할로,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₃)알킬 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬 또는

(C₁-C₃)할로알킬이며,

X는 CO₂R⁸이고,

R, R³, R⁴, R⁸ 및 n은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 10.

제 1항에 있어서,

R¹은 H,

(C₁-C₄)알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리(C₁-C₄) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₃-C₆)알케닐,

(C₃-C₆)알키닐,

(C₁-C₃)알킬, CF₃ 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₃-C₆)시클로알킬, 또는

(C₁-C₃)할로알킬이고,

R^2 는 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로 및 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜; 또는

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, NR^8R^8 , 시아노, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로, CO_2R^8 , (C_1-C_3) 할로알콕시, (C_1-C_4) 아실 및 벤조일을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며,

X는 CO_2R^8 이고,

R, R^3 , R^4 , R^8 및 n은 청구항 1에서 정의된 대로인 화합물.

청구항 11.

제 1항에 있어서,

R은 H이고;

R^1 은 H,

(C_1-C_4) 알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리(C_1-C_4) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬,

(C_1-C_3) 알킬, CF_3 및 할로를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C_3-C_6) 시클로알킬,

(C_1-C_3) 할로알킬, 또는

할로, 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_3) 할로알킬, (C_1-C_3) 할로알콕시, NR^8R^8 , 시아노 및 (C_1-C_6) 알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R^2 는 H,

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬,

(C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로 및 하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜; 또는

하나의 (C_1-C_4) 알콕시로 선택적으로 치환되는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, NR^8R^8 , 시아노, (C_1-C_6) 알킬티오, 할로, CO_2R^8 , (C_1-C_3) 할로알콕시, (C_1-C_4) 아실 및 벤조일을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이며,

R^3 은 (C_1-C_6) 알킬,

(C₃-C₆)시클로알킬, 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노, (C₁-C₆)알킬티오 및 SO₂(C₁-C₃)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R⁴는 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₆)알콕시,

할로, 또는

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

n=0, 1, 2, 또는 3이고;

X는 CO₂R⁸이고;

R⁸은 H,

(C₁-C₆)알킬,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 아릴 상에서 선택적으로 치환되는 벤질, 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개 까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐

인 화합물.

청구항 12.

제 1항에 있어서,

R은 H이고;

R¹은 H,

(C₁-C₄)알콕시, 할로로 선택적으로 치환되는 페닐 및 [트리(C₁-C₄) 알킬]실릴을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 또는

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R²는 H,

할로, 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬이고;

R³은 (C₁-C₆)알킬, 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노, (C₁-C₆)알킬티오 및 SO₂(C₁-C₃)알킬을 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이고;

R⁴는 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬,

(C₁-C₆)알콕시,

(C₁-C₆)알킬티오,

(C₁-C₃)할로알킬,

(C₁-C₃)할로알콕시, 또는

할로이고;

n=0, 1, 2, 또는 3이고;

X는 CONR⁵R⁶이고;

R⁵는 H,

(C₁-C₆)알킬,

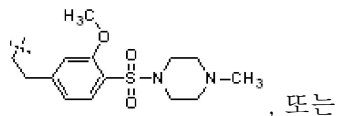
OR⁶으로 치환되는 (C₂-C₆)알킬,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 아릴 고리 상에서 선택적으로 치환되는 벤질,

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오

를 포함하는 군으로부터 선택되는 두 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 피리딜,



, 또는

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, NR⁸R⁸, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 페닐이 선택적으로 치환되는 SO₂-페닐이고;

R⁶은 H 또는 (C₁-C₆)알킬이거나; 또는

R⁵ 및 R⁶가 이들이 붙어 있는 N 원자와 함께 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 또는 (C₁-C₃)알킬로 N 상에서 선택적으로 치환되는 피페라진 고리를 형성할 수 있으며;

R⁸은 H,

(C₁-C₆)알킬,

할로, 하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 아릴 고리 상에서 선택적으로 치환되는 벤질, 또는

하나의 (C₁-C₄)알콕시로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬, 할로, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₃)할로알킬, (C₁-C₃)할로알콕시, 시아노 및 (C₁-C₆)알킬티오를 포함하는 군으로부터 선택되는 네 개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐

인 화합물.

청구항 13.

제 1항에 있어서,

2-[(3-*tert*-부틸-1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산;

2-{[3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}벤즈아미드;

2-{[3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}벤조산;

2-{[3-*tert*-부틸-1-(2-메틸페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산;

2-{[3-*tert*-부틸-1-(2-메톡시페닐)-1*H*-피라졸-5-일]아미노}-5-메톡시벤조산;

2-[(1,3-디페닐-1*H*-피라졸-5-일)아미노]-5-메톡시벤조산;

2-플루오로-6-([3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-플루오로-6-([1-(2-메틸페닐)-3-(4-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-6-플루오로벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-[2-(메틸티오)페닐]-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-에톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-에톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 5-메톡시-2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-([3-(3-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메틸벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메톡시페닐)-4-메틸-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-[(3-*tert*-부틸-1-페닐-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2,6-디메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메톡시-5-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2,3-디메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2-메톡시-6-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-([3-*tert*-부틸-1-(2,6-디메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 5) 2-([1-(2,6-디메틸페닐)-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 5-메톡시-2-([3-메틸-1-(2-메틸페닐)-4-페닐-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 5-메톡시-2-([4-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 5-메톡시-2-([1-(2-메틸페닐)-4-피리딘-4-일-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 5-메톡시-2-([4-(4-메톡시페닐)-1-(2-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산;
 2-([3-에틸-4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 2-([4-(2-플루오로페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산;
 5-메톡시-2-([1-(2-메톡시페닐)-3-메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일]아미노)벤조산; 및
 2-([4-(2,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1-(2-메틸페닐)-1H-피라졸-5-일]아미노)-5-메톡시벤조산

을 포함하는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14.

제약학적으로 허용 가능한 담체와 조합한, 치료학적 효과량의 제 1항의 화합물, 또는 제약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 15.

제약학적으로 허용 가능한 담체 및 하나 이상의 제약 제제와 조합한, 치료학적 효과량의 제 1항의 화합물 또는 제약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 16.

제 15항에 있어서, 상기 제약 제제가 PPAR 작용제, 술폰닐우레아 약물, 비-술폰닐우레아 분비촉진제, α -글루코시다제 억제제, 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 간의 당생성 감소 화합물, 인슐린, 항-비만제, HMG-CoA 환원 효소 억제제, 니코틴산, 담즙산 교환수지, 피브린산 유도제 및 항-고혈압제를 포함하는 군으로부터 선택되는 제약 조성물.

청구항 17.

비활성 담체와 조합한, 효과량의 제 1항의 화합물, 또는 그 염을 포함하는 조성물.

청구항 18.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병의 치료방법.

청구항 19.

제 18항에 있어서, 상기 당뇨병이 유형 1 당뇨병, 유형 2 당뇨병, 청소년의 성인 발증형 당뇨병, 성인의 잠재적 자가면역성 당뇨병 및 임신성 당뇨병을 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 20.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 증후군 X의 치료방법.

청구항 21.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병-관련 질환의 치료방법.

청구항 22.

제 21항에 있어서, 상기 당뇨병-관련 질환이 고혈당증, 고인슐린혈증, 내당능장애, 공복혈당장애, 이상지질혈증, 고지질혈증 및 인슐린 저항증을 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 23.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 비만 치료방법.

청구항 24.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환의 치료방법.

청구항 25.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 하나 이상의 제약 제제와 조합하여 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병의 치료방법.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 상기 제약 제제가 PPAR 작용제, 술폰닐우레아 약물, 비-술폰닐우레아 분비촉진제, α -글루코시다제 억제제, 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 간의 당생성 감소 화합물, 인슐린 및 항-비만제를 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 27.

제 25항에 있어서, 상기 당뇨병이 유형 1 당뇨병, 유형 2 당뇨병, 청소년의 성인 발증형 당뇨병, 성인의 잠재적 자가면역성 당뇨병 및 임신성 당뇨병을 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 28.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 하나 이상의 제약 제제와 조합하여 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 증후군 X의 치료방법.

청구항 29.

제 28항에 있어서, 상기 제약 제제가 PPAR 작용제, 술폰닐우레아 약물, 비-술폰닐우레아 분비촉진제, α -글루코시다제 억제제, 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 간의 당생성 감소 화합물, 인슐린 및 항-비만제를 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 30.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 하나 이상의 제약 제제와 조합하여 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병-관련 질환의 치료방법.

청구항 31.

제 30항에 있어서, 상기 당뇨병-관련 질환이 고혈당증, 고인슐린혈증, 내당능장애, 공복혈당장애, 이상지질혈증, 고지질혈증 및 인슐린 저항증을 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 32.

제 30항에 있어서, 상기 약리 제제는 PPAR 작용제, 술폰닐우레아 약물, 비-술폰닐우레아 분비촉진제, α -글루코시다제 억제제, 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 간의 당생성 감소 화합물, 인슐린 및 항-비만제를 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 33.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을, HMG-CoA 환원 효소 억제제, 니코틴산, 담즙산 교환수지, 피브린산 유도체 및 항-고혈압 제제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제약 제제와 조합하여 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 증후군 X, 또는 당뇨병-관련 질환의 치료방법.

청구항 34.

제 33항에 있어서, 상기 당뇨병-관련 질환이 고혈당증, 고인슐린혈증, 내당능장애, 공복혈당장애, 이상지질혈증, 고지질혈증 및 인슐린 저항증을 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 35.

제 25항 내지 34항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1항의 화합물 및 하나 이상의 제약 제제가 단일 제약 투여 제제로 투여되는 방법.

청구항 36.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병의 이차 원인의 치료 또는 예방 방법.

청구항 37.

제 36항에 있어서, 상기 이차 원인이 글루코코르티코이드 과잉, 성장 호르몬 과잉, 갈색 세포종 및 약물-유발성 당뇨병을 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 38.

제 1항의 화합물의 치료학적 효과량을 하나 이상의 약리 제약과 조합하여 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 및 이차 원인의 치료 또는 예방 방법.

청구항 39.

제 38항에 있어서, 상기 제약 제제는 PPAR 작용제, 술폰닐우레아 약물, 비-술폰닐우레아 분비촉진제, α -글루코시다제 억제제, 인슐린 증감제, 인슐린 분비촉진제, 간의 당생성 감소 화합물, 인슐린 및 항-비만제를 포함하는 군으로부터 선택되는 약리 조성물.

청구항 40.

제 1항의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하여 상기 대상의 인슐린 분비를 자극하는 방법.

청구항 41.

당뇨병 및 당뇨병-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 제 1항에 따르는 화합물.

청구항 42.

하나 이상의 제약학적으로 허용 가능하고, 제약학적으로 안전한 담체 또는 부형제와 조합한, 제 1항에 따르는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제.

청구항 43.

당뇨병 및 당뇨병-관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 제 1항에 따르는 화합물의 용도.

청구항 44.

제 42항에 있어서, 당뇨병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제.

청구항 45.

제 1항의 화합물을 생물학적 시료와 접촉하는 단계;

그 화합물과 생물학적 표적과의 복합체를 형성하는 단계;

화합물-대상 복합체를 분리하는 단계; 및

표적을 확인하는 단계

를 포함하는 생물학적 표적을 확인하는 방법.

청구항 46.

제 45항에 있어서, 생물학적 시료가 췌장 β -세포인 방법.

청구항 47.

제 45항에 있어서, 화합물이 광활성 기 및/또는 방사성 동위원소로 표식되는 방법.

청구항 48.

제 45항에 있어서, 화합물이 중합체와 커플링되는 방법.