(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0118398
(43) 공개일자 2006년11월23일

(21) 출원번호 10-2006-7002458
(22) 출원일자 2006년02월03일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/025559
국제출원일자 2004년08월05일
(87) 국제공개번호 WO 2005/014558
국제공개일자 2005년02월17일

(30) 우선권주장 60/493,036 2003년08월05일 미국(US)

(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠브리지 웨이벌리 스트리트 130
장 위렌
미국 캘리포니아주 92122 샌 디에고 팔밀라 드라이브 7809 #1301
마틴보로 이스터
미국 캘리포니아주 92124 샌 디에고 포토벨로 드라이브 11128
왕 젠
미국 매사추세츠주 02461 뉴튼 엘리엇 스트리트 15
침머만 니콜레
미국 캘리포니아주 92126 샌 디에고 컴패스 포인트 드라이브 노쓰 11568 어파트먼트 54
곤잘레스 3세 지저스 이.
미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 카멜 케이프 12442

(72) 발명자 윌슨 딘 엠.
미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 피필로 스트리트 9317
테르민 안드레아스 페.
미국 캘리포니아주 92024 엔시니터스 원더링 로드 2080
뉴버트 티모시 디.
미국 캘리포니아주 92131 샌 디에고 발리스톡 코트 10721

(74) 대리인 김영관
홍동오

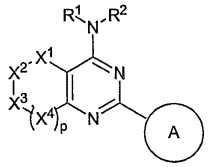
전체 청구항 수 : 총 146 항

(54) 전압 개폐 이온 채널 억제제로서의 축합 피라미딘 화합물

(57) 요약

본 발명은 전압 개폐 나트륨 채널 억제제로서 유용한 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 각종 질환의 치료시의 당해 조성물의 용도도 제공한다.

화학식 I



위의 화학식에서,

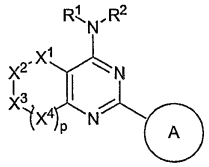
R^1, R^2, X^1 내지 X^4, 환 A 및 P는 본원 명세서에 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I 에서,

p는 0, 1 또는 2이고,

X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O 및 SO_2로부터 선택되며,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이거나, C_{1-6} 지방족 그룹; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, R^1과 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성(여기서, R^1, R^2 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^6$로 임의로 치환된다)하고,

환 A는 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환이고,

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이고,

Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄이고, Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR로 임의로 대체되며,

R^x는 R', 할로겐, $N0_2$ 및 CN으로부터 각각 독립적으로 선택되고,

R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되며,

R'은 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되거나, R과 R' 또는 2개의 R'이 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고,

R^3, R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$지방족), $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이며,

단 a) R^2가 임의로 치환된 인다졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고,

b) R^2가 임의로 치환된 피라졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니며,

c) R^2가 1,2,4-트리아졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고,

d) p가 1인 경우,

ⅰ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-모르폴리노를 형성하고 환 A가 치환되지 않은 페닐인 경우, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각

1) CH_2, $CH(CH_2)Ph$, NR^3 및 $CHCH_3$,

2) CH_2, CH_2, CH_2 및 S,

3) CH_2, S, CH_2 및 S,

4) CH_2, CH_2, S 및 CH_2,

5) CH_2, CHMe, S 및 CH_2 또는

6) CHMe, CH_2, $N(CH_2)Ph$ 및 CH_2가 아니고,

ⅱ) 환 A가 이미다졸-1-일인 경우, R^1은 수소가 아니고 R^2는 CH_2Ph, $(CH_2)_20(CH_2)_2OH$ 또는 $-CH_2$(1,3-벤조디옥솔-5-일)이 아니며,

ⅲ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리디닐을 형성하는 경우,

1) X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이고 X^4가 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

2) X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고 X^3이 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

iv) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리지닐을 형성하고 X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이며 X^4가 S인 경우, 환 A는 3-NO_2Ph, 4-피리디닐 또는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

v) X^1, X^2, X^3 및 X^4 중의 어느 하나가 NR^3이고 그 외의 X^1, X^2, X^3 또는 X^4는 각각 CH_2이며 R^1 및 R^2가 각각 Me, H, CH_2Ph 또는 $(CH_2)_2NMe_2$인 경우, 환 A는 6-위치에서 치환된 피리드-2-일이 아니고,

vi) X^1, X^2 및 X^3이 각각 CH_2이고 X^4가 S이며 R^1이 H이고 R^2가 -CH_2-C≡CH인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

vii) X^1이 NMe이고 X^2, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며 R^1이 H이고 R^2가 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

viii) X^1, X^2 및 X^4가 각각 CH_2이고 X^3이 S이며 R^1 및 R^2가 각각 Me인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

e) p가 0인 경우,

i) X^1이 CH_2이고 X^2가 NR^3이며 X^3이 C=O이거나, X^1이 C=O이고 X^2가 CHR^4이며 X^3이 NR^3이거나, X^2가 NR^3이고 X^2는 C=O이며 X^3이 CHR^4이거나, X^1이 CH_2이고 X^2가 O이며 X^3이 C=O인 경우, R^1이 수소이고 R^2가 치환되지 않은 페닐 또는 -CH_2CH_2Cl이거나, R^1과 R^2가 함께 임의로 치환된 피페라지닐, 모르폴리노, 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하면, 환 A는 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐이 아니고,

ii) X^1이 CHR^4이고 X^2가 SO_2이며 X^3이 CHR^4이고 R^1과 R^2가 함께 피페라지닐을 형성하는 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

iii) X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 O이며 R^1이 수소이고 R^2가 -C(=O)CH_3인 경우, 환 A는 치환되지 않은 푸릴이 아니고,

iv) X^1이 S이고 X^2가 CHR^4이며 X^3이 CHR^4이거나, X^1이 CHR^4이고 X^2가 S이며 X^3이 CHR^4이거나, X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 S인 경우, 환 A는 임의로 치환된 N-결합된 모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 치환되지 않은 페닐 또는 사이클로프로필이 아니고,

v) X^1이 CHR^4이고 X^2가 NR^3이며 X^3이 CHR^4이고 R^1과 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 6-메틸-2-피리딜이 아니며,

vi) X^1이 NR^3이고 X^2가 C=O이며 X^2가 NR^3이고 R^1 및 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

vii) X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 NR^3이며 R^1이 수소이고 R^2가 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

추가로, a) X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 CHR^4이고 p가 0 또는 1인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고,

b) X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 CHR^4이고 환 A가 치환되거나 치환되지 않은 피페리지닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니며,

c) X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 CHR^4이고 R^1이 수소이며 R^2가 1H-인다졸-3-일, 7-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일 또는 5-메틸-1H-피라졸릴이고, 환 A가 치환되지 않은 페닐 그룹이거나 오르토 위치에서 Cl 또는 CF_3로 치환된 페닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고,

d) 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-2,7-디페닐- 및 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-7,7-디메틸-2-페닐-은 제외된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, p가 0 또는 1인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 환 A가, 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된(여기서, R^7 및 R^8은 제1항에서 정의한 바와 같다), 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 CH-Me 또는 N-(C_{1-4}알킬), N-벤질이며,

p가 0, 1 또는 2이고,

R^1이 메틸이고, R^2는 푸란-2-일메틸, 디메틸아미노에틸 또는 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피페리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-C_{1-4}알콕시피페리디닐, 모르폴리닐, 4-카복시-C_{1-4}알킬피페라지닐 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐, 페닐-2-이나트륨 포스페이트 또는 피롤릴인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 CH-Me 또는 N-Me이며,

p가 1이고,

R^1이 메틸이고, R^2가 푸란-2-일메틸 또는 메틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐, 모르폴리닐, 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시-6-플루오로페닐인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 CH-Me이며,

p가 1이고,

R^1이 메틸이고, R^2가 푸란-2-일메틸 또는 메틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시-6-플루오로페닐인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 CH-Me이며,

p가 1이고,

R^1과 R^2가 함께 4-메틸피페리디닐 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시 또는 2-하이드록시-6-플루오로페닐인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서,

X^1 및 X^2가 CH_2이고, X^4가 CHOH 또는 CH_2이며, X^3이 CH_2, CH-Me 또는 C(O)-Me이며,

p가 1이고,

R^1이 메틸이고, R^2가 메틸 또는 메틸아미노에틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 1-피페리디닐, 1-피페라지닐 또는 4-메틸피페라지닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐 또는 1-피롤릴인 화합물.

청구항 9.

제8항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 CH_2 또는 CH-Me이며,

p가 1이고,

R^1이 메틸이고, R^2가 메틸 또는 메틸아미노에틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐 또는 4-메틸피페라지닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐 또는 1-피롤릴인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서,

X^1 및 X^4가 CH_2이고, X^2가 CH_2, CHMe 또는 C(O)OMe이며, X^3이 N-벤질, N-(3-메톡시벤질), N-(4-카복시메틸벤질), CH_2 또는 CH-Me이고,

p가 1이며,

R^1이 메틸 또는 벤질이고, R^2는 메틸 또는 디메틸아미노에틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐, 1-피페리디닐, 4-카복시에틸피페라지닐, 4-C_{1-4}알킬설포닐 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-메톡시피페리디닐, 4-메틸피페라지닐, 3-디에틸아미노카보닐피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐, 2-메톡시페닐 또는 1-피롤릴인 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 N-벤질, N-(3-메톡시벤질), N-(4-카복시메틸벤질), CH_2 또는 CH-Me이며,

p가 1이고,

R^1이 메틸 또는 벤질이고, R^2가 메틸 또는 디메틸아미노에틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐, 1-피페리디닐, 4-카복시에틸피페라지닐, 4-C_{1-4}알킬설포닐 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-메톡시피페리디닐, 3-디에틸아미노카보닐피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐, 2-메톡시페닐 또는 1-피롤릴인 화합물.

청구항 12.

제11항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 N-벤질, N-(3-메톡시벤질), N-(4-카복시메틸벤질) 또는 CH-Me이며,

p가 1이고,

R^1이 메틸 또는 벤질이고, R^2가 메틸 또는 디메틸아미노에틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 4-C_{1-4}알킬설포닐 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐 또는 3-디에틸아미노카보닐피페리디닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐 또는 2-메톡시페닐인 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서,

X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 N-(3-메톡시벤질) 또는 CH-Me이며,

p가 1이고,

R^1 및 R^2이 둘 다 메틸이거나,

R^1과 R^2가 함께 4-메틸설포닐피페라지닐 또는 4-에틸설포닐피페라지닐을 형성하며,

환 A가 2-하이드록시페닐 또는 2-메톡시페닐인 화합물.

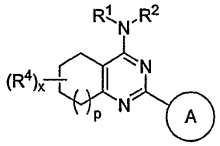
청구항 14.

제9항에 있어서, X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고, X^3이 CH_2 또는 CH-Me이며, p가 1이고, R^1 및 R^2가 둘 다 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐을 형성하고, 환 A가 2-하이드록시페닐 또는 1-피롤릴인 화합물.

청구항 15.

화학식 Ⅰ'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 Ⅰ'



위의 화학식 Ⅰ'에서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, R^1과 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성(여기서, R^1, R^2 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^6$로 임의로 치환된다)하고,

환 A는, 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환이고,

x는 0 내지 6이고,

p는 0, 1 또는 2이며,

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이고,

Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄이고, Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR로 임의로 대체되며,

R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고,

R'은 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 및 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되거나, R과 R' 또는 2개의 R'은 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고,

R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ 지방족), $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이며,

단 a) p가 0 또는 1인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고,

b) 환 A가 치환되거나 치환되지 않은 피페리지닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니며,

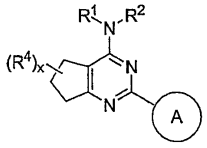
c) R^1이 수소이고 R^2가 1H-인다졸-3-일, 7-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일 또는 5-메틸-1H-피라졸릴이며 환 A가 치환되지 않은 페닐 그룹이거나 오르토 위치에서 Cl 또는 CF_3로 치환된 페닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고,

d) 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-2,7-디페닐- 및 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-7,7-디메틸-2-페닐-은 제외된다.

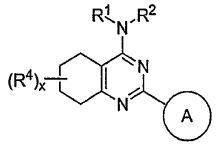
청구항 16.

제15항에 있어서, 화학식 Ⅰ-A, Ⅰ-B 또는 Ⅰ-C의 화합물.

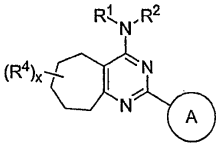
화학식 Ⅰ-A



화학식 Ⅰ-B



화학식 Ⅰ-C



위의 화학식 Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C에서,

R^1, R^2, R^4, A 및 x는 제15항에서 정의한 바와 같다.

청구항 17.

제16항에 있어서, 화학식 Ⅰ-B의 화합물.

청구항 18.

제17항에 있어서,

(ⅰ) 환 A가 피롤릴, 피리딜, 플루오로페닐, 하이드록시페닐, 아실옥시페닐, 하이드록시플루오로페닐, 메톡시페닐, 페닐-포스페이트 이나트륨 염, 메틸피페리딜 또는 에틸-카밤산 페닐 에스테르이고,

(ⅱ) x가 0 내지 2이고, R^4가 하이드록시, C_{1-4}알콕시 또는 할로로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 하이드록시, C_{1-4}알킬카보닐옥시 또는 카보(C_{1-4}알콕시)이며,

(ⅲ) R^1이 수소, C_{1-4}알킬 또는 벤질이고, R^2가 C_{1-4}알킬, 디(C_{1-4}알킬)아미노-C_{1-4}알킬, 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸, 2-하이드록시-1-메틸-에틸 또는 이미다졸-5-일-에틸이거나,

(ⅳ) R^1과 R^2가 함께 할로, 옥소, 하이드록시, 트리플루오로메틸, -O-C_{1-4}알킬, 하이드록시로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 아미노, 아미노카보닐, 디(C_{1-4}알킬)아미노카보닐 및 카복시로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된, N-피롤리디닐, N-피페리디닐, N-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 (C_{1-4}알킬)설포닐피페라지닐로부터 선택된 환을 형성하는 화합물.

청구항 19.

제17항에 있어서,

(i) 환 A가 1-피롤릴, 2-피리딜, 2-플루오로페닐, 2-하이드록시페닐, 2-아실옥시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 페닐-2-포스페이트 이나트륨 염 또는 4-메틸피페리딜 2-에틸-카밤산 페닐 에스테르이고,

(ii) x가 0 또는 1이고 R^4가 6-메틸, 7-메틸, 8-하이드록시 또는 2-3급-부틸카보닐옥시이거나, x가 2이고 R^4가 6-카복시메틸 및 7-카복시메틸이며,

(iii) R^1이 수소, 메틸, 에틸 또는 벤질이고, R^2가 메틸, 에틸, 디메틸아미노에틸, 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸, 2-하이드록시-1-메틸-에틸, 메틸아미노에틸 또는 이미다졸-5-일-에틸이거나,

(vii) R^1과 R^2가 함께 4-메톡시피페리디닐, N-피롤리디닐, 3-트리플루오로메틸-1-피롤리디닐, 4-부틸설포닐-피페라지닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-하이드록시피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸설포닐피페라지닐, 4-에틸설포닐피페라지닐, 4-이소프로필설포닐피페라지닐, N-피페리디닐, 3-디에틸아미노카보닐-1-피페리디닐, 4-옥소-피페리디닐, 3-아미노카보닐-피페리디닐, 4-메틸피페라지닐 또는 4-카복시에틸-피페라지닐을 형성하는 화합물.

청구항 20.

제17항에 있어서,

(i) 환 A가 2-피리딜, 2-플루오로페닐, 2-하이드록시페닐, 2-아실옥시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐, 2-메톡시페닐 또는 4-메틸피페리딜이고,

(ii) x가 0 또는 1이고, R^4가 6-메틸, 7-메틸 또는 8-하이드록시이며,

(iii) R^1이 메틸, 에틸 또는 벤질이고, R^2가 메틸, 에틸, 디메틸아미노에틸 또는 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 4-메톡시피페리디닐, N-피롤리디닐, 4-부틸설포닐-피페라지닐, 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐, 4-하이드록시피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸설포닐피페라지닐, 4-에틸설포닐피페라지닐, N-피페리디닐, 3-디에틸아미노카보닐-1-피페리디닐 또는 4-카복시에틸-피페라지닐을 형성하는 화합물.

청구항 21.

제17항에 있어서,

(i) 환 A가 2-피리딜, 2-하이드록시페닐, 2-아실옥시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐 또는 4-메틸피페리딜이고,

(ii) x가 0 또는 1이고, R^4가 7-메틸이며,

(iii) R^1이 메틸이고, R^2가 메틸 또는 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 4-부틸설포닐-피페라지닐, 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸설포닐피페라지닐, 4-에틸설포닐피페라지닐, 4-피페리디닐 또는 4-카복시에틸-피페라지닐을 형성하는 화합물.

청구항 22.

제17항에 있어서, 환 A가 2-하이드록시페닐이고, R^1과 R^2가 함께 1-피페리디닐 환을 형성하며, x가 1이고, R^4가 7-메틸인 화합물.

청구항 23.

제15항 또는 제16항에 있어서, R^1 및 R^2가 둘 다 수소가 아니고, R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환; 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]으로부터 선택되는 화합물.

청구항 24.

제23항에 있어서, R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]인 화합물.

청구항 25.

제24항에 있어서, R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]인 화합물.

청구항 26.

제25항에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸인 화합물.

청구항 27.

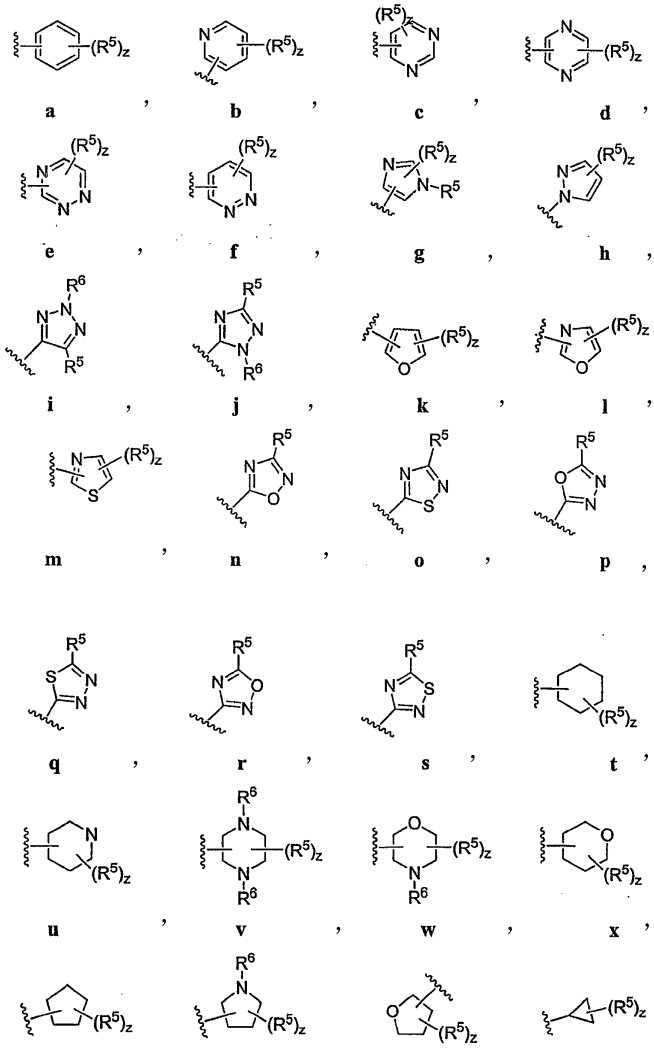
제15항 또는 제16항에 있어서,

(i) R^1 및 R^2 중의 어느 하나가 수소이고 R^1 및 R^2 중의 다른 하나가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환이거나,

(ii) R^1 및 R^2 중의 어느 하나가 수소이고 R^1 및 R^2 중의 다른 하나가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다]인 화합물.

청구항 28.

제23항에 있어서, R^1 또는 R^2가 화학식



a , b , c , d ,

e , f , g , h ,

i , j , k , l ,

m , n , o , p ,

q , r , s , t ,

u , v , w , x ,

y , z , aa 및 bb

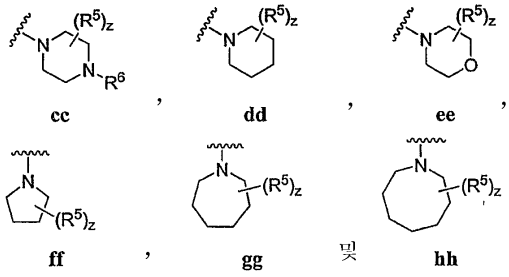
으로부터 선택되는 화합물.

청구항 29.

제15항 또는 제16항에 있어서, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 환을 형성하는 화합물.

청구항 30.

제29항에 있어서, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 화학식



으로부터 선택된 환을 형성하는 화합물.

청구항 31.

제30항에 있어서, R^1과 R^2가 함께 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(ff), 피페리딘-1-일(dd), 피페라진-1-일(cc) 또는 모르폴린-4-일(ee)을 형성하는 화합물.

청구항 32.

제31항에 있어서, z가 0 내지 2인 화합물.

청구항 33.

제31항에 있어서, z가 0인 화합물.

청구항 34.

제30항에 있어서, R^5가 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 및 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 35.

제34항에 있어서, R^5가 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 및 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 36.

제28항에 있어서, R^6이 독립적으로 수소, 및 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 37.

제36항에 있어서, R^6이 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$ 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 38.

제15항 또는 제16항에 있어서,

x가 0, 1 또는 2이고,

R^4가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 39.

제38항에 있어서, R^4가 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

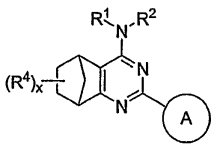
청구항 40.

제15항 또는 제16항에 있어서, 2개의 R^4가 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하는 화합물.

청구항 41.

제15항 또는 제16항에 있어서, 2개의 R^4가 함께 사이클로알킬 그룹을 형성하고, 화학식 Ⅰ-B-ⅰ로 나타내는 구조를 갖는 화합물.

화학식 Ⅰ-B-ⅰ



위의 화학식 화학식 Ⅰ-B-ⅰ에서,

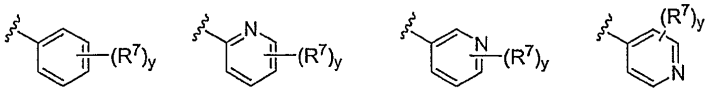
R^1, R^2, R^4, A 및 x는 제15항에서 정의한 바와 같다.

청구항 42.

제15항 또는 제16항에 있어서, 환 A가, 각각 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피롤릴, 피페리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸릴, 벤조피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤즈티아졸릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 트리아졸릴, 벤조트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 푸라노일, 벤조푸라노일 또는 트리아지닐 환인 화합물.

청구항 43.

제15항 또는 제16항에 있어서, 환 A가 화학식



a , **b** , **c** 또는 **d** 의 임의로 치환된 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜(여기서, y는 각각 독립적으로 0 내지 5이다)인 화합물.

청구항 44.

제43항에 있어서, y가 0 내지 2인 화합물.

청구항 45.

제44항에 있어서, y가 0이고, 환 A가 치환되지 않은 화합물.

청구항 46.

제15항 또는 제16항에 있어서, R^7이 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 47.

제46항에 있어서, R^7이 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 48.

제15항 또는 제16항에 있어서, R^8이 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

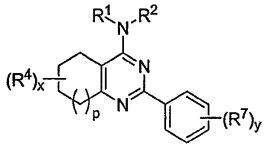
청구항 49.

제48항에 있어서, R^8이 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 50.

제15항에 있어서, 화학식 Ⅱ의 화합물.

화학식 Ⅱ



위의 화학식 Ⅱ에서,

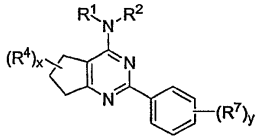
R^1, R^2, R^4, R^7, x 및 p는 제15항에서 정의한 바와 같고,

y는 각각 독립적으로 0 내지 5이다.

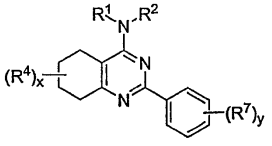
청구항 51.

제50항에 있어서, 화학식 Ⅱ-A, 화학식 Ⅱ-B 또는 화학식 Ⅱ-C의 화합물.

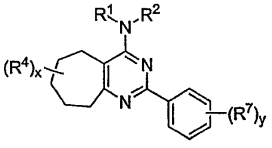
화학식 Ⅱ-A



화학식 Ⅱ-B



화학식 Ⅱ-C



위의 화학식 Ⅱ-A, Ⅱ-B 및 Ⅱ-C에서,

R^1, R^2, R^4, R^7, x 및 p는 제15항에서 정의한 바와 같고,

y는 각각 독립적으로 0 내지 5이다.

청구항 52.

제51항에 있어서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 둘 다 수소가 아니고, R^1 및 R^2는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환, 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]으로부터 선택되는 화합물.

청구항 53.

제51항에 있어서, R^1 및 R^2가 둘 다 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]인 화합물.

청구항 54.

제53항에 있어서, R^1 및 R^2가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]인 화합물.

청구항 55.

제54항에 있어서, R^1 및 R^2가 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸인 화합물.

청구항 56.

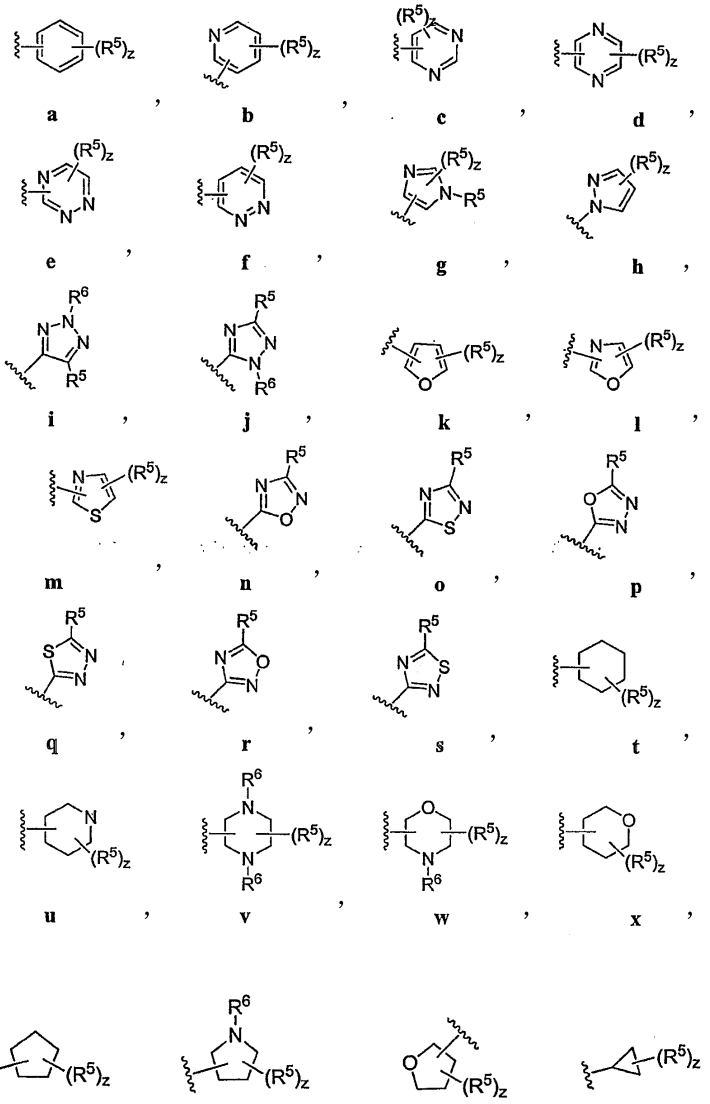
제51항에 있어서, R^1 및 R^2 중의 어느 하나가 수소이고, R^1 및 R^2 중의 다른 하나가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환인 화합물.

청구항 57.

제51항에 있어서, R^1 및 R^2 중의 어느 하나가 수소이고, R^1 및 R^2 중의 다른 하나가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]인 화합물.

청구항 58.

제51항에 있어서, R^1 또는 R^2가 화학식



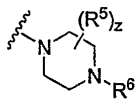
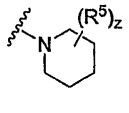
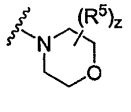
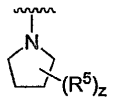
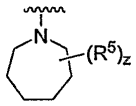
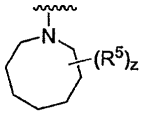
(여기서, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다)로부터 선택되는 화합물.

청구항 59.

제51항에 있어서, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 환을 형성하는 화합물.

청구항 60.

제59항에 있어서, R^1과 R^2가 함께 화학식


cc ,

dd ,

ee ,

ff ,

gg 및

hh (여기서, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다)로부터 선택된 환을 형성하는 화합물.

청구항 61.

제60항에 있어서, R^1과 R^2가 함께 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(ff), 피페리딘-1-일(dd), 피페라진-1-일(cc) 또는 모르폴린-4-일(ee)을 형성하는 화합물.

청구항 62.

제61항에 있어서, z가 0 내지 2인 화합물.

청구항 63.

제62항에 있어서, z가 0이고, 환이 치환되지 않은 화합물.

청구항 64.

제61항에 있어서, R^5가 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 65.

제64항에 있어서, R^5가 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 66.

제51항에 있어서, R^6이 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 67.

제66항에 있어서, R^6이 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 68.

제51항에 있어서, x가 0, 1 또는 2이고, R^4가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6}) 알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 69.

제51항에 있어서, R^3이 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

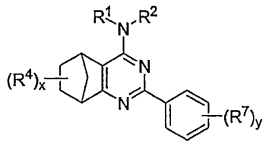
청구항 70.

제51항에 있어서, 2개의 R^4가 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환을 형성하는 화합물.

청구항 71.

제70항에 있어서, 2개의 R^4가 함께 사이클로알킬 그룹을 형성하고, 화학식 Ⅱ-B- i 의 구조를 갖는 화합물.

화학식 Ⅱ-B- i



위의 화학식 Ⅱ-B- i 에서,

R^1, R^2, R^4, R^7 및 x는 제15항에서 정의한 바와 같고,

y는 각각 독립적으로 0 내지 5이다.

청구항 72.

제51항에 있어서, y가 0 내지 2인 화합물.

청구항 73.

제72항에 있어서, y가 0이고, 환 A가 치환되지 않은 화합물.

청구항 74.

제51항에 있어서, R^7이 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

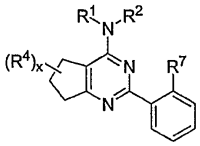
청구항 75.

제74항에 있어서, R^7이 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

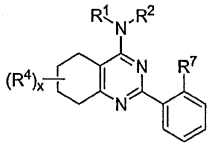
청구항 76.

제51항 내지 제75항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ⅲ-A, 화학식 Ⅲ-B 또는 화학식 Ⅲ-C의 화합물.

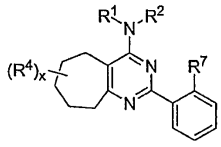
화학식 Ⅲ-A



화학식 Ⅲ-B



화학식 Ⅲ-C



위의 화학식 Ⅲ-A, Ⅲ-B 및 Ⅲ-C에서,

R^1, R^2, R^4 및 x는 제15항에서 정의한 바와 같고,

R^7은 각각 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-4}알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, -COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

청구항 77.

제76항에 있어서, 화학식 Ⅲ-B의 화합물.

청구항 78.

제76항에 있어서, 화학식 Ⅲ-A의 화합물.

청구항 79.

제78항에 있어서, x가 0이고, R^7이 하이드록시이며, R^1 및 R^2가 둘 다 C_{1-4} 알킬이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리딜, 피페리디닐 또는 모르폴리닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 80.

제79항에 있어서, x가 0이고, R^7이 하이드록시이며, R^1 및 R^2가 둘 다 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리딜 또는 피페리디닐 환을 형성하는 화합물.

청구항 81.

제80항에 있어서, x가 0이고, R^7이 하이드록시이며, R^1 및 R^2가 둘 다 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리딜 환을 형성하는 화합물.

청구항 82.

제76항에 있어서,

a) R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환; 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]으로부터 선택되며,

b) x가 0, 1 또는 2이고, R^4가 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 83.

제76항에 있어서,

a) R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이고,

b) x가 0, 1 또는 2이고, R^4가 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 84.

제76항에 있어서,

a) R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, 3급-부틸 또는 n-부틸이고,

b) x가 0, 1 또는 2이고, R^4가 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며,

c) R^7이 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 85.

제76항에 있어서,

(ⅰ) R^7이 하이드록시이며,

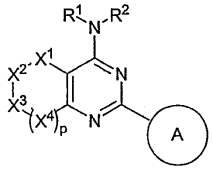
(ⅱ) R^1 및 R^2가 둘 다 C_{1-4} 알킬, 바람직하게는 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리디닐 환 또는 모르폴리닐 환을 형성하고,

(ⅲ) x가 0인, 화학식 Ⅲ-C의 화합물.

청구항 86.

제1항에 있어서, 화학식 Ⅳ의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 Ⅳ



위의 화학식 Ⅳ에서,

p는 0, 1 또는 2이고,

X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 원자가와 안정성에 따라 NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O 및 SO_2로부터 선택되며, 단 X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 동시에 CHR^4는 아니고,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이거나, C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성(여기서, R^1, R^2, 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^6$으로 임의로 치환된다)하고,

환 A는 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환이고,

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이고,

Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄(Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 치환된다)이고,

R^x는 각각 독립적으로 R', 할로겐, $N0_2$ 및 CN으로부터 선택되며,

R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고,

R'은 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되거나, R과 R', 또는 2개의 R'이 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고,

R^3, R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2$(C_{1-6} 지방족)그룹, $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이며,

단 a) R^2가 임의로 치환된 인다졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고,

b) R^2가 임의로 치환된 피라졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니며,

c) R^2가 1,2,4-트리아졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고,

d) p가 1인 경우,

ⅰ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-모르폴리노를 형성하고 환 A가 치환되지 않은 페닐인 경우, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각

1) CH_2, $CH(CH_2)Ph$, NR^3 및 $CHCH_3$,

2) CH_2, CH_2, CH_2 및 S,

3) CH_2, S, CH_2 및 S,

4) CH_2, CH_2, S 및 CH_2,

5) CH_2, CHMe, S 및 CH_2, 또는

6) CHMe, CH_2, $N(CH_2)Ph$ 및 CH_2가 아니고,

ⅱ) 환 A가 이미다졸-1-일인 경우, R^1은 수소가 아니고 R^2는 CH_2Ph, $(CH_2)_20(CH_2)_2OH$ 또는 $-CH_2$(1,3-벤조디옥솔-5-일)이 아니며,

ⅲ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리디닐을 형성하는 경우,

1) X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이고 X^4가 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

2) X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고 X^3이 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

ⅳ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리지닐을 형성하고 X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이며 X^4가 S인 경우, 환 A는 3-NO_2Ph, 4-피리디닐 또는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

ⅴ) X^1, X^2, X^3 및 X^4 중의 어느 하나가 NR^3이고 그 외의 X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며 R^1 및 R^2가 각각 Me, H, CH_2Ph 또는 $(CH_2)_2NMe_2$인 경우, 환 A는 6-위치에서 치환된 피리드-2-일이 아니고,

ⅵ) X^1, X^2 및 X^3이 각각 CH_2이고 X^4가 S이며 R^1이 H이고 R^2가 $-CH_2-C\equiv CH$인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

ⅶ) X^1이 NMe이고 X^2, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며 R^1이 H이고 R^2가 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

ⅷ) X^1, X^2 및 X^4가 각각 CH_2이고 X^3이 S이며 R^1 및 R^2가 각각 Me인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

e) p가 0인 경우,

ⅰ) X^1이 CH_2이고 X^2가 NR^3이며 X^3이 C=O이거나, X^1이 C=O이고 X^2가 CHR^4이며 X^3이 NR^3이거나, X^2가 NR^3이고 X^2가 C=O이며 X^3이 CHR^4이거나, X^1이 CH_2이고 X^2가 O이며 X^3이 C=O인 경우, R^1이 수소이고 R^2가 치환되지 않은 페닐 또는 $-CH_2CH_2Cl$이거나, R^1과 R^2가 함께 임의로 치환된 피페라지닐, 모르폴리노, 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하면, 환 A는 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐이 아니고,

ⅱ) X^1이 CHR^4이고 X^2가 SO_2이며 X^3이 CHR^4이고 R^1과 R^2가 함께 피페라지닐을 형성하는 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

ⅲ) X^1 및 X^2이 CHR^4이고 X^3이 O이며 R^1이 수소이고 R^2가 $-C(=O)CH_3$인 경우, 환 A는 치환되지 않은 푸릴이 아니고,

ⅳ) X^1이 S이고 X^2가 CHR^4이며 X^3이 CHR^4이거나, X^1이 CHR^4이고 X^2가 S이며 X^3이 CHR^4이거나, X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 S인 경우, 환 A는 임의로 치환된 N-결합된 모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 치환되지 않은 페닐 또는 사이클로프로필이 아니고,

ⅴ) X^1이 CHR^4이고 X^2가 NR^3이며 X^3이 CHR^4이고 R^1과 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 6-메틸-2-피리딜이 아니며,

ⅵ) X^1이 NR^3이고 X^2가 C=O이며 X^2가 NR^3이고 R^1과 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고,

ⅶ) X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 NR^3이며 R^1이 수소이고 R^2가 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며,

추가로, p가 1인 경우, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 동시에 CHR^4가 아니거나, p가 0인 경우, X^1, X^2 및 X^3은 각각 동시에 CHR^4가 아니다.

청구항 87.

제86항에 있어서, p가 0 또는 1인 화합물.

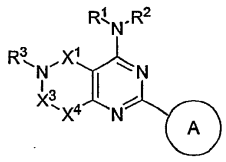
청구항 88.

제86항에 있어서, X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 1개 또는 2개가 NR^3, S, O, S=O 또는 SO_2이고 나머지가 각각 CHR^4인 화합물.

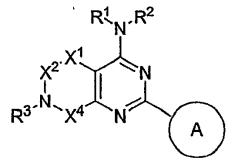
청구항 89.

제86항에 있어서, 화학식 Ⅳ-A 내지 화학식 Ⅳ-N의 화합물로부터 선택되는 화합물.

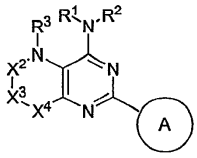
화학식 Ⅳ-A



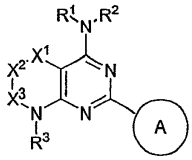
화학식 Ⅳ-B



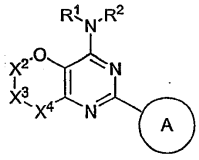
화학식 Ⅳ-C



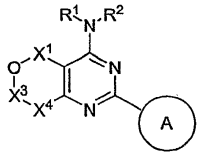
화학식 Ⅳ-D



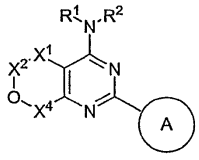
화학식 Ⅳ-E



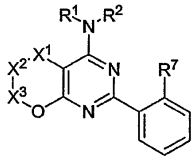
화학식 Ⅳ-F



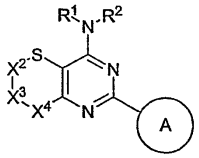
화학식 Ⅳ-G



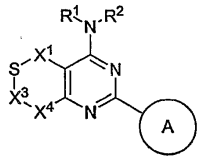
화학식 Ⅳ-H



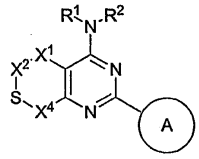
화학식 Ⅳ-I



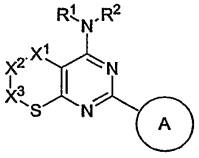
화학식 Ⅳ-J



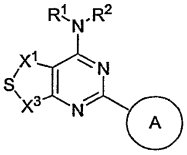
화학식 Ⅳ-K



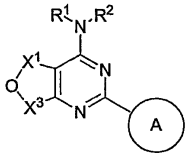
화학식 Ⅳ-L



화학식 Ⅳ-M



화학식 Ⅳ-N



위의 화학식 Ⅳ-A 내지 화학식 Ⅳ-N에서,

R^1, R^2, X^1, X^2 및 A는 제86항에서 정의한 바와 같다.

청구항 90.

제89항에 있어서, 황 환 원자가 설폭시 또는 설포닐로 대체되는, 화학식 Ⅳ-I, 화학식 Ⅳ-J, 화학식 Ⅳ-K, 화학식 Ⅳ-L 또는 화학식 Ⅳ-M의 화합물.

청구항 91.

제86항에 있어서, R^1 및 R^2가 둘 다 수소가 아니고, R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환; 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]으로부터 선택되는 화합물.

청구항 92.

제86항에 있어서, R^1 및 R^2가 둘 다 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]인 화합물.

청구항 93.

제92항에 있어서, R^1 및 R^2가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]이고, 바람직한 R^1 및 R^2 그룹이 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸인 화합물.

청구항 94.

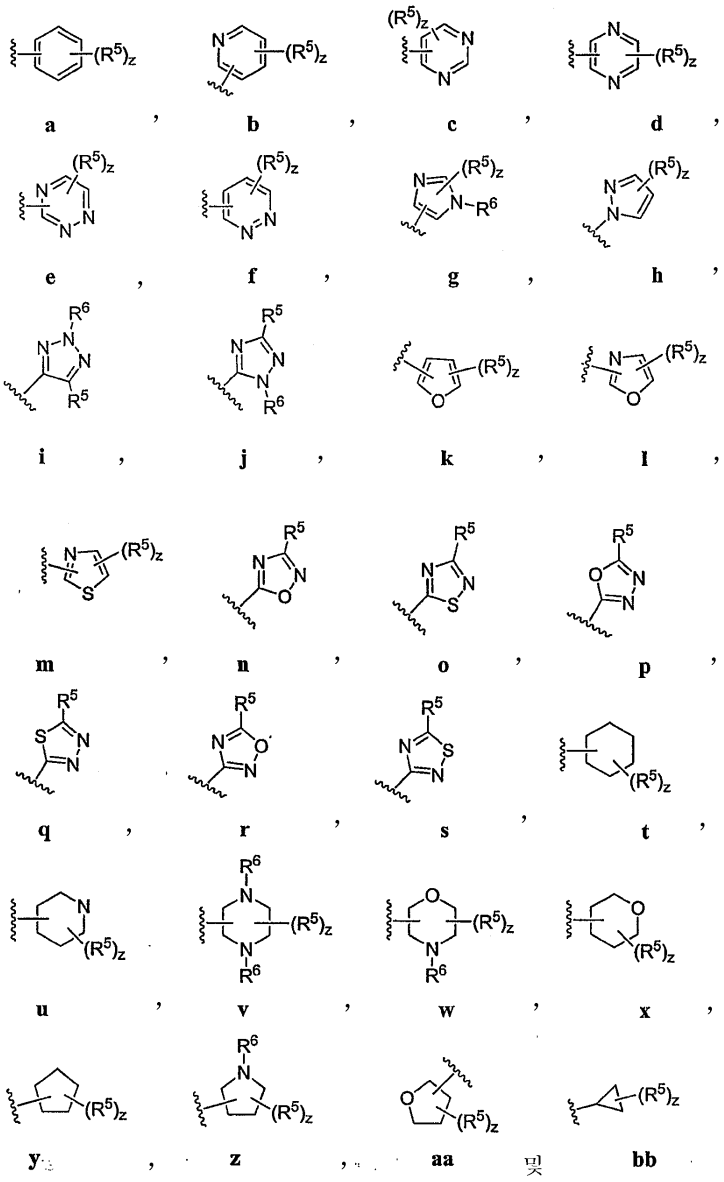
제86항에 있어서, R^1 및 R^2 중의 어느 하나가 수소이고 R^1 및 R^2 중의 다른 하나가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환인 화합물.

청구항 95.

제94항에 있어서, R^1 및 R^2 중의 어느 하나가 수소이고 R^1 및 R^2 중의 다른 하나가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]인 화합물.

청구항 96.

제86항 또는 제94항에 있어서, R^1 또는 R^2가 화학식



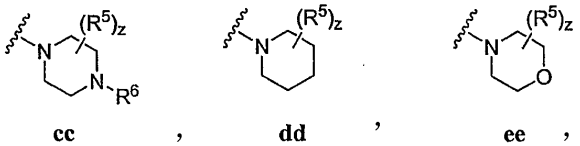
(여기서, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다)으로부터 선택되는 화합물.

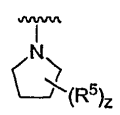
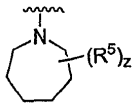
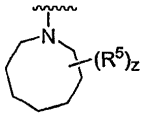
청구항 97.

제86항에 있어서, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 환을 형성하는 화합물.

청구항 98.

제97항에 있어서, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 화학식




ff ,

gg 및

hh (여기서, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다)으로부터 선택된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 그룹을 형성하는 화합물.

청구항 99.

제98항에 있어서, R^1 및 R^2가 함께 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(ff), 피페리딘-1-일(dd), 피페라진-1-일(cc) 또는 모르폴린-4-일(ee)을 형성하는 화합물.

청구항 100.

제99항에 있어서, z가 0 내지 2인 화합물.

청구항 101.

제100항에 있어서, z가 0이고, 환이 치환되지 않은 화합물.

청구항 102.

제86항에 있어서, R^5가 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 103.

제102항에 있어서, R^5가 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 104.

제86항에 있어서, R^6이 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 105.

제104항에 있어서, R^6이 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질인 화합물.

청구항 106.

제86항에 있어서, R^4가 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 및 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 107.

제86항에 있어서, R^4가 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $-S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 및 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 108.

제86항에 있어서, R^3이 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 109.

제108항에 있어서, R^3이 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CH_2OH$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질인 화합물.

청구항 110.

제86항에 있어서, 환 A가, 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환인 화합물.

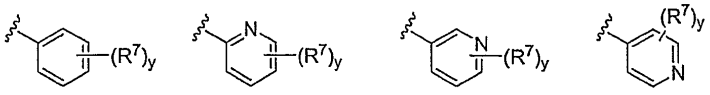
청구항 111.

제110항에 있어서, 환 A가 각각 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환되는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피롤릴, 피페리디닐, 인돌릴, 인다

졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸릴, 벤조피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤즈티아졸릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 트리아졸릴, 벤조트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 푸라노일, 벤조푸라노일 또는 트리아지닐 환인 화합물.

청구항 112.

제111항에 있어서, 환 A가 화학식



a , **b** , **c** 또는 **d** 의 임의로 치환된 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜(여기서, y는 각각 독립적으로 0 내지 5이다)인 화합물.

청구항 113.

제86항에 있어서, R^7이 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 및 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 114.

제113항에 있어서, R^7이 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $-S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 115.

제86항에 있어서, R^8이 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 116.

제115항에 있어서, R^8이 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$ 알킬), $-CH_2OH$, $-SO_2(C_1-C_4$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질인 화합물.

청구항 117.

제89항에 있어서, R^1이 수소 또는 메틸이며, R^2가 메틸, 5-메틸-피라졸-3-일, 5-플루오로-벤조피라졸-3-일 또는 벤조피라졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며, R^3이 수소, 아실, 1-옥소-2-메톡시-에틸, 1-옥소-프로필, 메틸설포닐, 에틸설포닐 또는 벤질이고, 환 A가 할로, 트리플루오로메틸, 하이드록시, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 임의로 치환된 페닐이거나, 환 A가 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-3-일인 화학식 Ⅳ-A의 화합물.

청구항 118.

제89항에 있어서, R^1이 수소 또는 메틸이며, R^2가 메틸, 5-메틸-피라졸-3-일, 5-플루오로-벤조피라졸-3-일 또는 벤조피라졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며, R^3이 수소 또는 벤질이고, 환 A가 할로, 트리플루오로메틸, 하이드록시, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 임의로 치환된 페닐이거나, 환 A가 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-3-일인 화학식 Ⅳ-A의 화합물.

청구항 119.

제89항에 있어서, R^1이 수소 또는 메틸이며, R^2가 메틸, 5-메틸-피라졸-3-일, 5-플루오로-벤조피라졸-3-일 또는 벤조피라졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며, R^3이 수소 또는 벤질이고, 환 A가 할로, 하이드록시 또는 C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 임의로 치환된 페닐인 화학식 Ⅳ-A의 화합물.

청구항 120.

제89항에 있어서, R^1이 수소 또는 메틸이며, R^2가 메틸 또는 5-플루오로벤즈이미다졸-3-일, 5-메틸이미다졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며, R^3이 수소, C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알킬설포닐, 아실, 메틸카복시에틸, C_{1-4} 알킬카보닐, 메톡시메틸카보닐 또는 벤조일이고, 환 A가 2-하이드록시, 2-트리플루오로메틸, 4-메틸, 4-카복실산, 4-트리플루오로메틸옥시 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐인 화학식 Ⅳ-B의 화합물.

청구항 121.

제89항에 있어서, R^1이 수소 또는 메틸이며, R^2가 메틸 또는 5-플루오로벤즈이미다졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며, R^3이 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알킬설포닐, 아실, 메틸카복시에틸, C_{1-4} 알킬카보닐 또는 벤조일이고, 환 A가 2-하이드록시, 2-트리플루오로메틸 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐인 화학식 Ⅳ-A의 화합물.

청구항 122.

제89항에 있어서, R^1 및 R^2가 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이고, R^3이 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알킬설포닐 또는 벤조일이고, 환 A가 2-하이드록시 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐인 화학식 Ⅳ-B의 화합물.

청구항 123.

제89항에 있어서, R^1 및 R^2가 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이고, R^3이 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질이며, 환 A가 2-하이드록시 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐인 화학식 Ⅳ-B의 화합물.

청구항 124.

제89항에 있어서, R^1 및 R^2가 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이고, R^3이 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알콕시이며, 환 A가 2-하이드록시 페닐 또는 2-C_{1-4} 알콕시페닐인 화학식 Ⅳ-B의 화합물.

청구항 125.

제89항에 있어서, R^1 및 R^2가 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이고, R^3이 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알콕시이며, 환 A가 2-하이드록시 페닐인 화학식 Ⅳ-B의 화합물.

청구항 126.

제89항에 있어서, R^1이 수소 또는 메틸이며, R^2가 메틸, 벤즈이미다졸-3-일, 5-메틸-이미다졸-3-일이고, 환 A가 2-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐 또는 페닐인 화학식 Ⅳ-M의 화합물.

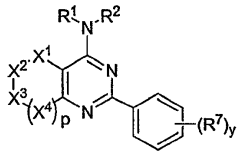
청구항 127.

제89항에 있어서, R^1이 수소 또는 메틸이며, R^2가 메틸, 벤즈이미다졸-3-일, 5-메틸-이미다졸-3-일이고, 환 A가 2-트리플루오로메틸페닐 또는 페닐인 화학식 Ⅳ-M의 화합물.

청구항 128.

제87항에 있어서, 화학식 Ⅴ의 화합물.

화학식 Ⅴ



위의 화학식 Ⅴ에서,

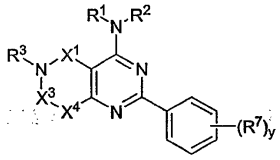
R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, R^7 및 y는 각각 제86항에서 정의한 바와 같고,

p는 0 또는 1이다.

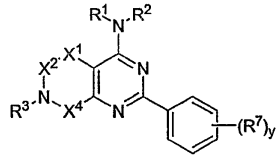
청구항 129.

제128항에 있어서, 화학식 V-A 내지 화학식 V-N 중의 어느 하나의 구조를 갖는 화합물.

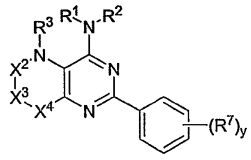
화학식 V-A



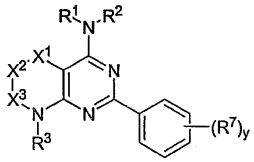
화학식 V-B



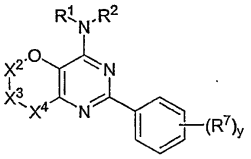
화학식 V-C



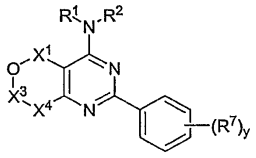
화학식 V-D



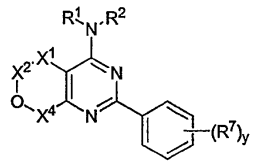
화학식 V-E



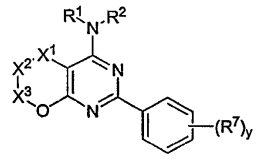
화학식 V-F



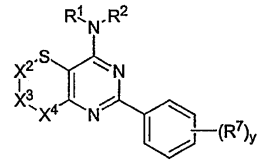
화학식 V-G



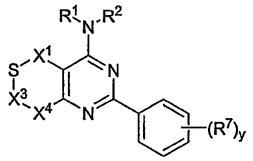
화학식 V-H



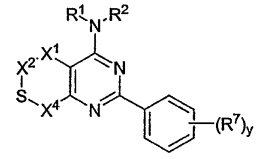
화학식 V-I



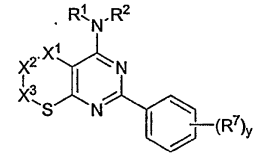
화학식 V-J



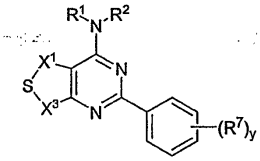
화학식 V-K



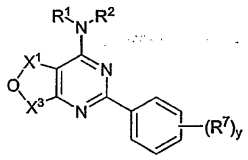
화학식 V-L



화학식 V-M



화학식 V-N



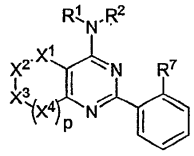
위의 화학식 V-A 내지 V-N에서,

R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, R^7 및 y는 각각 제86항에서 정의한 바와 같다.

청구항 130.

제128항에 있어서, 화학식 VI의 화합물.

화학식 VI



위의 화학식 VI에서,

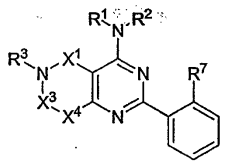
R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4 및 p는 각각 제86항에서 정의한 바와 같고,

R^7은 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, -SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

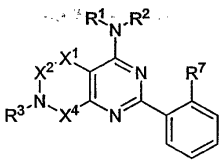
청구항 131.

제130항에 있어서, 화학식 VI-A 내지 VI-N으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물.

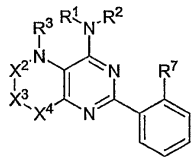
화학식 VI-A



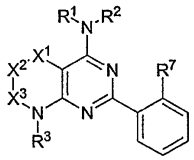
화학식 VI-B



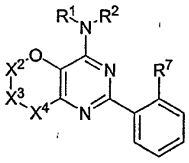
화학식 VI-C



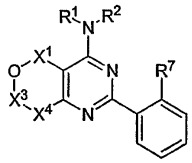
화학식 VI-D



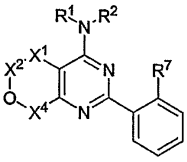
화학식 VI-E



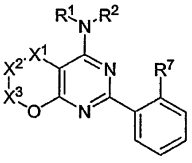
화학식 VI-F



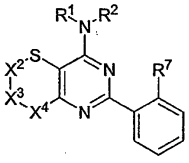
화학식 VI-G



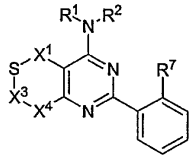
화학식 VI-H



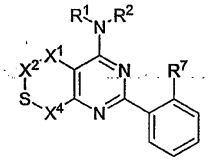
화학식 VI-I



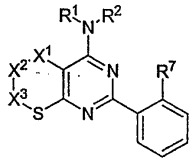
화학식 VI-J



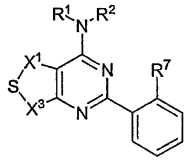
화학식 VI-K



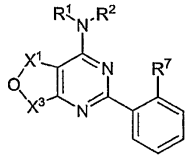
화학식 VI-L



화학식 VI-M



화학식 VI-N



위의 화학식 VI-A 내지 VI-N에서,

R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 제86항에서 정의한 바와 같고,

R^7은 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, -SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

청구항 132.

제131항에 있어서,

a. R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환; 및 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2로 임의로 대체된다]으로부터 선택되고,

b. R^3이 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 및 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며,

c. R^4가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 및 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 133.

제131항에 있어서,

a. R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이고,

b. R^3이 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이며,

c. R^4가 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 및 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 134.

제131항에 있어서,

a. R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이고,

b. R^3이 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이며,

c. R^4가 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고,

d. R^7이 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $-S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

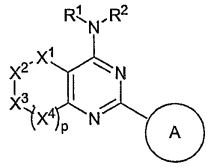
청구항 135.

제1항 또는 제15항에 따르는 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체 또는 보조제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 136.

급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 증상, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군, 실금, 내장통, 골관절염성 통증, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경장애, 근통, 좌골신경통, 요통, 두통 또는 후두통, 격통 또는 난치통, 침해성 통증, 파괴성 통증, 수술후 통증 및 암 통증으로부터 선택된 질환, 장애 또는 질병이 있는 환자에게 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여하는 단계를 포함하여, 이들 질환, 장애 또는 질병을 치료하거나 완화시키는 방법.

화학식 I



위의 화학식 I 에서,

p는 0, 1 또는 2이고,

X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O 및 SO_2로부터 선택되며,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이거나, C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성(여기서, R^1, R^2 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^6$로 임의로 치환된다)하고,

환 A는 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환이고,

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이며,

Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄(여기서, Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 치환된다)이며,

R^x는 각각 독립적으로 R', 할로겐, $N0_2$ 또는 CN으로부터 선택되며,

R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고,

R'은 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환, 또는 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, R과 R' 또는 2개의 R'이 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고,

R^3, R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ 지방족), $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이다.

청구항 137.

제136항에 있어서, 화합물이 제1항 또는 제15항에 따르는 화합물인 방법.

청구항 138.

제136항에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이 전압 개폐 나트륨 채널의 활성화 또는 과다활동에 관련되는 방법.

청구항 139.

제136항에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이 전압 개폐 칼슘 채널의 활성화 또는 과다활동과 관련되는 방법.

청구항 140.

제139항에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증인 방법.

청구항 141.

제136항에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이 근통, 좌골 신경통, 요통, 두통 또는 후두통인 방법.

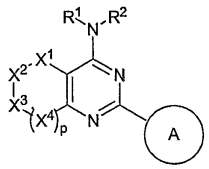
청구항 142.

제136항에 있어서, 질환, 장애 또는 질병이 격통 또는 난치통, 급성 통증, 수술후 통증, 요통 또는 암 통증인 방법.

청구항 143.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 환자에게 투여하거나 생물학적 시료에 접촉시키는 단계를 포함하여, 환자 또는 생물학적 시료에서 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성을 억제하는 방법.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

p는 0, 1 또는 2이고,

X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O 및 SO_2로부터 선택되며,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소이거나, C_{1-6} 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성(여기서, R^1, R^2 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^6$로 임의로 치환된다)하고,

환 A는 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 환이고,

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이며,

Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄(여기서, Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 치환된다)이며,

R^x는 각각 독립적으로 R', 할로겐, $N0_2$ 또는 CN으로부터 선택되며,

R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고,

R'은 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환, 또는 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, R과 R' 또는 2개의 R'이 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고,

R^3, R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ 지방족), $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이다.

청구항 144.

제143항에 있어서, 화합물이 제1항 또는 제15항에 따르는 화합물인 방법.

청구항 145.

제136항 또는 제143항에 있어서, 화합물이 표 1로부터 선택되는 방법.

청구항 146.

표 1로부터 선택된 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 전압 개폐 나트륨 채널 및 칼슘 채널 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함한 약제학적으로 허용되는 조성물 및 각종 질환의 치료에서의 이 조성물의 사용 방법도 제공한다.

배경기술

Na 채널은 뉴런 및 심근세포와 같은 모든 흥분성 세포에서 활동 전위의 생성에 있어 중요하다. 이들은 뇌, 위장관의 평활근, 골근, 말초 신경계, 척수 및 기도를 포함하는 흥분성 조직에서 중심적 역할을 한다. 이처럼 이들은 간질(참조: Moulard, B. 및 D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91), 통증(참조: Waxman, S. G., S. Dib-Hajj 등 (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7635-9 및 Waxman, S. G., T. R. Cumins 등 (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28), 근긴장증(참조: Meola, G. 및 V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61 및 Mankodi, A. 및 C. A.Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52), 운동 실조증(참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney 등 (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81), 다발성 경화증(참조: Black, J. A., S. Dib-Hajj 등 (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci U S A 97(21): 11598-602, 및 Renganathan, M., M. Gelderblom 등 (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959 (2): 235-42), 과민성 대장 증후군(참조: Su, X., R. E. Wachtel 등 (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal rootganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, 및 Laird, J. M., V. Souslova 등 (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8(SNS/PN3)-null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6), 요실금 및 내장통(참조: Yoshimura, N., S. Seki 등 (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6), 및 불안 및 우울증과 같은 여러 정신적 기능 장애(참조: Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73)와 같은 각종 질환에서 중요한 역할을 한다.

전압 개폐 Na 채널은 9개의 상이한 아형(NaV1.1~NaV1.9)으로 이루어지는 유전자 족을 포함한다. 표 1에서 보는 바와 같이, 이들 아형은 조직 특이적 국재화 및 기능적 차이를 나타낸다(참조: Goldin, A. L.(2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). 유전자 족 중 3개의 구성원(NaV1.8, 1.9, 1.5)은 잘 알려진 Na 채널 차단자인 TTX에 의한 차단에 저항력이 있어 이 유전자 족 내의 아형 특이성을 증명한다. 돌연변이 분석은 TTX 결합을 위한 주요한 잔기로서 글루타메이트 387을 확인하였다(참조: Noda, M., H. Suzuki 등 (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel Ⅱ FEES Lett 259(1): 213-6).

[표 1]

Na 이소형태	조직	TTX IC50	징후
NaV1.1	CNS, PNS 뉴런 세포체	10nM	통증, 간질, 신경퇴행
NaV1.2	CNS, 축삭에서 높음	10nM	신경퇴행 간질
NaV1.3	CNS, 배, 손상된 신경	15nM	통증, 간질
NaV1.4	골격근육	25nM	근긴장
NaV1.5	심장	2μM	부정맥, 장기간 QT
NaV1.6	CNS 만연성, 가장 풍부	6nM	통증, 운동 장애
NaV1.7	PNS, DRG, 종말 신경내분비	25nM	통증, 신경내분비 장애
NaV1.8	PNS, DRG 및 TG의 작은 뉴런	>50μM	통증
NaV1.9	PNS, DRG 및 TG의 작은 뉴런	1μM	통증
약어: CNS = 중추 신경계, PNS = 말초 신경계, DRG = 척수 신경절, TG = 삼차 신경절			

일반적으로, 전압 개폐 나트륨 채널(NaV)은 신경계 내의 흥분성 조직에서 활동 전위의 급속 상행각을 개시하는 역할을 하며, 이것은 정상적 및 비정상적 통각을 구성 및 암호화하는 전기 신호를 송달한다. NaV 채널의 길항제는 이들 통증 신호를 약화시키며 제한없이 급성, 만성, 염증성 및 신경성 통증을 포함하는 각종 통증을 치료하는 데에 유용하다. TTX, 리도카인(참조: Mao, J. 및 L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87(1): 7-17), 부피바카인, 페니토인(참조: Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6(Suppl A): 61-8), 라모트리긴(참조: Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigerninal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S25-32 및 Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur. J. Pain 6(Suppl A): 61-8) 및 카바마제핀(참조: Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" Neurology 59(5 Suppl 2): S14-7)과 같은 공지된 NaV 길항제는 사람 및 동물 모델에서 통증을 완화시키는 데에 유용한 것으로 보인다.

조직 손상 또는 염증의 존재에서 진행되는 통각과민(자극에 대한 극심한 감응성)은 적어도 부분적으로는, 손상 부위를 자극하는 고역치 일차 구심 신경 뉴런의 흥분도의 증가를 반영한다. 전압 민감성 나트륨 채널의 활성화는 뉴런의 활동 전위의 생성 및 전파에 있어 중요하다. NaV 전류의 조절은 뉴런의 흥분도를 조절하는 데에 사용되는 내생적 기작임을 나타내는 증거가 늘고 있다(참조: Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). 동역학적 및 약물학적으로 뚜렷한 몇 가지의 전압 개폐 나트륨 채널이 척수 신경절(DRG) 뉴런에서 발견되었다. TTX-저항성 전류는 마이크로몰 농도의 테트로도톡신에 대해 반응이 없으며, 다른 전압 개폐 나트륨 채널에 비해 활성화 및 비활성화 동역학이 느리고 활성화 역치가 더욱 탈분극화되어 있다. TTX-저항성 나트륨 전류는 통증에 포함되는 것으로 보이는 감각 뉴런들의 아집단에 주로 제한된다. 구체적으로, TTX-저항성 나트륨 전류는 작은 세포체 직경을 갖고 소직경의 저속 축색 돌기를 발생시키며 캅사이신에 민감한 뉴런에서 거의 독점적으로 발현된다. 다수의 실험적 증거는 TTX-저항성 나트륨 채널이 C-섬유에서 발현되며 통증 정보를 척수에 전달함에 있어 중요하다는 사실을 증명한다.

TTX-저항성 나트륨 채널(NaV1.8)의 유일한 영역을 표적화하는 안티센스 올리고-데옥시뉴클레오티드의 척수강내 투여는 PGE_2-유도된 통각과민을 현저하게 감소시킨다(참조: Khasar, S. G., M. S. Gold 등 (1998) "A tetrodotoxin-

resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" Neurosci Lett 256(1): 17-20). 더욱 최근에, 우드(Wood)와 그의 동료들은 기능적 NaV1.8을 결여시킨 유전자 적중 생쥐를 만들어 냈다. 돌연변이는 항염증제 카라기난에 대한 동물의 반응을 분석하는 시험에서 진통 효과를 갖는다(참조: Akopian, A. N., V. Souslova 등 (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in painpathways" Nat Neurosci 2(6): 541-8). 또한, 이들 동물에서는 기계 및 온도 수용 작용이 둘 다 결여된 것으로 관찰되었다. NaV1.8 유전자 적중 돌연변이에 의해 나타나는 무통각은 통증에서의 TTX-저항성 전류의 역할에 대한 관찰과 일치한다.

면역조직화학적 반응계내 혼성화 및 시험관내 전기생리적 실험은 모두 나트륨 채널 NaV1.8이 척수 신경절과 삼차 신경절의 작은 감각 뉴런들에 선택적으로 국재된다는 사실을 보여준다(참조: Akopian, A. N., L. Sivilotti 등(1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" Nature 379(6562): 257-62). 이들 뉴런의 주요 역할은 통증 자극의 탐지 및 전달이다. 안티센스 및 면역조직화학적 증거는 또한 신경병증성 통증에서의 NaV1.8의 역할을 입증한다(참조: Lai, J., M. S. Gold 등 (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" Pain 95(1-2): 143-52, 및 Lai, J., J. C. Hunter 등 (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin- resistant sodium channels in sensory neurons" Methods Enzymol 314: 201-13). NaV1.8 단백질은 신경 손상에 인접한 손상되지 않은 C-섬유들을 따라 상향조절된다. 안티센스 처리는 신경을 따른 NaV1.8의 재분포를 막아주고 신경병증성 통증을 회복시킨다. 유전자 적중 및 안티센스 데이터는 염증성 및 신경병증성 통증의 탐지 및 전달에서의 NaV1.8의 역할을 뒷받침한다.

신경병증성 통증 상태에서는 Na 채널 분포의 개조 및 아형이 존재한다. 신경병증성 통증의 동물 모델에서는 손상된 신경에서 NaV1.8 및 NaV1.9의 발현은 크게 감소되는 반면 TTX 민감성 아단위 NaV1.3의 발현은 현저하게 상향조절된다(참조: Dib-Hajj, S. D., J. Fjell 등 (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." Pain 83(3): 591-600 및 Kim, C.H., Youngsuk, O. 등 (2001) "The changes in expression of three subtypes of TTX sensitive sodium channels in sensory neurons after spinal nerve ligation", Mol. Brain Res. 95: 153-61). NaV1.3의 증가의 시간적 추이는 신경 손상에 이은 동물 모델에서의 이질통의 출현과 유사하다. NaV1.3 전사의 상향 조절은 당뇨병성 신경증의 쥐 모델에서도 관찰된다(참조: M. J., Klein, J. P. 등 (2002) "Changes of sodium channel expression in experimental painful diabetic neuropathy." Ann Neurol. 52(6): 786-92). NaV1.3 채널의 생물 물리학은 활동 전위에 이은 불활성화 후에 매우 신속한 재촉발을 보인다는 점에서 두드러진다. 이것은 신경병증성 통증을 수반하는 병태생리적 활동에서 종종 나타나는 지연된 고 발화율을 설명한다(참조: Cummins, T. R., F. Aglieco 등 (2001) "Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" J Neurosci 21(16): 5952-61). 사람 NaV1.3 채널 단백질은 사람의 중추 및 말초 신경계에서 발현된다(참조: Chen, Y. H., Dale, T. J. 등 (2000) "Cloning, distribution and functional analysis of the type Ⅲ sodium channel from human brain." Eur. J. Neurosci. 12: 4281-89). 또한, 말초 신경계에서 NaV1.3 채널 단백질은 미손상 사람 신경에서는 검출되지 않고 손상된 사람 신경에서 검출되는데 이것은 사람의 병태생리적 질환에서 NaV1.3이 중요한 생리적 역할을 한다는 사실을 가리킨다. 증가된 NaV1.3 채널 발현과 뉴런 과다흥분성 사이에 높은 상호 관련성이 존재한다면, NaV1.3 채널, 특히 선택적 NaV1.3 채널 억제제는 신경병증성 통증의 치료에서 비선택적 Na+ 채널 억제제에 비하여 경감된 부작용을 갖는 효과적인 치료제를 제공할 것이다. 마찬가지로, NaV1.3 과발현은 간질 환자의 해마 추상체 뉴런에서 현저하게 상향 조절되므로 증가된 간질 뉴런 활성과도 관련이 있을 수 있고(참조: Whitaker, W. R. J., Faull, M. 등 (2001) "Changes in the mRNAs encoding voltage-gated sodium channel types Ⅱ and Ⅲ in human epileptic hippocampus." Neurosci. 106(2): 275-285), NaV1.3에 대해 약간의 선택성을 갖는 억제제는 특히 효과적인 항경련제 및 신경보호제일 수도 있다. NaV1.9는 척수 신경절과 삼차 신경절의 작은 감각 뉴런에 선택적으로 국재된다는 점에서 NaV1.8과 유사하다(참조: Fang, X., L. Djouhri 등 (2002) "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v) 1.9(NaN) in nociceptive primary afferent neurons." J Neurosci 22(17): 7425-33). 이것은 느린 불활성화 속도 및 활성화에 대한 좌측 이동된 전압 의존도를 갖는다(참조: Dib- Hajj, S., J. A. Black 등 (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" Trends Neurosci 25(5): 253-9). 이들 두 생물 물리적 특성은 NaV1.9가 통증 뉴런의 안정 막 전위를 확립하는 역할을 수행하도록 한다. NaV1.9 발현 세포의 안정 막 전위는 대부분의 다른 말초 및 중추 뉴런이 -65mV인데 반해 -55 내지 -50mV 범위이다. 이 지속적인 탈분극화는 대체로 NaV1.9 채널의 지연된 저수준 활성화에 기인한다. 이 탈분극화는 뉴런이 통증 자극에 반응하여 활동 전위를 점화시키기 위한 역치에 보다 쉽게 도달하도록 한다. NaV1.9 채널을 차단하는 화합물은 통증 자극의 탐지를 위한 설정점을 확립하는 데에 중요한 역할을 수행할 수 있다.

만성 통증에서는 신경 및 신경 말단이 팽창하고 과민해져서 약간의 자극 또는 심지어 무자극에서도 높은 주파수의 활동 전위를 나타낼 수 있다. 이들 병리학적 신경 팽창을 신경초종이라 일컬으며 이들 안에서 발현된 주요 나트륨 채널은 NaV1.8 및 NaV1.7이다(참조: Kretschmer, T., L. T. Happel 등 (2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry" Acta Neurochir(Wien) 144(8): 803-10; discussion

810). NaV1.6 및 NaV1.7도 척수 신경절 뉴런에서 발현되며 이들 세포에서 보이는 작은 TTX 민감성 요소에 기여한다. 따라서 특히 NaV1.7은 신경 내분비 흥분도에서의 그의 역할 이외에 잠재적인 통증 표적일 수 있다(참조: Klugbauer, N., L. Lacinova 등 (1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" Embo J 14(6): 1084-90).

NaV1.1(참조: Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki 등 (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partialseizures." Neurology 57(4): 703-5) 및 NaV1.2(참조: Sugawara, T., Y. Tsurubuchi 등(2001) "A missense mutation of the Na^+ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" Proc Natl Acad Sci U S A 98(11): 6384-9)는 열성 발작을 포함한 간질과 연관이 있다. 열성 발작과 관련한 NaV1.1에는 9종 이상의 유전적 돌연변이가 존재한다(참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney 등 (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81).

NaV1.5에 대한 길항제가 개발되어 심부정맥의 치료에 사용되고 있다. 전류에 더욱 큰 비불활성화 요소를 생기게 하는 NaV1.5에서의 유전자 결함은 사람에서의 QT 간격 연장과 관련이 있으며, 경구용 국소 마취제 메시틸린이 이 질병의 치료에 사용되고 있다(참조: Wang, D. W., K. Yazawa 등 (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." J Clin Invest 99(7): 1714-20).

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

전압 개폐 칼슘 채널은 막의 탈분극화에 반응하여 열림으로써 Ca이 세포외 환경으로부터 진입하도록 하는 막-스패닝(spanning) 복수-아단위 단백질이다. 초기에 칼슘 채널은 채널 개방의 시간 및 전압 의존도와 약리학적 차단에 대한 감도를 근거로 하여 분류되었다. 그 종류는 저전압 활성화(주로 T-유형) 및 고전압 활성화(L, N, P, Q 또는 R-유형)이다. 이 분류 체계는 표 I에 요약된 바와 같은 분자 아단위 조성을 근거로 한 명칭으로 대체되었다(Hockerman, G. H. 등 (1997) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37: 361-96; Striessnig, J. (1999) Cell. Physio. Biochem. 9: 242-69). 칼슘 채널을 구성하는 4개의 주요 아단위 유형인 α_1, $\alpha_2\delta$, β 및 γ가 존재한다(참조: De Waard 등, Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. In Ion Channels, (ed. T. Narahashi) 41-87, (Plenum, Press, New York, 1996)). α_1 아단위는 약리학적 특성의 주요 결정자이며 채널 공극과 전압 센서를 함유한다(Hockerman, G. H. 등 (1997) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37: 361-96; Striessnig, J. (1999) Cell. Physio. Biochem. 9: 242-69). 표 I에 나타난 바와 같이 α_1 아단위의 10개의 동위체가 알려져 있다. $\alpha_2\delta$ 아단위는 디설파이드 결합된 2개의 아단위 α_2와 막이동 δ 아단위로 구성된다. $\alpha_2\delta$ 아단위의 4개의 동위체인 $\alpha_2\delta$-1, $\alpha_2\delta$-2, $\alpha_2\delta$-3 및 $\alpha_2\delta$-4가 알려져 있다. β 아단위는 α_1 아단위에 결합된 비-글리코실화 세포질 단백질이다. 4개의 동위체인 β_1 내지 β_4가 알려져 있다. γ 아단위는 Ca_v1 및 Ca_v2 채널의 구성 요소로서 생화학적으로 단리된 막이동 단백질이다. 8개 이상의 동위체(γ_1 내지 γ_8)가 알려져 있다(Kang, M. G. 및

K. P. Campbell (2003) J. Biol. Chem. 278: 21315-8). 전압 개폐 칼슘 채널의 명칭은 표 Ⅰ에 나타낸 바와 같이 α_1 아단위의 내용을 근거로 한다. 각각의 Ca_v 유형이 다수의 상이한 아단위들의 조합에 상응하도록 각각의 α_1 아단위 유형은 다양한 β, $\alpha_2\delta$ 또는 γ 아단위들과 결합될 수 있다.

Ca_v 명칭	α_1 아단위	약리학적 명칭
$Ca_v1.1$	α_{1S}	L형
$Ca_v1.2$	α_{1C}	L형
$Ca_v1.3$	α_{1D}	L형
$Ca_v1.4$	α_{1F}	
$Ca_V2.1$	α_{1A}	P 또는 Q형
$Ca_V2.2$	α_{1B}	N형
$Ca_V2.3$	α_{1E}	R형
$Ca_V3.1$	α_{1G}	T형
$Ca_V3.2$	α_{1H}	T형
$Ca_V3.3$	α_{1I}	T형

Ca_v2 전류는 중추 및 말초 신경계 및 신경내분비 세포에서 거의 독점적으로 발견되며 시냅스이전 전압 개폐 칼슘 전류의 주된 형태를 구성한다. 시냅스이전 활동 전위는 채널 개방을 야기시키며 신경전달 물질 방출은 이어지는 칼슘 진입에 뚜렷하게 의존한다. 따라서 Ca_v2 채널은 신경전달 물질 방출의 조정에 있어 중요한 역할을 한다.

$Ca_v2.1$ 및 $Ca_v2.2$는 각각 펩티드 독소 ω-코노톡신-MVⅡC 및 ω-코노톡신-GVⅠA에 대한 고친화성 결합 부위를 함유하며, 이들 펩티드는 각각의 채널 유형의 분포와 기능을 측정하는 데에 사용된다. $Ca_v2.2$는 척수 신경절 뉴런과 척수 후각의 Ⅰ 및 Ⅱ 층판의 뉴런의 시냅스이전 신경 말단에서 높게 발현된다(Westenbroek, R. E. 등 (1998) J. Neurosci. 18: 6319-30; Cizkova, D 등 (2002) Exp. Brain Res. 147: 456-63). $Ca_v2.2$ 채널은 척수 내의 제2차 및 제3차 인터뉴런 사이의 시냅스이전 말단에서도 발견된다. 두 신경전달 부위는 뇌에 통증 정보를 전달함에 있어 매우 중요하다.

통증은 크게 급성, 염증성 및 신경병증성의 세 가지 형태로 나뉠 수 있다. 급성 통증은 조직 손상을 일으킬 수 있는 자극으로부터 유기체의 안전을 유지하는 중요한 보호적 기능을 수행한다. 심한 열적, 기계적 또는 화학적 자극은 주의하지 않을 경우, 유기체에 심한 손상을 일으킬 가능성이 있다. 급성 통증은 가해 환경으로부터 개체를 신속하게 이동시키는 역할을 한다. 급성 통증은 본래 일반적으로 일시적이며 격렬하다. 반면, 염증성 통증은 더욱 오래 지속될 수 있고 그 세기는 급이 더욱 높아진다. 염증은 조직 손상, 자가면역 반응 및 병원균 침투를 포함한 다수의 원인으로 일어날 수 있다. 염증성 통증은 섭스탄스 P, 히스타민, 산, 프로스타글란딘, 브라디키닌, CGRP, 시토킨, ATP 및 기타의 물질을 포함한 염증 도중 방출되는 각종 물질에 의해 매개된다(Julius, D. 및 A. I. Basbaum (2001) Nature 413 (6852): 203-10). 세 번째의 통증은 신경병증성으로, 신경 손상 또는 바이러스 감염으로 인한 신경 손상을 포함하며 뉴런 단백질과 회로의 재구성을 일으켜 병리학적 "감작화" 상태를 야기하는데 이는 수 년간 지속되는 만성 통증을 유발할 수 있다. 이 형태의 통증은 적응성의 이점을 제공하지 않으며 현재의 요법으로는 치료가 특히 어렵다.

통증, 특히 신경병증성 통증 및 난치통은 해결되지 않은 커다란 의학적 난국이다. 수 백만 명의 환자가 현재의 치료법으로는 잘 억제되지 않는 심한 통증을 앓고 있다. 현재 통증 치료에 사용되는 약물로는 NSAIDS, COX-2 억제제, 오피오이드, 트리사이클릭 항우울증제 및 항경련제가 포함된다. 신경병증성 통증은 높은 투여량이 도달될 때까지는 오피오이드에 잘 반응하지 않기 때문에 치료가 특히 어렵다. 가바펜틴은 현재 신경병증성 통증의 치료제로서 가장 널리 사용되고 있으나 단 60%의 환자에서 듣고 효능이 크지 않다. 이 약물은 일반적으로 안전하지만 높은 투여량에서는 진정 작용이 문제가 된다.

신경병증성 통증의 치료를 위한 표적으로서의 $Ca_v2.2$의 유효성은 이 채널의 선택적 펩티드 차단제인 지코노타이드(ω-코노톡신-MVⅡA로도 알려짐)를 사용한 연구에 의해 확인된다(Bowersox, S. S. 등 (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1243-9; Jain, K. K. (2000) Exp. Opin. Invest. Drugs 9: 2403-10; Vanegas, H. and H. Schaible (2000) Pain 85: 9-18). 사람에서 지코노타이드의 척수강내 주입은 난치 통증, 암 통증, 오피오이드 내성 통증 및 신경병증성 통증의 치

료에 효과적이다. 독소는 모르핀보다 효능이 커서 사람의 통증 치료에서 85%의 성공률을 갖는다. 경구 투여되는 $Ca_v2.2$의 길항제는 척수강내 주입할 필요 없이 동일한 효능을 가질 것이다. $Ca_v2.1$ 및 $Ca_v2.3$도 통증 경로의 뉴런 내에 있으며 이들 채널의 길항제는 통증 치료에 사용될 수 있다.

$Ca_v2.1$, $Ca_v2.2$ 또는 $Ca_v2.3$의 길항제는 과도한 칼슘 진입을 명백히 포함한 중추 신경계의 다른 병상을 치료하는 데에도 유용할 것이다. 대뇌 허혈 및 뇌졸중은 뉴런의 탈분극화로 인한 과도한 칼슘 진입과 관련이 있다. $Ca_v2.2$ 길항제 지코노타이드는 실험실용 동물을 사용한 국소 허혈 모델에서 경색 크기를 줄이는 데에 효과적이며, 이는 $Ca_v2.2$ 길항제가 뇌졸중의 치료에 사용될 수 있음을 제안한다. 마찬가지로, 뉴런 내의 과도한 칼슘 유입의 감소는 간질, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머병, 다발성 뇌경색 치매 및 다른 종류의 치매, 근위축성 측삭 경화증, 건망증, 또는 독물 또는 기타 독성 물질로 인한 신경 손상의 치료에도 유용할 수 있다.

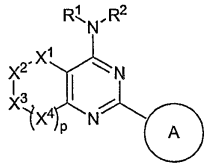
$Ca_v2.2$는 교감신경계의 뉴런으로부터의 신경전달 물질 방출도 매개하며 길항제는 고혈압, 심부정맥, 협심증, 심근 경색증 및 울혈성 심부전과 같은 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다.

상술한 바와 같이, 상기 설명된 질병에 대하여 현재 사용되는 나트륨 채널 차단제 및 칼슘 채널 차단제의 효능은 불행하게도 다수의 부작용에 의해 크게 제한되고 있다. 이들 부작용은 시력 불선명, 현기증, 구토 및 진정 작용과 같은 각종 CNS 교란은 물론 생명을 위협하는 보다 잠재적인 심부정맥 및 심부전증을 포함한다. 따라서, 바람직하게는 효능은 더욱 크면서 부작용은 적은 추가의 Na 채널 길항제 및 Ca 채널 길항제의 개발이 요구되고 있다.

<u>발명의 개요</u>

이제, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 조성물은 전압 개폐 나트륨 채널 억제제로서 유용하다는 사실이 밝혀졌다. 이들 화합물은 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

화학식 I



위의 화학식 I 에서,

R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, p 및 환 A는 아래에 정의한 바와 같다.

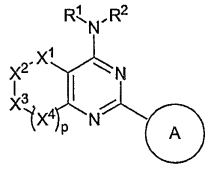
이들 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 제한 없이 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 증상, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금을 포함하는 각종 질환, 장애 또는 질병을 치료 또는 완화시키는 데에 유용하다.

발명의 상세한 설명

1. 본 발명의 화합물의 일반적 설명:

본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 채널 억제제로서 유용한 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I 에서,

p는 0, 1 또는 2이고;

X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O 및 SO_2로부터 선택되며;

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환; 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성(여기서, R^1, R^2 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^6$로 임의로 치환된다)하고;

환 A는 하나 이상의 탄소원자가 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자가 $-R^8$로 임의로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이고;

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이고;

Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄이고, Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 치환되며;

R^x는 각각 독립적으로 R', 할로겐, $N0_2$ 또는 CN으로부터 선택되며;

R은 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고;

R'은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환, 또는 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되거나, R과 R' 또는 2개의 R'이 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^3, R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2$(C_{1-6} 지방족), $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이다.

특정 양태에서, 본 명세서에 일반적으로 설명된 본 발명의 화합물에 대하여,

a) R^2가 임의로 치환된 인다졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고;

b) R^2가 임의로 치환된 피라졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니며;

c) R^2가 1,2,4-트리아졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고;

d) p가 1인 경우,

ⅰ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-모르폴리노를 형성하고 환 A가 치환되지 않은 페닐인 경우, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각

1) CH_2, $CH(CH_2)Ph$, NR^3 및 $CHCH_3$;

2) CH_2, CH_2, CH_2 및 S;

3) CH_2, S, CH_2 및 S;

4) CH_2, CH_2, S 및 CH_2;

5) CH_2, CHMe, S 및 CH_2; 또는

6) CHMe, CH_2, $N(CH_2)Ph$ 및 CH_2가 아니고;

ⅱ) 환 A가 이미다졸-1-일인 경우, R^1은 수소가 아니고 R^2는 CH_2Ph, $(CH_2)_20(CH_2)_2OH$ 또는 $-CH_2$(1,3-벤조디옥솔-5-일)이 아니며;

ⅲ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리디닐을 형성하는 경우,

1) X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이고 X^4가 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

2) X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고 X^3이 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

ⅳ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리지닐을 형성하고 X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이며 X^4가 S인 경우, 환 A는 3-NO_2Ph, 4-피리디닐 또는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

ⅴ) X^1, X^2, X^3 또는 X^4 중의 어느 하나가 NR^3이고 그 외의 X^1, X^2, X^3 또는 X^4는 각각 CH_2이며 R^1 및 R^2는 각각 Me, H, CH_2Ph 또는 $(CH_2)_2NMe_2$인 경우, 환 A는 6-위치에서 치환된 피리드-2-일이 아니고;

ⅵ) X^1, X^2 및 X^3이 각각 CH_2이고 X^4가 S이며 R^1이 H이고 R^2가 $-CH_2-C\equiv CH$인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

ⅶ) X^1이 NMe이고 X^2, X^3 및 X^4가 각각 CH_2이며 R^1이 H이고 R^2가 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

ⅷ) X^1, X^2 및 X^4가 각각 CH_2이고 X^3이 S이며 R^1 및 R^2가 각각 Me인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

e) p가 0인 경우,

i) X^1이 CH_2이고 X^2가 NR^3이며 X^3이 C=O이거나; X^1이 C=O이고 X^2가 CHR^4이며 X^3이 NR^3이거나; X^2가 NR^3이고 X^2가 C=O이며 X^3이 CHR^4이거나; X^1이 CH_2이고 X^2가 O이며 X^3이 C=O인 경우, R^1이 수소이고 R^2가 치환되지 않은 페닐 또는 $-CH_2CH_2Cl$이거나, R^1과 R^2가 함께 임의로 치환된 피페라지닐, 모르폴리노, 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하면, 환 A는 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐이 아니고;

ii) X^1이 CHR^4이고 X^2가 SO_2이며 X^3이 CHR^4이고 R^1과 R^2가 함께 피페라지닐을 형성하는 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

iii) X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 O이며 R^1이 수소이고 R^2가 $-C(=O)CH_3$인 경우, 환 A는 치환되지 않은 푸릴이 아니고;

iv) X^1이 S이고 X^2가 CHR^4이며 X^3이 CHR^4이거나; X^1이 CHR^4이고 X^2가 S이며 X^3이 CHR^4이거나; X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 S인 경우, 환 A는 임의로 치환된 N-결합된 모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 치환되지 않은 페닐 또는 사이클로프로필이 아니고;

v) X^1이 CHR^4이고 X^2가 NR^3이며 X^3이 CHR^4이고 R^1과 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 6-메틸-2-피리딜이 아니며;

vi) X^1이 NR^3이고 X^2가 C=O이며 X^2는 NR^3이고 R^1 및 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

vii) X^1 및 X^2가 CHR^4이고 X^3이 NR^3이며 R^1이 수소이고 R^2가 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니다.

다른 특정한 양태에서, 본 명세서에 일반적으로 설명된 본 발명의 화합물에 대하여,

a) X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 CHR^4이고 p가 0 또는 1인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고;

b) X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 CHR^4이고 환 A가 치환되거나 치환되지 않은 피페리지닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니며;

c) X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 CHR^4이고 R^1이 수소이며 R^2가 1H-인다졸-3-일, 7-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일 또는 5-메틸-1H-피라졸릴이고, 환 A가 치환되지 않은 페닐 그룹이거나 오르토 위치에서 Cl 또는 CF_3로 치환된 페닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고;

d) 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-2,7-디페닐- 및 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-7,7-디메틸-2-페닐-은 제외된다.

2. 화합물 및 정의:

본 발명의 화합물은 앞서 일반적으로 설명된 것을 포함하며, 본 명세서에 기재된 부류, 아류 및 종류에 의해 추가로 예시된다. 본 명세서에서는 달리 언급하지 않는 한 하기 정의가 사용된다. 본 발명의 목적상 화학 원소들은 원소 주기율표에 따라 확인한다(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 제75판). 또한, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 제5판, 출판: Smith, M. B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며 이를 본 명세서에 참조로서 기재한다.

본 명세서에 설명된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 상기 일반적으로 예시되거나 본 발명의 특정한 부류, 아류 및 종류에 의해 예시된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. "임의로 치환된"이란 "치환된 또는 치환되지 않은"으로 환언될 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, "치환된" 또는 "임의로 치환된"이란 주어진 구조 내에서 수소 라디

칼이 특정한 치환체의 라디칼로 대체됨을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한 임의로 치환된 그룹은 그의 각각의 치환 위치에서 1개의 치환체를 가질 수 있고, 주어진 구조 내에서 2개 이상의 위치가 특정 그룹으로부터 선택된 2개 이상의 치환체로 치환 가능한 경우에는 모든 위치에서 치환체가 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에서 치환체의 조합은 안정하거나 화학적으로 적합한 화합물을 생성하도록 함이 바람직하다. 본 명세서에서 "안정하다"함은 화합물이 본 명세서에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 이들의 생성, 검측 및 바람직하게는 회수, 정제 및 사용을 위한 조건 하에서 실질적으로 변하지 않음을 뜻한다. 일부 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 적합한 화합물은 수분 또는 기타의 화학적 반응 조건의 부재하에 40℃ 이하의 온도에서 1주일 이상 유지될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.

용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"이란 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지쇄) 또는 분지쇄의 치환 또는 치환되지 않은 탄화수소 쇄, 또는 분자의 나머지 부분에 단일 결합점을 갖는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 모노사이클릭 탄화수소 또는 비사이클릭 탄화수소(방향족 제외, "카보사이클", "사이클로지방족" 또는 "사이클로알킬"로도 불리운다)를 의미한다. 달리 언급하지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소원자를 함유한다. 일부 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소원자를 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소원자를 함유하고, 다른 양태에서 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소원자를 함유한다. 일부 양태에서, "사이클로지방족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 분자의 나머지 부분에 단일 결합점을 갖는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 모노사이클릭 C_3-C_8 탄화수소 또는 비사이클릭 C_8-C_{12} 탄화수소(방향족 제외)를 의미하고, 여기서, 상기 비사이클릭 환계에서 임의의 개별적 환은 3원 내지 7원이다. 적합한 지방족 그룹은 제한 없이 직쇄 또는 분지쇄의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹, 및 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐과 같은 그의 혼성체를 포함한다.

용어 "헤테로지방족"은 1 또는 2개의 탄소원자가 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소에 의해 독립적으로 치환된 지방족 그룹을 의미한다. 헤테로지방족 그룹은 치환 또는 치환되지 않은 분지 또는 비분지형의 환식 또는 비환식 그룹일 수 있고, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹을 포함한다.

용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭"이란 하나 이상의 환 구성원이 독립적으로 선택된 헤테로원자인 비-방향족, 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환계를 의미한다. 일부 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 3 내지 14개의 환 구성원을 갖고 이 중 하나 이상의 환 구성원이 산소, 황, 질소 또는 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이며, 계 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다.

용어 "헤테로원자"란 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소를 의미한다[질소, 황, 인 또는 규소의 산화 형태, 염기성 질소의 4급화 형태, 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면 N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서), NH(피롤리디닐에서) 또는 NR^+(N-치환된 피롤리디닐에서)를 포함한다].

용어 "불포화"란 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 산소("알콕시") 또는 황("티오알킬") 원자를 통해 탄소 주쇄에 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미한다.

용어 "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알콕시이다. "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

용어 "아릴"은 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"과 같은 거대 잔기의 일부분으로 사용되는 경우, 계내의 적어도 1개의 환가 방향족이고 계내의 각각의 환가 3 내지 7개의 환 구성원을 갖는, 총 5 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭 및 트리사이클릭 환계를 의미한다. "아릴"은 "아릴 환"로 환언될 수 있다. "아릴"은 하기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 환계도 의미한다.

용어 "헤테로아릴"은 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"와 같이 거대 잔기의 일부분으로 사용되는 경우, 계내의 적어도 1개의 환은 방향족이며 계내의 적어도 1개의 환가 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 계내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 갖는, 총 5 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭 및 트리사이클릭 환계를 의미한다. "헤테로아릴"은 "헤테로아릴 환" 또는 "헤테로방향족"으로 환언될 수 있다.

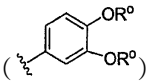
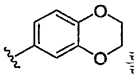
아릴(아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등 포함) 또는 헤테로아릴(헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등 포함) 그룹은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소원자 위의 적합한 치환체는 할로겐; -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2-메틸렌-디옥시; 1,2-에틸렌디옥시; R^o로 임의로 치환된 페닐(Ph); R^o로 임의로 치환된 -O(Ph); R^o로 임의로 치환된 -$(CH_2)_{1-2}$(Ph); R^o로 임의로 치환된 -CH=CH(Ph); -NO_2 ; -CN; -$N(R^o)_2$; -$NR^oC(O)R^o$; -$NR^oC(O)N(R^o)_2$; -$NR^oCO_2R^o$; -$NR^oNR^oC(O)R^o$; -$NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$; -$NR^oNR^oCO_2R^o$; -$C(O)C(O)R^o$; -$C(O)CH_2C(O)R^o$; -CO_2R^o; -$C(O)R^o$; -$C(O)N(R^o)_2$; -$OC(O)N(R^o)_2$; -$S(O)_2R^o$; -$SO_2N(R^o)_2$; -$S(O)R^o$; -$NR^oSO_2N(R^o)_2$; -$NR^oSO_2R^o$; -$C(=S)N(R^o)_2$; -$C(=NH)-N(R^o)_2$; 또는 -$(CH_2)_{0-2}NHC(0)R^o$로부터 선택되며; 여기서, R^o는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 치환되지 않은 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐, -O(Ph) 또는 -CH_2(Ph)이거나, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 위의 2개의 독립적 R^o가 각각의 R^o가 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다. R^o의 지방족 그룹 위의 임의의 치환체는 NH_2, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, 할로겐, C_{1-4}지방족 그룹, OH, O(C_{1-4}지방족), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), O(할로C_{1-4}지방족), 또는 할로C_{1-4}지방족으로부터 선택되고, 여기서, R^o의 각각의 C_{1-4}지방족 그룹은 치환되지 않는다.

지방족 또는 헤테로지방족 그룹, 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 지방족 또는 헤테로지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화된 탄소 위의 적합한 치환체는 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소에 대해 앞서 열거한 것들로부터 선택되고, 추가로 =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)$_2$, =NNHC(O)R*, =NNHCO_2(알킬), =NNHS0_2(알킬) 또는 =NR*를 포함하며, 여기서, R*는 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택된다. R*의 지방족 그룹 위의 임의의 치환체는 NH_2, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, 할로겐, C_{1-4}지방족 그룹, OH, O(C_{1-4}지방족), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), O(할로C_{1-4}지방족), 또는 할로C_{1-4}지방족 그룹으로부터 선택되고, 여기서, R*의 각각의 C_{1-4}지방족 그룹은 치환되지 않는다.

비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소 위의 임의의 치환체는 -R^+, -$N(R^+)_2$, -$C(O)R^+$, -CO_2R^+, -$C(O)C(O)R^+$, -$C(O)CH_2C(O)R^+$, -SO_2R^+, -$SO_2N(R^+)_2$, -$C(=S)N(R^{+1})_2$, -$C(=NH)-N(R^+)_2$ 또는 -$NR^+SO_2R^+$로부터 선택되고, 여기서, R^+는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 -O(Ph), 임의로 치환된 -(CH_2)(Ph), 임의로 치환된 -$(CH_2)_{1-2}$(Ph), 임의로 치환된 -CH=CH(Ph)이거나, 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이거나, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 위의 2개의 독립적 R^+가 각각의 R^+가 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다. R^+의 지방족 그룹 위의 임의의 치환체는 NH_2, NH(C_{1-4}지방족), N(C_{1-4}지방족)$_2$, 할로겐, C_{1-4}지방족 그룹, OH, O(C_{1-4}지방족), NO_2, CN, CO_2H, CO_2(C_{1-4}지방족), O(할로C_{1-4}지방족), 또는 할로C_{1-4}지방족으로부터 선택되고, 여기서, R^+의 각각의 C_{1-4}지방족 그룹은 치환되지 않는다.

용어 "알킬리덴 쇄"는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 갖고, 나머지 분자에 2개의 결합점을 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄소 쇄를 의미한다.

상술한 바와 같이, 일부 양태에서, 2개의 독립적인 R^o(또는 R^+, 또는 본 명세서에 유사하게 정의된 임의의 다른 잔기)는 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원의사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다. 2개의 독립적인 R^o(또는 R^+, 또는 본 명세서에 유사하게 정의된 임의의 다른 잔기)가 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 형성하는 대표적인 환은 제한 없이 a) 2개의 독립적인 R^o(또는 R^+, 또는 본 명세서에 유사하게 정의된 임의의 다른 잔기)가 동일 원자에 결합하고 그 원자

와 함께 환을 형성한 경우, 예를 들면 $N(R^o)_2$와 같이 2개의 R^o가 질소원자와 함께, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 또는 모르폴린-4-일 그룹을 형성한 경우, 및 b) 2개의 독립적인 R^o(또는 R^+, 또는 본 명세서에 유사하게 정의된 임의의 다른 잔기)가 상이한 원자들에 결합하고 그 원자들과 함께 환을 형성한 경우, 예를 들면, 페닐 그룹이 2개의 OR^o로 치환된 경우 (), 이들 2개의 R^o는 이들이 결합된 산소원자들과 함께 융합된 6원 산소 함유 환을 형성한 경우: 를 포함한다. 2개의 독립적인 R^o(또는 R^+, 또는 본 명세서에 유사하게 정의된 임의의 다른 잔기)는 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 다른 여러가지 환들을 형성할 수 있으며 상술된 예들은 제한적이지 않음을 이해할 것이다.

달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 기재된 구조는 그 구조의 모든 이성체 형태(예: 거울상이성체, 부분입체이성체 및 기하학적(또는 입체적) 형태), 예를 들면 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 입체 이성체도 포함하는 의미이다. 따라서, 단일 입체화학적 이성체는 물론 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 부분입체이성체 및 기하학적(또는 입체적) 혼합물도 본 발명의 범위에 속한다. 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토우토머 형태가 본 발명의 범위에 속한다. 추가로, 달리 언급하지 않는 한 본 명세서에 기재된 구조는 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재 유무만이 상이한 화합물들도 포함하는 의미이다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 3중 수소로 치환되었거나 탄소가 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부 탄소로 치환된 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물도 본 발명의 범위에 속한다. 이러한 화합물은 예를 들면 생물학적 분석에서 분석용 툴 또는 프로브로서 유용하다.

3. 대표적인 화합물의 설명:

특정 양태에서, 본 발명은 p가 0 또는 1인 화합물을 제공한다. 다른 특정 양태에서, p는 0이거나 p는 1이다. 특정 양태에서 p는 2이다.

다른 양태에서, 본 발명은 환 A가 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환이거나, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이고, 상기 환은 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^8$(여기서, R^7 및 R^8은 상기 정의된 바와 같다)로 임의로 치환되는 화합물을 제공한다.

화학식 I의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 CH-Me 또는 N-(C_{1-4}알킬), N-벤질이며. p는 0, 1 또는 2이고, R^1은 메틸이고, R^2는 푸란-2-일메틸, 디메틸아미노에틸 또는 메틸이거나; R^1과 R^2가 함께 피페리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-C_{1-4}알콕시피페리디닐, 모르폴리닐, 4-카복시-C_{1-4}알킬피페라지닐 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐, 페닐-2-이나트륨 포스페이트 또는 피롤릴이다.

화학식 I의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 CH-Me 또는 N-Me이며, p는 1이고, R^1은 메틸이고, R^2는 푸란-2-일메틸 또는 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐, 모르폴리닐, 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시-6-플루오로페닐이다.

화학식 I의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 CH-Me이며, p는 1이고, R^1은 메틸이고, R^2는 푸란-2-일메틸 또는 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시-6-플루오로페닐이다.

화학식 I의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 CH-Me이며, p는 1이고, R^1과 R^2가 함께 4-메틸피페리디닐 또는 4-C_{1-4}알킬설포닐피페라지닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시 또는 2-하이드록시-6-플루오로페닐이다.

화학식 I의 한 양태에서, X^1 및 X^2는 CH_2이고, X^4는 CHOH 또는 CH_2이며, X^3은 CH_2, CH-Me 또는 C(O)-Me이며, p는 1이고, R^1은 메틸이고, R^2는 메틸 또는 메틸아미노에틸이거나, R^1과 R^2가 함께 1-피페리디닐, 1-피페라지닐 또는 4-메틸피페라지닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐 또는 1-피롤릴이다.

화학식 I 의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 CH_2 또는 CH-Me이며, p는 1이고, R^1은 메틸이고, R^2는 메틸 또는 메틸아미노에틸이거나, R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐 또는 4-메틸피페라지닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐 또는 1-피롤릴이다.

화학식 I 의 한 양태에서, X^1 및 X^4는 CH_2이고, X^2는 CH_2, CHMe 또는 C(O)OMe이며, X^3은 N-벤질, N-(3-메톡시벤질), N-(4-카복시메틸벤질), CH_2 또는 CH-Me이고, p는 1이며, R^1은 메틸 또는 벤질이고, R^2는 메틸 또는 디메틸아미노에틸이거나, R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐, 1-피페리디닐, 4-카복시에틸피페라지닐, 4-C_{1-4}알킬설포닐 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-메톡시피페리디닐, 4-메틸피페라지닐, 3-디에틸아미노카보닐피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐, 2-메톡시페닐 또는 1-피롤릴이다.

화학식 I 의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 N-벤질, N-(3-메톡시벤질), N-(4-카복시메틸벤질), CH_2 또는 CH-Me이며, p는 1이고, R^1은 메틸 또는 벤질이고, R^2는 메틸 또는 디메틸아미노에틸이거나, R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐, 1-피페리디닐, 4-카복시에틸피페라지닐, 4-C_{1-4}알킬설포닐 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-메톡시피페리디닐, 3-디에틸아미노카보닐피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐, 2-메톡시페닐 또는 1-피롤릴이다.

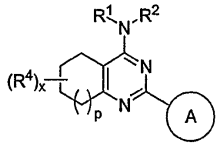
화학식 I 의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 N-벤질, N-(3-메톡시벤질), N-(4-카복시메틸벤질) 또는 CH-Me이며, p는 1이고, R^1은 메틸 또는 벤질이고, R^2는 메틸 또는 디메틸아미노에틸이거나, R^1과 R^2가 함께 4-C_{1-4}알킬설포닐 피페라지닐, 4-메틸피페리디닐 또는 3-디에틸아미노카보닐피페리디닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐 또는 2-메톡시페닐이다.

화학식 I 의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 N-(3-메톡시벤질) 또는 CH-Me이며, p는 1이고, R^1 및 R^2는 둘 다 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 4-메틸설포닐피페라지닐 또는 4-에틸설포닐피페라지닐을 형성하며, 환 A는 2-하이드록시페닐 또는 2-메톡시페닐이다.

화학식 I 의 한 양태에서, X^1, X^2 및 X^4는 CH_2이고, X^3은 CH_2 또는 CH-Me이며, p는 1이고, R^1 및 R^2는 둘 다 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 1-피페라지닐을 형성하고, 환 A는 2-하이드록시페닐 또는 1-피롤릴이다.

특정 양태에서, 본 발명은 화학식 I '의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 I '



위의 화학식 I '에서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나; R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고, 여기서, R^1, R^2, 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^6$로 임의로 치환되며;

환 A는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이고, 상기 환은 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^8$로 임의로 치환되며;

x는 0 내지 6이고;

p는 0, 1 또는 2이며;

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이고, 여기서, Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄이고, Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 치환되며;

R은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R'은 수소, 또는 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환, 또는 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, R과 R' 또는 2개의 R'이 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ 지방족), $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이다.

다른 특정 양태에서, 본 명세서에 일반적으로 설명된 화학식 I'의 화합물에 대하여,

a) p가 0 또는 1인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고;

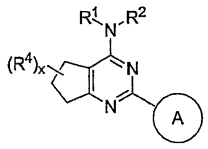
b) 환 A가 치환되거나 치환되지 않은 피페리지닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니며;

c) R^1은 수소이고 R^2는 1H-인다졸-3-일, 7-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 5,7-디플루오로-1H-인다졸-3-일 또는 5-메틸-1H-피라졸릴이고, 환 A는 치환되지 않은 페닐 그룹이거나 오르토 위치에서 Cl 또는 CF_3로 치환된 페닐 그룹인 경우, 하나 이상의 R^4는 수소가 아니고;

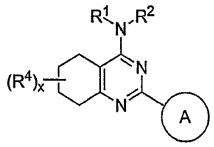
d) 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-2,7-디페닐- 및 5(6H)-퀴나졸리논, 4-아닐리노-7,8-디하이드로-7,7-디메틸-2-페닐-은 제외된다.

본 명세서에 일반적으로 설명된 화학식 I'의 화합물에 대하여, p는 0, 1 또는 2이고 따라서 화합물은 화학식 I-A, I-B 또는 I-C의 구조를 갖는다.

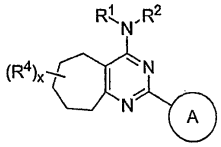
화학식 I-A



화학식 Ⅰ-B



화학식 Ⅰ-C



화학식 Ⅰ'의 바람직한 특정 양태에서, p는 1이고 화합물은 화학식 Ⅰ-B의 구조를 갖는다.

화학식 Ⅰ-B의 한 양태에서,

(ⅰ) 환 A는 피롤릴, 피리딜, 플루오로페닐, 하이드록시페닐, 아실옥시페닐, 하이드록시플루오로페닐, 메톡시페닐, 페닐-포스페이트 이나트륨 염, 메틸피페리딜, 에틸-카밤산 페닐 에스테르이고;

(ⅱ) x는 0 내지 2이고, R^4는 하이드록시, C_{1-4}알콕시 또는 할로로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 하이드록시, C_{1-4}알킬카보닐옥시 또는 카보(C_{1-4}알콕시)이며;

(ⅲ) R^1은 수소, C_{1-4}알킬 또는 벤질이고, R^2는 C_{1-4}알킬, 디(C_{1-4}알킬)아미노-C_{1-4}알킬, 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸, 2-하이드록시-1-메틸-에틸 또는 이미다졸-5-일-에틸이거나;

(ⅳ) R^1과 R^2가 함께 N-피롤리디닐, N-피페리디닐, N-피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, (C_{1-4}알킬)설포닐피페라지닐로부터 선택된 환을 형성하고, 여기서, 상기 환은 할로, 옥소, 하이드록시, 트리플루오로메틸, -O-C_{1-4}알킬, 하이드록시로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 아미노, 아미노카보닐, 디(C_{1-4}알킬)아미노카보닐 또는 카복시로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된다.

화학식 Ⅰ-B의 한 양태에서,

(ⅰ) 환 A는 1-피롤릴, 2-피리딜, 2-플루오로페닐, 2-하이드록시페닐, 2-아실옥시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 페닐-2-포스페이트 이나트륨 염 또는 4-메틸피페리딜, 2-에틸-카밤산 페닐 에스테르이고,

(ⅱ) x는 0 또는 1이고, R^4는 6-메틸, 7-메틸, 8-하이드록시 또는 2-3급-부틸카보닐옥시이거나, x는 2이고 R^4는 6-카복시메틸 및 7-카복시메틸이며,

(ⅲ) R^1은 수소, 메틸, 에틸 또는 벤질이고, R^2는 메틸, 에틸, 디메틸아미노에틸, 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸, 2-하이드록시-1-메틸-에틸, 메틸아미노에틸, 이미다졸-5-일-에틸이거나,

(ⅶ) R^1과 R^2가 함께 4-메톡시피페리디닐, N-피롤리디닐, 3-트리플루오로메틸-1-피롤리디닐, 4-부틸설포닐-피페라지닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 4-메틸피페리디닐, 4-하이드록시피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸설포닐피페라지닐, 4-에틸설포닐피페라지닐, 4-이소프로필설포닐피페라지닐, N-피페리디닐, 3-디에틸아미노카보닐-1-피페리디닐, 4-옥소-피페리디닐, 3-아미노카보닐-피페리디닐, 4-메틸피페라지닐 또는 4-카복시에틸-피페라지닐을 형성한다.

화학식 Ⅰ-B의 한 양태에서, 환 A는 2-피리딜, 2-플루오로페닐, 2-하이드록시페닐, 2-아실옥시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐, 2-메톡시페닐 또는 4-메틸피페리딜이고, x는 0 또는 1이며, R^4는 6-메틸, 7-메틸 또는 8-하이드록시이

고, R^1은 메틸, 에틸 또는 벤질이고, R^2는 메틸, 에틸, 디메틸아미노에틸 또는 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 4-메톡시피페리디닐, N-피롤리디닐, 4-부틸설포닐-피페라지닐, 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐, 4-하이드록시피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸설포닐피페라지닐, 4-에틸설포닐피페라지닐, N-피페리디닐, 3-디에틸아미노카보닐-1-피페리디닐 또는 4-카복시에틸-피페라지닐을 형성한다.

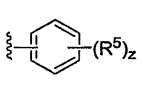
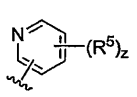
화학식 Ⅰ-B의 한 양태에서, 환 A는 2-피리딜, 2-하이드록시페닐, 2-아실옥시페닐, 2-하이드록시-6-플루오로페닐 또는 4-메틸피페리딜이고, x는 0 또는 1이고, R^4는 7-메틸이며, R^1은 메틸이고, R^2는 메틸 또는 2-(2'-테트라하이드로푸라닐)메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 4-부틸설포닐-피페라지닐, 피페리디닐, 4-메틸피페리디닐, 4-모르폴리닐, 4-메틸설포닐피페라지닐, 4-에틸설포닐피페라지닐, 4-피페리디닐 또는 4-카복시에틸-피페라지닐을 형성한다.

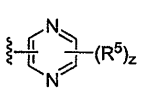
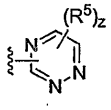
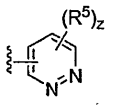
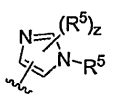
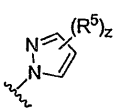
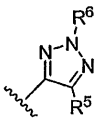
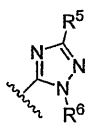
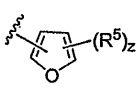
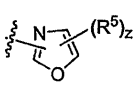
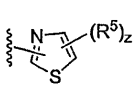
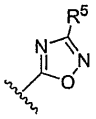
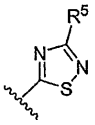
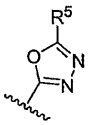
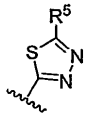
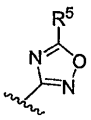
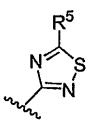
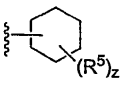
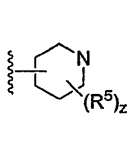
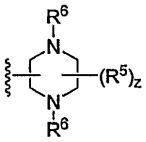
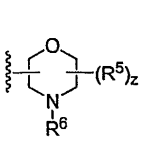
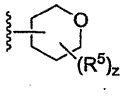
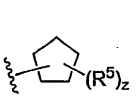
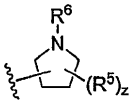
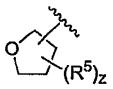
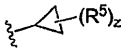
화학식 Ⅰ-B의 한 양태에서, 환 A는 2-하이드록시페닐이고, R^1과 R^2가 함께 1-피페리디닐 환을 형성하며, x는 1이고, R^4는 7-메틸이다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 바람직한 특정 양태에서, R^1과 R^2는 둘 다 수소가 아니고, R^1 및 R^2는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 더욱 바람직한 특정 양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 다른 바람직한 특정 양태에서, R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환될 때, 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 가장 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 다른 바람직한 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이다. 다른 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다.

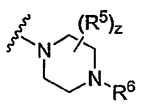
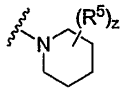
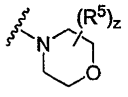
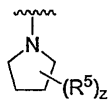
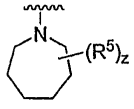
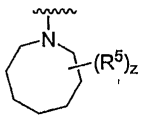
R^1 또는 R^2가 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환인 본 명세서에 설명된 양태들에 대하여, 바람직한 R^1 또는 R^2는 화학식


a ,

b ,

c ,

d ,

e ,

f ,

g ,

h ,

i ,

j ,

k ,

l ,

m ,

n ,

o ,

p ,

q ,

r ,

s ,

t ,

u ,

v ,

w ,

x ,

y ,

z ,

aa 및

bb

로부터 선택된다(여기서, R^5 및 R^6는 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다). 가장 바람직한 환은 아래 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 I', I-A, I-B 및 I-C의 화합물에 대한 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 환을 형성한다. 화학식 I', I-A, I-B 및 I-C의 화합물의 바람직한 특정 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께


cc ,

dd ,

ee

ff ,

gg 및

hh

으로부터 선택된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 그룹을 형성한다(여기서, R^5 및 R^6는 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다).

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물에 대한 다른 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2는 함께 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(ff), 피페리딘-1-일(dd), 피페라진-1-일(cc) 또는 모르폴린-4-일(ee)을 형성한다.

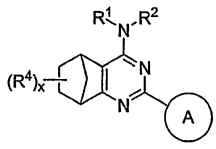
화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, z는 0 내지 2이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 다른 바람직한 양태에서, z는 0이고 환은 치환되지 않는다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 R^5 그룹은 존재하는 경우, 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^5 그룹은 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 가장 바람직한 R^5 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 가장 바람직한 R^6 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, x는 0, 1 또는 2이고, R^4는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^4는 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 다른 바람직한 양태에서는, 2개의 R^4가 함께 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환을 형성한다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 일부 바람직한 양태에서는, 2개의 R^4가 함께 사이클로알킬 그룹을 형성하고, 화학식 Ⅰ-B- i 의 구조를 갖는다.

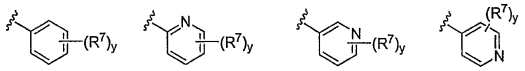
화학식 Ⅰ-B- i



화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 다른 바람직한 R^4 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 특정 양태에서, 환 A는 각각 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 5개의 $-R^7$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^8$로 임의로 치환되는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피롤릴, 피페리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸릴, 벤조피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤즈티아졸릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 트

리아졸릴, 벤조트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 푸라노일, 벤조푸라노일 또는 트리아지닐 환이다. 환 A는 임의의 탄소 또는 질소원자를 통해 피리미디닐 환에 결합될 수 있음을 이해할 것이다(예를 들면 티아졸 환은 2-, 4- 또는 5-위치에서 결합될 수 있다). 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 특정 양태에서, 환 A는 화학식



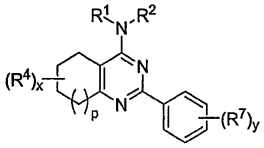
의 임의로 치환된 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜(여기서, y는 각각 독립적으로 0 내지 5이고, R^7은 본 명세서에 일반적으로 정의된 바와 같다)이다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, y는 0 내지 2이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 다른 바람직한 양태에서, y는 0이고 환 A는 치환되지 않는다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, R^7 그룹은 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^7 그룹은 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 가장 바람직한 R^7 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, R^8 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6}알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^8 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐이다. 화학식 Ⅰ', Ⅰ-A, Ⅰ-B 및 Ⅰ-C의 가장 바람직한 R^8 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

다른 양태에서, 환 A는 임의로 치환된 페닐이고, 화학식 Ⅱ의 화합물이 제공된다.

화학식 Ⅱ

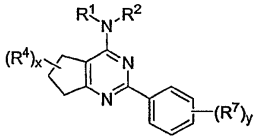


위의 화학식 Ⅱ에서,

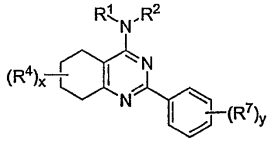
R^1, R^2, R^4, R^7, p 및 y는 본 명세서에 일반적으로 정의된 바와 같다.

화학식 Ⅰ-A, Ⅰ-B 또는 Ⅰ-C의 화합물에 대한 다른 특정 양태에서, 환 A는 페닐이고, 화합물을 화학식 Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 구조를 갖는다.

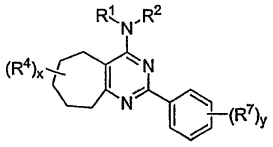
화학식 Ⅱ-A



화학식 Ⅱ-B



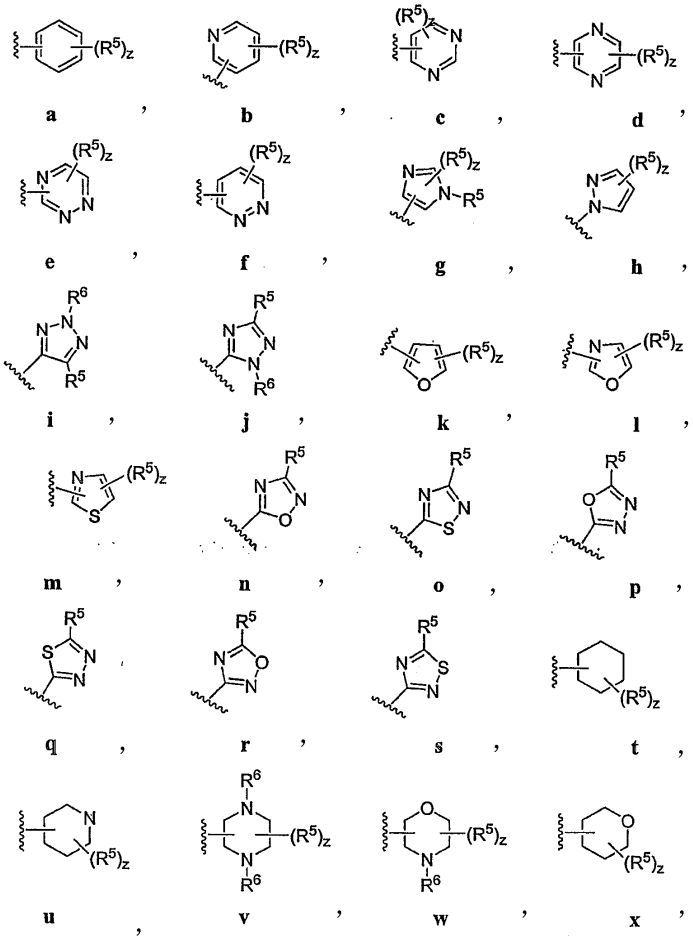
화학식 Ⅱ-C

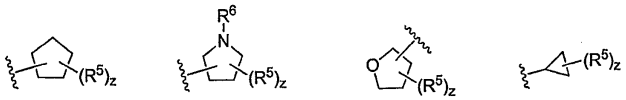


화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물에 대한 바람직한 특정 양태에서, R^1과 R^2는 둘 다 수소가 아니고, R^1 및 R^2는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물에 대한 더욱 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2는 둘 다 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물에 대한 다른 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환될 때, 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 가장 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 다른 바람직한 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 다른 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다.

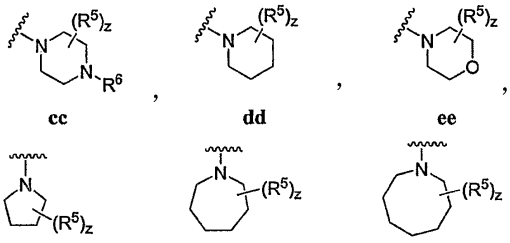
R^1 또는 R^2가 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환인 본 명세서에 설명된 양태들에 대하여, 바람직한 R^1 또는 R^2는





로부터 선택된다(여기서, R^5 및 R^6는 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다). 가장 바람직한 환은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물에 대한 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 환을 형성한다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 바람직한 특정 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께



로부터 선택된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 그룹을 형성한다(여기서, R^5 및 R^6는 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다).

화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물에 대한 다른 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2는 함께 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(ff), 피페리딘-1-일(dd), 피페라진-1-일(cc) 또는 모르폴린-4-일(ee)을 형성한다.

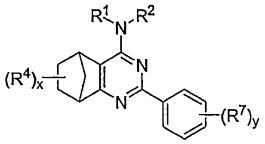
화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, z는 0 내지 2이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 다른 바람직한 양태에서, z는 0이고, 환은 치환되지 않는다.

화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 바람직한 R^5 그룹은 존재하는 경우, 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^5 그룹은 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 가장 바람직한 R^5 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6}알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 가장 바람직한 R^6 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 바람직한 양태에서, x는 0, 1 또는 2이고, R^4는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^3은 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 다른 바람직한 양태에서는, 2개의 R^4가 함께 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환을 형성한다. 화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 화합물의 일부 바람직한 양태에서는, 2개의 R^4가 함께 사이클로알킬 그룹을 형성하고, 화합물은 화학식 Ⅱ-B- i 의 구조를 갖는다.

화학식 Ⅱ-B- i



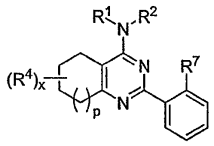
화학식 Ⅱ, Ⅱ-A, Ⅱ-B 또는 Ⅱ-C의 다른 바람직한 R^4 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

바람직한 양태에서 y는 0 내지 2이다. 다른 바람직한 양태에서 y는 0이고, 환 A는 치환되지 않는다. 바람직한 양태에서, R^7 그룹은 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 더욱 바람직한 양태에서, R^7 그룹은 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me,

Et, CN, NO_2, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $SO_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 가장 바람직한 R^7 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

또 다른 바람직한 양태에서 y는 1이고 화합물을 화학식 Ⅲ을 갖는다.

화학식 Ⅲ



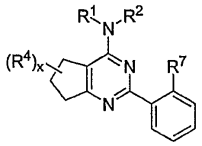
위의 화학식 Ⅲ에서,

R^1, R^2, R^4, x 및 p는 본 명세서에 일반적으로 정의된 바와 같고,

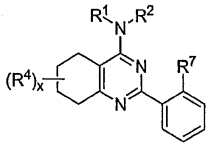
R^7은 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-4}알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, -COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

다른 바람직한 양태에서, p는 0, 1 또는 2이고, 화합물은 화학식 Ⅲ-A, Ⅲ-B 또는 Ⅲ-C의 구조를 갖는다.

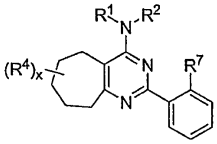
화학식 Ⅲ-A



화학식 Ⅲ-B



화학식 Ⅲ-C



위의 화학식 Ⅲ-A, Ⅲ-B 및 Ⅲ-C에서,

R^1, R^2, R^4 및 x는 본 명세서에 일반적으로 정의된 바와 같고,

R^7은 각각 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-4}알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, -COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

화학식 Ⅲ-A의 한 양태에서, x는 0이고, R^7은 하이드록시이며, R^1 및 R^2는 둘 다 C_{1-4}알킬이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리딜, 피페리디닐 또는 모르폴리닐 환을 형성한다. 화학식 Ⅲ-A의 다른 양태에서, x는 0이고, R^7은 하이드록시이며, R^1 및 R^2는 둘 다 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리딜 또는 피페리디닐 환을 형성한다. 다른 양태에서, x는 0이고, R^7은 하이드록시이며, R^1 및 R^2는 둘 다 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리딜 환을 형성한다.

또 다른 바람직한 양태에서 본 발명의 화합물은 화학식 Ⅲ, Ⅲ-A, Ⅲ-B 또는 Ⅲ-C로 정의되며, R^1, R^2, R^4 또는 x 중 하나 이상 또는 모두는 추가로 다음과 같이 정의된다.

a. R^1 및 R^2는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환되고,

b. x는 0, 1 또는 2이고, R^4는 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

또 다른 바람직한 양태에서 본 발명의 화합물은 화학식 Ⅲ, Ⅲ-A, Ⅲ-B 또는 Ⅲ-C로 정의되며, R^1, R^2, R^4, x 또는 R^7 중 하나 이상 또는 모두는 추가로 다음과 같이 정의된다.

a. R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이고,

b. x는 0, 1 또는 2이고, R^4는 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

또 다른 바람직한 양태에서 본 발명의 화합물은 화학식 Ⅲ, Ⅲ-A, Ⅲ-B 또는 Ⅲ-C로 정의되며 R^1, R^2, R^4, x 또는 R^7 중 하나 이상 또는 모두는 다음과 같이 정의된다.

a. R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이고,

b. x는 0, 1 또는 2이고, R^4는 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며,

c. R^7은 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

한 양태에서, 화학식 Ⅲ-C는 다음 특징 중 하나 이상을 갖는다.

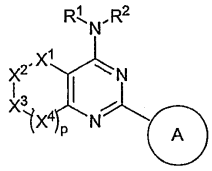
(i) R^7은 하이드록시이고,

(ii) R^1 및 R^2는 둘 다 C_{1-4}알킬, 바람직하게는 메틸이거나, R^1과 R^2가 함께 피롤리디닐 환 또는 모르폴리닐 환을 형성하고,

(iii) x는 0이다.

특정 양태에서, 본 발명은 화학식 Ⅳ의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 Ⅳ



위의 화학식 Ⅳ에서,

p는 0, 1 또는 2이고;

X^1, X^2, X^3 및 X^4는 원자가와 안정성이 허용할 때 각각 독립적으로 NR^3, C=O, CHR^4, S, O, S=O 또는 SO_2로부터 선택되며, 단 X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 동시에 CHR^4는 아니고;

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나; R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고, 여기서, R^1, R^2, 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^6$로 임의로 치환되며;

환 A는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 또는 8원 내지 10원 비사이클릭 아릴 환이거나, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이고, 상기 환은 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^8$로 임의로 치환되며;

R^4, R^5 및 R^7은 각각 독립적으로 $Q-R^x$이고, 여기서, Q는 결합이거나 C_1-C_6 알킬리덴 쇄이고, Q의 인접하지 않은 2개 이하의 메틸렌 단위는 독립적으로 CO, CO_2, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2, $NRSO_2$, SO_2NR, $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 치환되며;

R^x는 R', 할로겐, $N0_2$ 또는 CN으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

R은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R'은 수소, 또는 C_{1-8} 지방족 그룹, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환, 또는 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, R과 R', 또는 2개의 R'이 이들이 결합된 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^3, R^6 또는 R^8은 각각 독립적으로 R', -COR', $-CO_2(C_{1-6}$ 지방족), $-CON(R')_2$ 또는 $-SO_2R'$이다.

화학식 Ⅳ의 화합물에 대한 특정 양태에서,

a) R^2가 임의로 치환된 인다졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고;

b) R^2가 임의로 치환된 피라졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니며;

c) R^2가 1,2,4-트리아졸-3-일인 경우, R^1은 수소가 아니고;

d) p가 1인 경우,

ⅰ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-모르폴리노를 형성하고 환 A가 치환되지 않은 페닐인 경우, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각

1) CH_2, $CH(CH_2)Ph$, NR^3 및 $CHCH_3$;

2) CH_2, CH_2, CH_2 및 S;

3) CH_2, S, CH_2 및 S;

4) CH_2, CH_2, S 및 CH_2;

5) CH_2, CHMe, S 및 CH_2; 또는

6) CHMe, CH_2, $N(CH_2)Ph$ 및 CH_2가 아니고;

ⅱ) 환 A가 이미다졸-1-일인 경우, R^1은 수소가 아니고 R^2는 CH_2Ph, $(CH_2)_20(CH_2)_2OH$ 또는 $-CH_2$(1,3-벤조디옥솔-5-일)이 아니며;

ⅲ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리디닐을 형성하는 경우,

1) X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이고 X^4가 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

2) X^1, X^2 및 X^4가 CH_2이고 X^3이 S인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

ⅳ) R^1 및 R^2가 질소원자와 함께, N-피페리지닐을 형성하고 X^1, X^2 및 X^3이 CH_2이며 X^4가 S인 경우, 환 A는 3-NO_2Ph, 4-피리디닐 또는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

ⅴ) X^1, X^2, X^3 또는 X^4 중의 어느 하나가 NR^3이고 그 외의 X^1, X^2, X^3 또는 X^4는 각각 CH_2이며 R^1 및 R^2는 각각 Me, H, CH_2Ph 또는 $(CH_2)_2NMe_2$인 경우, 환 A는 6-위치에서 치환된 피리드-2-일이 아니고;

ⅵ) X^1, X^2 및 X^3은 각각 CH_2이고 X^4는 S이며 R^1은 H이고 R^2는 $-CH_2-C\equiv CH$인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

vii) X^1은 NMe이고 X^2, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이며 R^1은 H이고 R^2는 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

viii) X^1, X^2 및 X^4는 각각 CH_2이고 X^3은 S이며 R^1 및 R^2는 각각 Me인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

e) p가 0인 경우,

i) X^1은 CH_2이고 X^2는 NR^3이며 X^3은 C=O이거나; X^1은 C=O이고 X^2는 CHR^4이며 X^3은 NR^3이거나; X^2는 NR^3이고 X^2는 C=O이며 X^3은 CHR^4이거나; X^1은 CH_2이고 X^2는 O이며 X^3은 C=O인 경우, R^1이 수소이고 R^2가 치환되지 않은 페닐 또는 $-CH_2CH_2Cl$이거나, R^1과 R^2가 함께 임의로 치환된 피페라지닐, 모르폴리노, 피페리디닐 또는 피롤리디닐을 형성하면, 환 A는 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐이 아니고;

ii) X^1은 CHR^4이고 X^2는 SO_2이며 X^3은 CHR^4이고 R^1과 R^2가 함께 피페라지닐을 형성하는 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니며;

iii) X^1 및 X^2는 CHR^4이고 X^3은 O이며 R^1은 수소이고 R^2는 $-C(=O)CH_3$인 경우, 환 A는 치환되지 않은 푸릴이 아니고;

iv) X^1은 S이고 X^2는 CHR^4이며 X^3은 CHR^4이거나; X^1은 CHR^4이고 X^2는 S이며 X^3은 CHR^4이거나; X^1 및 X^2는 CHR^4이고 X^3은 S인 경우, 환 A는 임의로 치환된 N-결합된 모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 치환되지 않은 페닐 또는 사이클로프로필이 아니고;

v) X^1은 CHR^4이고 X^2는 NR^3이며 X^3은 CHR^4이고 R^1과 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 6-메틸-2-피리딜이 아니며;

vi) X^1은 NR^3이고 X^2는 C=O이며 X^2는 NR^3이고 R^1과 R^2가 둘 다 메틸인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니고;

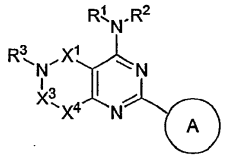
vii) X^1 및 X^2는 CHR^4이고 X^3은 NR^3이며 R^1은 수소이고 R^2는 치환되지 않은 페닐인 경우, 환 A는 치환되지 않은 페닐이 아니다.

상기 일반적으로 설명한 바와 같이, 화학식 Ⅳ의 화합물에 대하여 p는 0, 1 또는 2이고, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 원자가와 안정성이 허용할 때 각각 독립적으로 NR^3, CHR^4, S, O, S=O 또는 SO_2로부터 선택되며, 단 X^1, X^2, X^3 및 X^4가 각각 동시에 CHR^4는 아니거나, p가 0인 경우, X^1, X^2 및 X^3은 각각 동시에 CHR^4가 아니다.

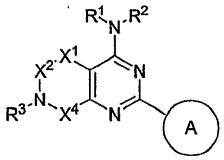
특정 양태에서, p는 0 또는 1이다.

화학식 Ⅳ의 화합물의 바람직한 특정 양태에서, X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 1 또는 2개는 NR^3, S, O, S=O 또는 SO_2이고 나머지 1, 2 또는 3개는 각각 CHR^4이다. 화학식 Ⅳ의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, X^1, X^2, X^3 또는 X^4 중 하나는 NR^3, S 또는 O이고 나머지 2개(p가 0인 경우) 또는 3개(p가 1인 경우)는 각각 CHR^4이고, 화합물은 하기 화학식 Ⅳ-A 내지 Ⅳ-N 중의 어느 하나의 구조를 갖는다(여기서, R^1, R^2, 환 A, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 본 명세서에 정의된 바와 같다).

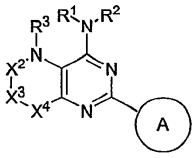
화학식 Ⅳ-A



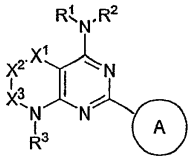
화학식 Ⅳ-B



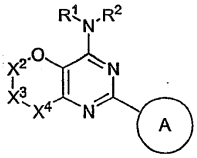
화학식 Ⅳ-C



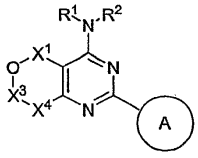
화학식 Ⅳ-D



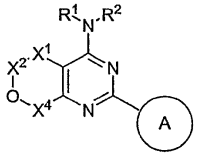
화학식 Ⅳ-E



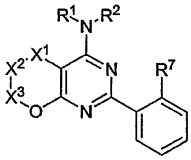
화학식 Ⅳ-F



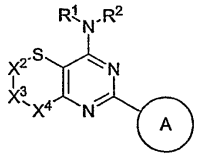
화학식 Ⅳ-G



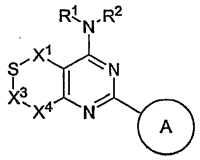
화학식 Ⅳ-H



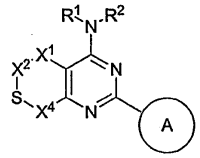
화학식 Ⅳ-I



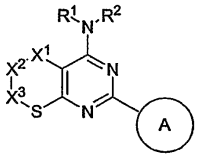
화학식 Ⅳ-J



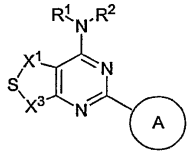
화학식 Ⅳ-K



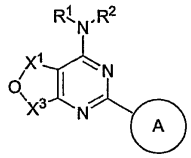
화학식 Ⅳ-L



화학식 Ⅳ-M



화학식 Ⅳ-N

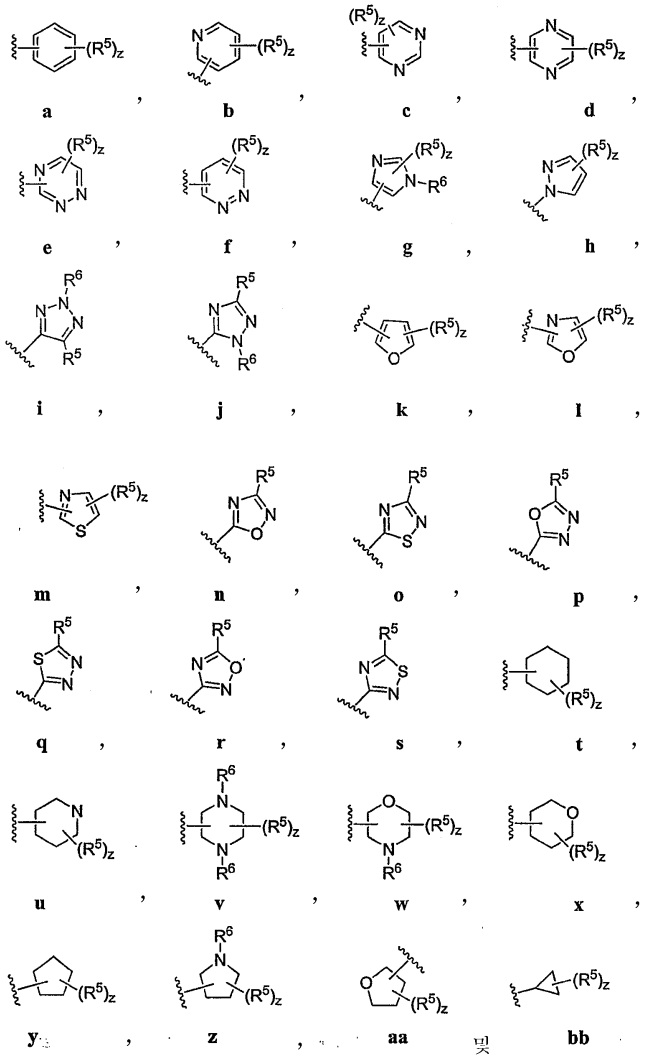


화학식 Ⅳ-I, 화학식 Ⅳ-J, 화학식 Ⅳ-K, 화학식 Ⅳ-L 또는 화학식 Ⅳ-M의 화합물의 한 양태에서, 황 환 원자는 설폭시로 치환된 화합물. 황 환 원자는 설포닐로 치환될 수도 있다.

화학식 Ⅳ의 화합물의 바람직한 특정 양태에서, R^1과 R^2는 둘 다 수소가 아니고, R^1 및 R^2는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 Ⅳ의 화합물의 더욱 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2는 둘 다 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 Ⅳ의 화합물의 다른 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환될 때, 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이다. 화학식 Ⅳ의 가장 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

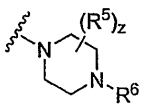
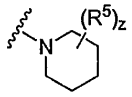
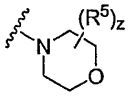
화학식 Ⅳ의 다른 바람직한 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이다. 화학식 Ⅳ의 다른 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다.

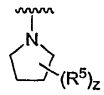
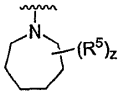
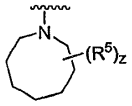
R^1 또는 R^2가 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환인 본 명세서에 설명된 화학식 Ⅳ의 화합물에 대한 양태에서, 바람직한 R^1 또는 R^2 그룹은



로부터 선택된다(여기서, R^5 및 R^6는 각각 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다). 가장 바람직한 환은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅳ의 화합물에 대한 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 환을 형성한다. 바람직한 특정 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께


cc ,

dd ,

ee ,


ff ,

gg 및

hh 로부터 선택된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 그룹을 형성한다(여기서, R^5 및 R^6는 각각 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다).

화학식 Ⅳ의 다른 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2는 함께 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(ff), 피페리딘-1-일(dd), 피페라진-1-일(cc) 또는 모르폴린-4-일(ee)을 형성한다.

화학식 Ⅳ의 바람직한 양태에서, z는 0 내지 2이다. 화학식 Ⅳ의 다른 바람직한 양태에서, z는 0이고, 환은 치환되지 않는다.

화학식 Ⅳ의 바람직한 R^5 그룹은 존재하는 경우, 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 더욱 바람직한 양태에서, R^5 그룹은 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 가장 바람직한 R^5 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

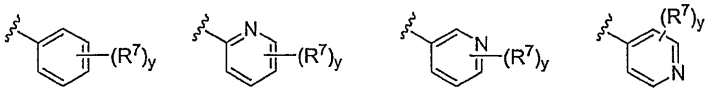
화학식 Ⅳ의 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6}알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 더욱 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이다. 화학식 Ⅳ의 가장 바람직한 R^6 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅳ의 바람직한 양태에서, R^4 그룹은 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 더욱 바람직한 양태에서, R^4 그룹은 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $-S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 가장 바람직한 R^4 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅳ의 바람직한 양태에서, R^3 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부

터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 더욱 바람직한 양태에서, R^3 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CH_2OH$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이다. 화학식 Ⅳ의 가장 바람직한 R^3 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

상기 일반적으로 설명된 바와 같이 화학식 Ⅳ에서 환 A는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환이거나, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이고, 상기 환은 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 5개의 $-R^7$으로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^8$로 임의로 치환된다. 화학식 Ⅳ의 화합물 또는 화학식 Ⅳ-A 내지 Ⅳ-N의 화합물에 대한 특정 양태에서, 환 A는 각각 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 5개의 $-R^7$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^8$로 임의로 치환되는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피롤릴, 피페리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 피라졸릴, 벤조피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤즈티아졸릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 트리아졸릴, 벤조트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 푸라노일, 벤조푸라노일 또는 트리아지닐 환이다. 환 A는 임의의 탄소 또는 질소원자를 통해 피리미디닐 환에 결합될 수 있음을 이해할 것이다(예를 들면 티아졸 환은 2-, 4- 또는 5-위치에서 결합될 수 있다). 화학식 Ⅳ의 바람직한 특정 양태에서, 환 A는 화학식



a , **b** , **c** . 또는 **d** 의 임의로 치환된 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜(여기서, y는 각각 독립적으로 0 내지 5이고, R^7은 상기 일반적으로 정의된 바와 같다)이다.

화학식 Ⅳ의 바람직한 양태에서, y는 0 내지 2이다. 화학식 Ⅳ의 다른 바람직한 양태에서, y는 0이고, 환 A는 치환되지 않는다.

화학식 Ⅳ의 바람직한 양태에서, R^7 그룹은 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 더욱 바람직한 양태에서, R^7 그룹은 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $-S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4}알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 가장 바람직한 R^7 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅳ의 바람직한 양태에서, R^8 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 Ⅳ의 더욱 바람직한 양태에서, R^8 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$ 알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$ 알킬), $-CH_2OH$, $-SO_2(C_1-C_4$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이다. 화학식 Ⅳ의 가장 바람직한 R^8 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 Ⅳ-A의 한 양태에서, R^1은 수소 또는 메틸이며, R^2는 메틸, 5-메틸-피라졸-3-일, 5-플루오로-벤조피라졸-3-일 또는 벤조피라졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이며, R^3은 수소, 아실, 1-옥소-2-메톡시-에틸, 1-옥소-프로필, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 벤질이고, 환 A는 할로, 트리플루오로메틸, 하이드록시, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}알콕시, 바람직하게는 메톡시로 임의로 치환된 페닐이거나, 환 A는 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-3-일이다.

화학식 Ⅳ-A의 한 양태에서, R^1은 수소 또는 메틸이며, R^2는 메틸, 5-메틸-피라졸-3-일, 5-플루오로-벤조피라졸-3-일 또는 벤조피라졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이며, R^3은 수소 또는 벤질이고, 환 A는 할로, 트리플루오로메틸, 하이드록시, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}알콕시, 바람직하게는 메톡시로 임의로 치환된 페닐이거나, 환 A는 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-3-일이다.

화학식 Ⅳ-A의 한 양태에서, R^1은 수소 또는 메틸이며, R^2는 메틸, 5-메틸-피라졸-3-일, 5-플루오로-벤조피라졸-3-일 또는 벤조피라졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이며, R^3은 수소 또는 벤질이고, 환 A는 할로, 하이드록시 또는 C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 임의로 치환된 페닐이다.

화학식 Ⅳ-B의 한 양태에서, R^1은 수소 또는 메틸이며, R^2는 메틸 또는 5-플루오로벤즈아미다졸-3-일, 5-메틸이미다졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이며, R^3은 수소, C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알킬설포닐, 아실, 메틸카복시에틸, C_{1-4} 알킬카보닐, 메톡시메틸카보닐 또는 벤조일이고, 환 A는 2-하이드록시, 2-트리플루오로메틸, 4-메틸, 4-카복실산, 4-트리플루오로메틸옥시 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐이다.

화학식 Ⅳ-B의 한 양태에서, R^1은 수소 또는 메틸이며, R^2는 메틸 또는 5-플루오로벤즈이미다졸-3-일이고, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이며, R^3은 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알킬설포닐, 아실, 메틸카복시에틸, C_{1-4} 알킬카보닐 또는 벤조일이고, 환 A는 2-하이드록시, 2-트리플루오로메틸 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐이다.

화학식 Ⅳ-B의 한 양태에서, R^1 및 R^2는 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이고, R^3은 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알킬설포닐 또는 벤조일이고, 환 A는 2-하이드록시 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐이다.

화학식 Ⅳ-B의 한 양태에서, R^1 및 R^2는 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이고, R^3은 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질이며, 환 A는 2-하이드록시 또는 2-C_{1-4} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로 치환된 페닐이다.

화학식 Ⅳ-B의 한 양태에서, R^1 및 R^2는 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이고, R^3은 C_{1-4} 알킬, 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알콕시이며, 환 A는 2-하이드록시 페닐 또는 2-C_{1-4} 알콕시페닐이다.

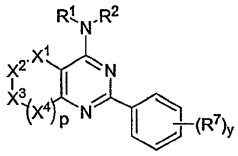
화학식 Ⅳ-B의 한 양태에서, R^1 및 R^2는 각각 메틸이며, X^1, X^3 및 X^4는 각각 CH_2이고, R^3은 카복시-C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된 벤질, C_{1-4} 알콕시이며, 환 A는 2-하이드록시 페닐이다.

화학식 Ⅳ-M의 한 양태에서, R^1은 수소 또는 메틸이며, R^2는 메틸, 벤즈이미다졸-3-일, 5-메틸-이미다졸-3-일이고, 환 A는 2-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐 또는 페닐이다.

화학식 Ⅳ-M의 한 양태에서, R^1은 수소 또는 메틸이며, R^2는 메틸, 벤즈이미다졸-3-일, 5-메틸-이미다졸-3-일이고, 환 A는 2-트리플루오로메틸페닐 또는 페닐이다.

또 다른 양태에서, 환 A는 임의로 치환된 페닐이고, 화학식 Ⅴ의 화합물이 제공된다.

화학식 V

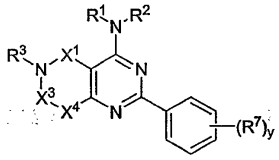


위의 화학식 V에서,

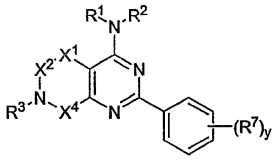
R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, R^7 및 y는 본 명세서에 일반적으로 정의된 바와 같다.

화학식 V의 바람직한 특정 양태에서, X^1, X^2, X^3 및 X^4 중 1 또는 2개는 독립적으로 NR^3, S, C=O, O, S=O 또는 SO_2이고 나머지 2 또는 3개는 각각 CHR^4이다. 화학식 V의 더욱 바람직한 양태에서, X^1, X^2, X^3 또는 X^4 중 하나는 NR^3, S 또는 O이고 나머지 3개는 각각 CHR^4이며, 화합물은 하기 화학식 V-A 내지 V-N 중의 어느 하나의 구조를 갖는다.

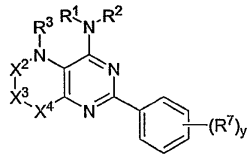
화학식 V-A



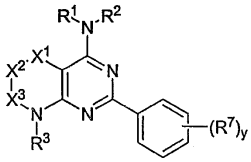
화학식 V-B



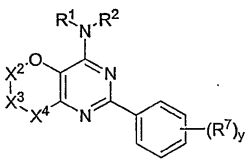
화학식 V-C



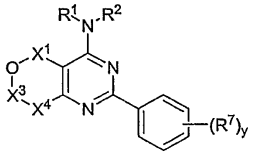
화학식 V-D



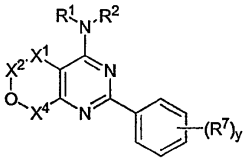
화학식 V-E



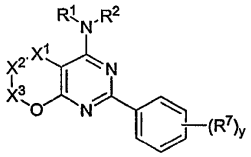
화학식 V-F



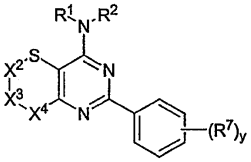
화학식 V-G



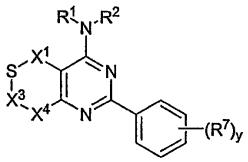
화학식 V-H



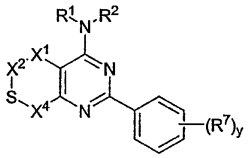
화학식 V-I



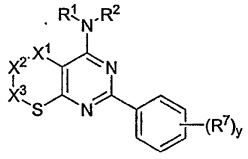
화학식 V-J



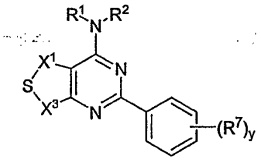
화학식 V-K



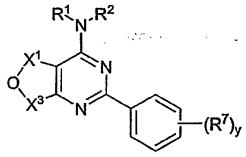
화학식 V-L



화학식 V-M



화학식 V-N

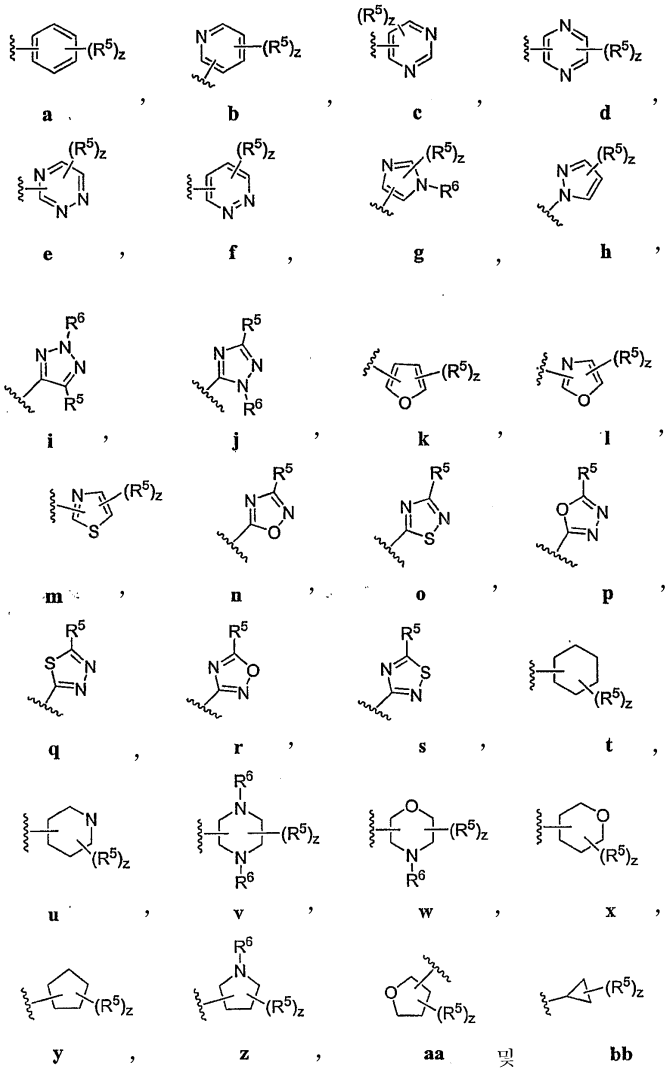


상기 일반적으로 설명한 된와 같이 화학식 V-A 내지 V-N의 화합물에 대하여, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족 그룹, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이거나, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고, 여기서, R^1, R^2, 또는 R^1과 R^2에 의해 형성된 환은 각각 독립적으로 하나 이상의 탄소원자에서 0 내지 4개의 $-R^5$로 임의로 치환되고 하나 이상의 치환 가능한 질소원자에서 $-R^6$로 임의로 치환된다.

화학식 V-A 내지 V-N의 화합물에 대한 바람직한 특정 양태에서, R^1과 R^2는 둘 다 수소가 아니고, R^1 및 R^2는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 V-A 내지 V-N의 더욱 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2는 둘 다 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다. 화학식 V-A 내지 V-N의 다른 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2가 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이고, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환될 때, 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, CH_2(CO)OCH_2CH_3, CH_2(CO)OCH_3, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 가장 바람직한 R^1 및 R^2 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

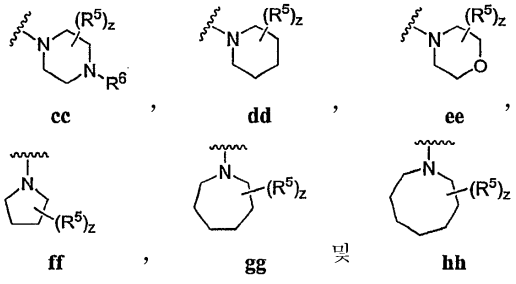
화학식 V-A 내지 V-N의 다른 바람직한 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 다른 양태에서, R^1 또는 R^2 중의 어느 하나는 수소이고 다른 R^1 또는 R^2는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹이며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환된다.

R^1 또는 R^2가 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환인 본 명세서에 설명된 화학식 V-A 내지 V-N의 화합물에 대한 양태에서, 바람직한 R^1 또는 R^2 그룹은 화학식



로부터 선택된다(여기서, R^5 및 R^6는 각각 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다). 가장 바람직한 환은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 V-A 내지 V-N에 대한 또 다른 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께, 질소 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 환을 형성한다. 화학식 V-A 내지 V-N의 바람직한 특정 양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소원자와 함께



로부터 선택된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 그룹을 형성한다(여기서, R^5 및 R^6는 각각 상기 정의된 바와 같고, z는 각각 독립적으로 0 내지 4이다).

화학식 V-A 내지 V-N의 다른 바람직한 양태에서, R^1 및 R^2는 함께 임의로 치환된 피롤리딘-1-일(ff), 피페리딘-1-일(dd), 피페라진-1-일(cc) 또는 모르폴린-4-일(ee)을 형성한다.

상기 일반적으로 설명한 된와 같이 화학식 V-A 내지 V-N의 화합물에 대하여, R^1 또는 R^2가 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로

선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환이거나, R^1 및 R^2가 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성할 때, 환은 독립적으로 4개 이하의 R^5로 치환될 수 있다.

화학식 V-A 내지 V-N의 바람직한 양태에서, z는 0 내지 2이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 다른 바람직한 양태에서, z는 0이고, 환은 치환되지 않는다.

화학식 V-A 내지 V-N의 바람직한 R^5 그룹은 존재하는 경우, 독립적으로 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 더욱 바람직한 양태에서, R^5 그룹은 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 가장 바람직한 R^5 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

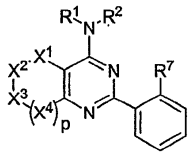
화학식 V-A 내지 V-N의 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 더욱 바람직한 양태에서, R^6 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 가장 바람직한 R^6 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 V-A 내지 V-N의 화합물에 대해 상기 일반적으로 설명한 바와 같이, X^1, X^2, X^3 또는 X^4 중 하나 이상은 CHR^4 또는 NR^3이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 바람직한 양태에서, R^4 그룹은 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 더욱 바람직한 양태에서, R^4 그룹은 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $-S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 가장 바람직한 R^4 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 V-A 내지 V-N의 바람직한 양태에서, R^3 그룹은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 더욱 바람직한 양태에서, R^3 그룹은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CH_2OH$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이다. 화학식 V-A 내지 V-N의 가장 바람직한 R^3 그룹은 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

화학식 V의 다른 바람직한 양태에서, y는 1이고, 화합물은 화학식 VI의 구조를 갖는다.

화학식 VI



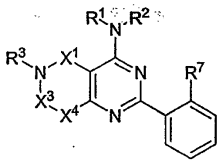
위의 화학식 VI에서,

R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4 및 p는 각각 본 명세서에 일반적으로 설명된 바와 같고,

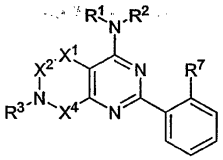
R^7은 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, -SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

화학식 VI의 다른 바람직한 양태에서, p는 0, 1 또는 2이고, 화합물은 화학식 VI-A 내지 VI-N를 갖는다.

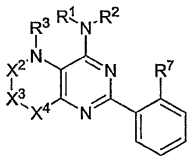
화학식 VI-A



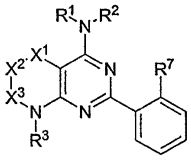
화학식 VI-B



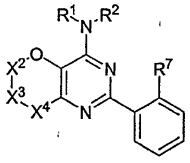
화학식 VI-C



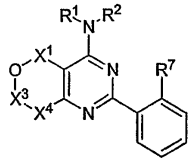
화학식 VI-D



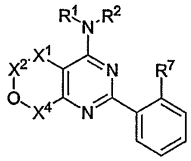
화학식 VI-E



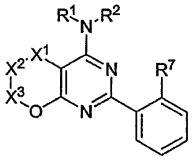
화학식 VI-F



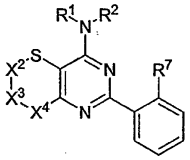
화학식 VI-G



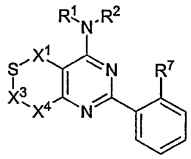
화학식 VI-H



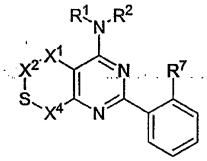
화학식 VI-I



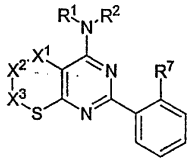
화학식 VI-J



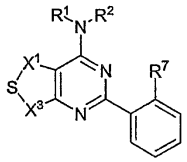
화학식 VI-K



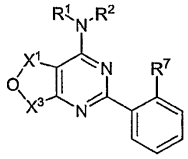
화학식 VI-L



화학식 VI-M



화학식 VI-N



위의 화학식 VI-A 내지 VI-N에서,

R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 및 X^4는 각각 본 명세서에 일반적으로 설명된 바와 같고,

R^7은 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, -OR', $-CH_2OR'$, -SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-CON(R')_2$ 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

또 다른 바람직한 양태에서 본 발명의 화합물은 화학식 VI, VI-A, VI-B, VI-C, VI-D, VI-E, VI-F, VI-G, VI-H, VI-I, VI-J, VI-K, VI-L, VI-M 또는 VI-N으로 정의되며, R^1, R^2, R^3 또는 R^4 중 하나 이상 또는 모두는 추가로 다음과 같이 정의된다.

a. R^1 및 R^2는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 아릴 환, 또는 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화된 환, 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 지방족 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{1-4} 지방족 그룹 내의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 NR, O, (CO)O, O(CO), NR(CO), (CO)NR, SO_2(NR) 또는 (NR)SO_2에 의해 임의로 치환되고;

b. R^3은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, $-CH_2OR'$, $-CH_2SR'$, $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S(0)_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며;

c. R^4는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, CN, NO_2, 또는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴(C_{1-6})알킬, $-N(R')_2$, $-CH_2N(R')_2$, OR', $-CH_2OR'$, SR', $-CH_2SR'$, COOR', -NRCOR', $-(CH_2)_2N(R')_2$, $-(CH_2)_20R'$, $-(CH_2)_2SR'$, -COR', $-CON(R')_2$, SO_2R' 또는 $-S0_2N(R')_2$로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

또 다른 바람직한 양태에서 본 발명의 화합물은 화학식 VI, VI-A, VI-B, VI-C, VI-D, VI-E, VI-F, VI-G, VI-H, VI-I, VI-J, VI-K, VI-L, VI-M 또는 VI-N으로 정의되며, R^1, R^2, R^3 또는 R^4 중 하나 이상 또는 모두는 추가로 다음과 같이 정의된다.

a. R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이고;

b. R^3은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이며;

c. R^4는 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬)NH_2, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

또 다른 바람직한 양태에서 본 발명의 화합물은 화학식 VI, VI-A, VI-B, VI-C, VI-D, VI-E, VI-F, VI-G, VI-H, VI-I, VI-J, VI-K, VI-L, VI-M 또는 VI-N으로 정의되며, R^1, R^2, R^3, R^4 또는 R^7 중 하나 이상 또는 모두는 추가로 다음과 같이 정의된다.

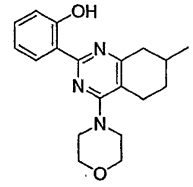
a. R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 임의로 치환된 메틸, 에틸, 사이클로프로필, n-프로필, 프로페닐, 사이클로부틸, (CO)OCH_2CH_3, $(CH_2)_2OCH_3$, $CH_2(CO)OCH_2CH_3$, $CH_2(CO)OCH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 3급-부틸 또는 n-부틸이고;

b. R^3은 각각 독립적으로 H, Me, CF_3, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, $CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COO(C_1-C_4$알킬), $-CH_20H$, $-S0_2(C_1-C_4$알킬), $-S0_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 또는 임의로 치환된 페닐 또는 벤질이며;

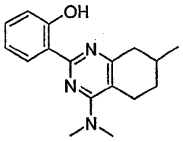
c. R^4는 각각 독립적으로 H, Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬)NH_2, $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고;

d. R^7은 Cl, Br, F, CF_3, Me, Et, CN, $N0_2$, -COOH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, $-N(Et)_2$, $-N(iPr)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-CO(C_1-C_4$알킬), $-CONH_2$, $-COOCH_3$, -OH, $-CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-SO_2(C_1-C_4$알킬), $-SO_2NH_2$, $-S0_2N(CH_3)_2$, 피페리디닐, 피페리지닐, 모르폴리노, 또는 C_{1-4} 알콕시, 페닐, 페닐옥시, 벤질 또는 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

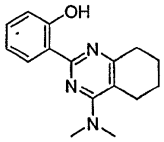
본 명세서에 설명된 바와 같은 화합물의 대표적인 예를 아래에 및 표 2에 기재한다.



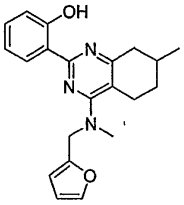
I-1



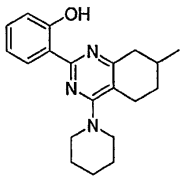
I-2



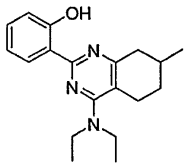
I-3



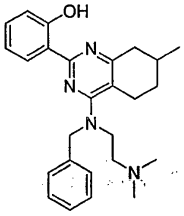
I-4



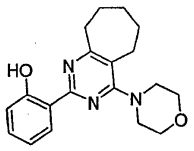
I-5



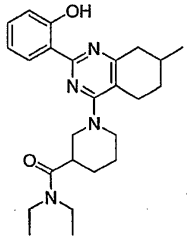
I-6



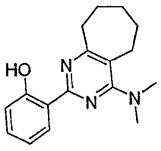
I-7



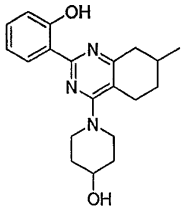
I-8



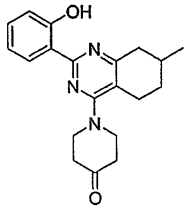
I-9



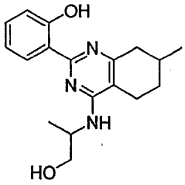
I-10



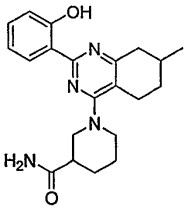
I-11



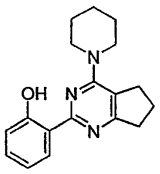
I-12



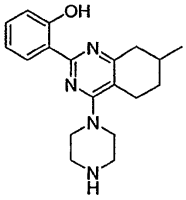
I-13



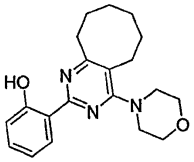
I-14



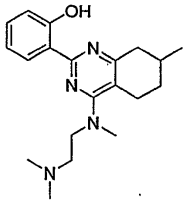
I-15



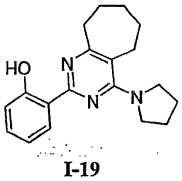
I-16



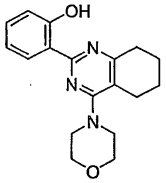
I-17



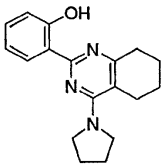
I-18



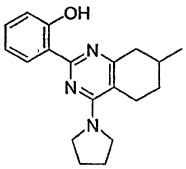
I-19



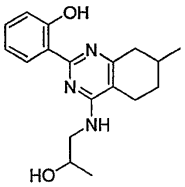
I-20



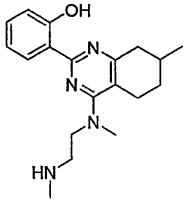
I-21



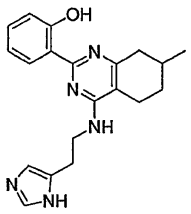
I-22



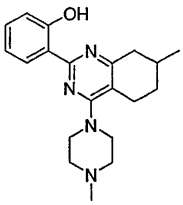
I-23



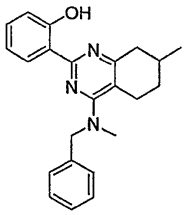
I-24



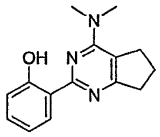
I-25



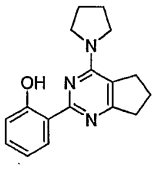
I-26



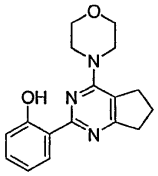
I-27



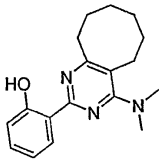
I-28



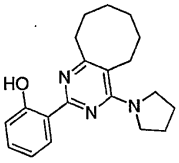
I-29



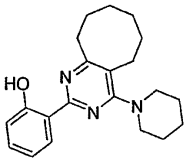
I-30



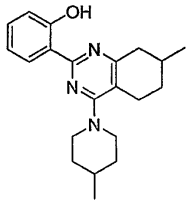
I-31



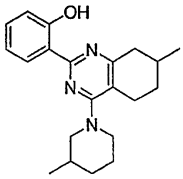
I-32



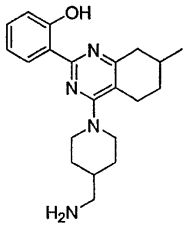
I-33



I-34



I-35



I-36

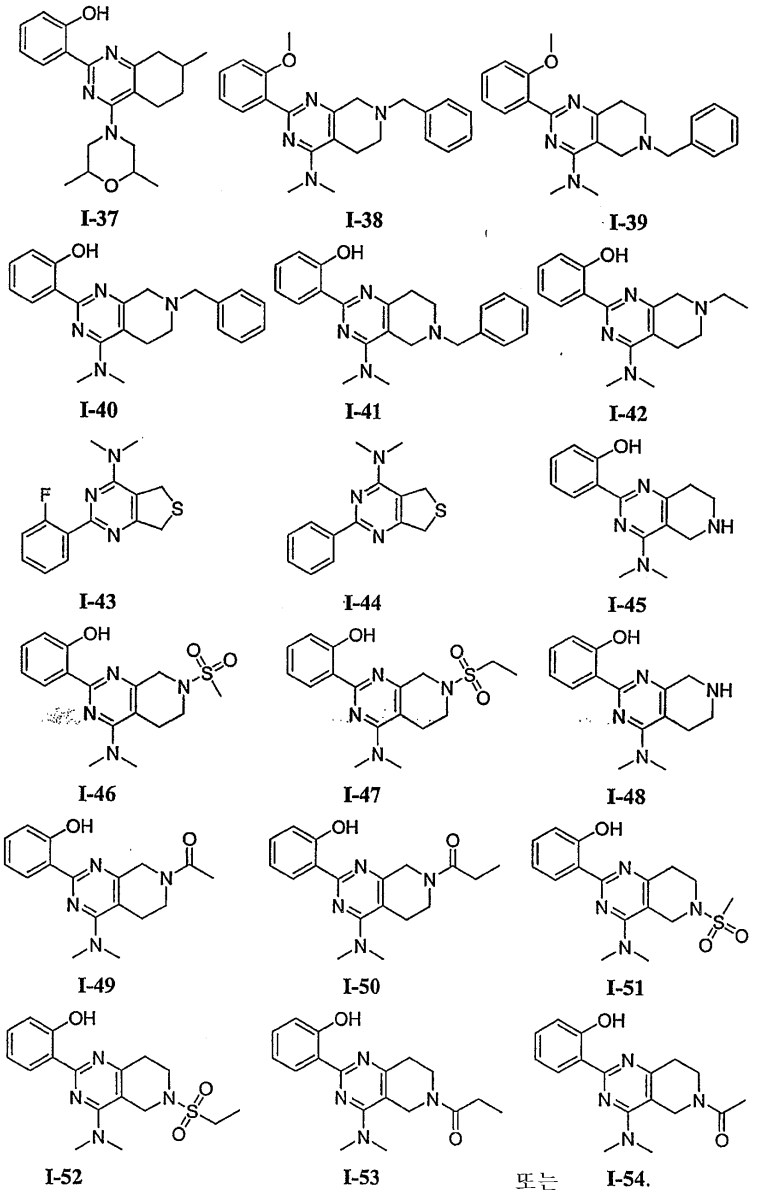
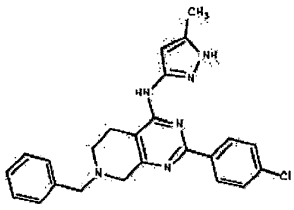
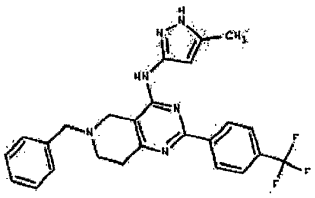
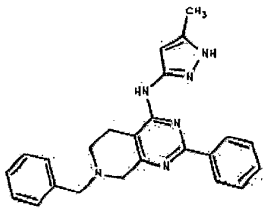
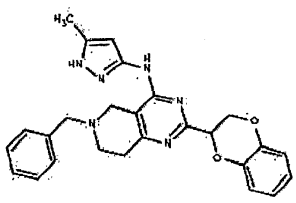
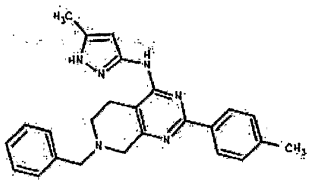
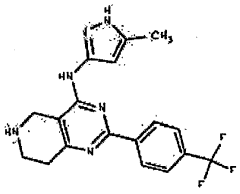
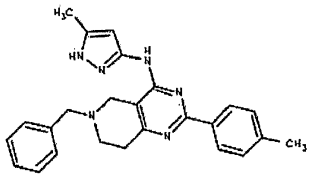
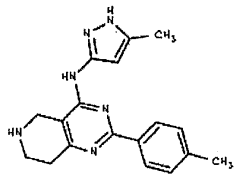
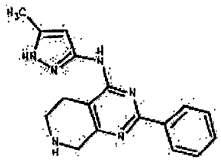
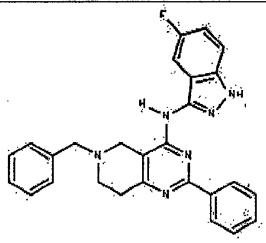
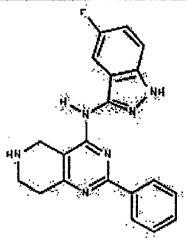
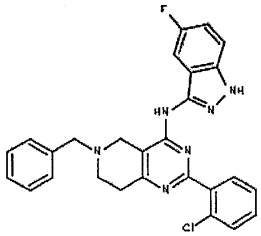


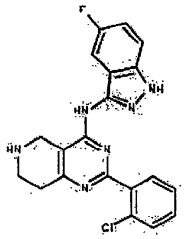
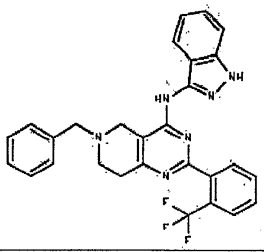
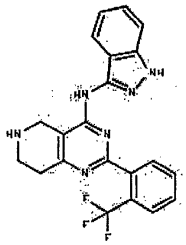
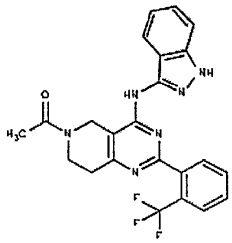
표 2a 내지 2s: 화학식 I 의 화합물의 예

[표 2a]

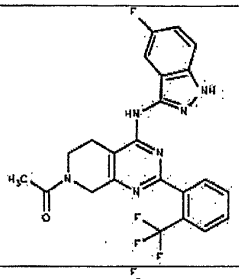
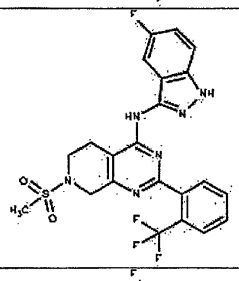
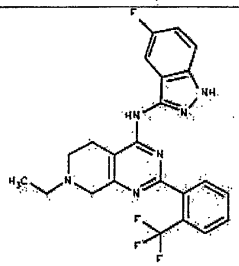
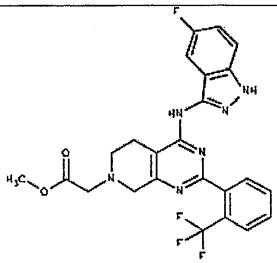
화합물	구조	화합물	구조
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

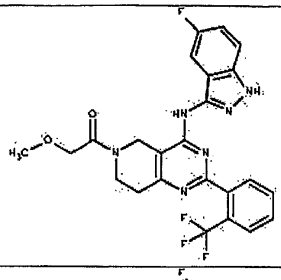
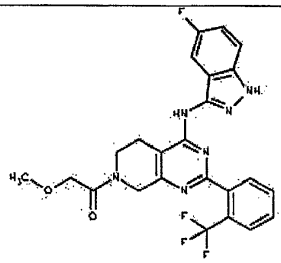
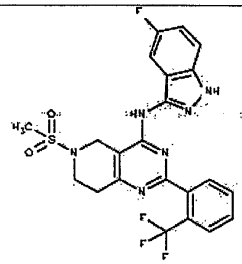
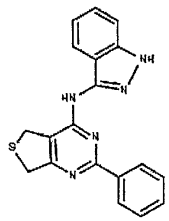
[표 2b]

화합물	구조
9	
10	
11	
12	

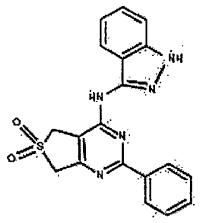
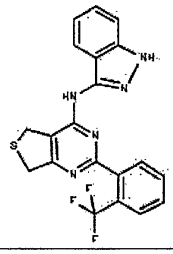
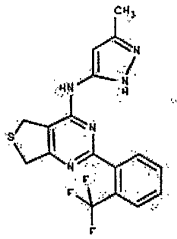
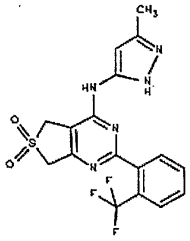
화합물	구조
13	
14	
15	
16	

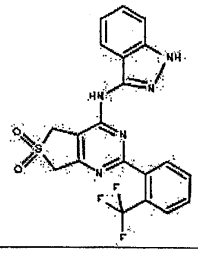
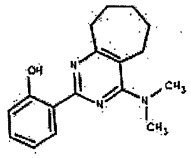
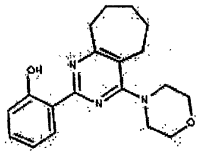
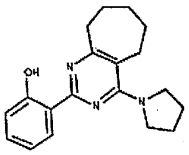
[표 2c]

화합물	구조
17	
18	
19	
20	

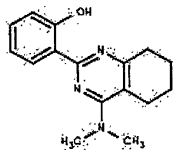
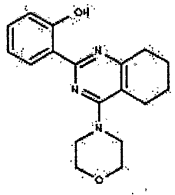
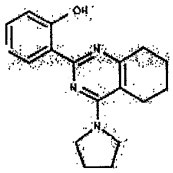
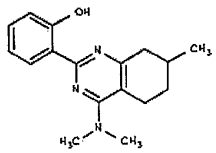
화합물	구조
21	
22	
23	
24	

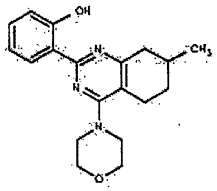
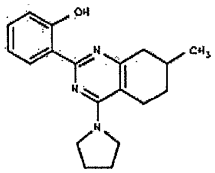
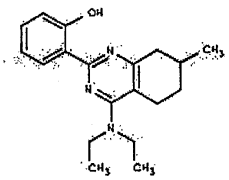
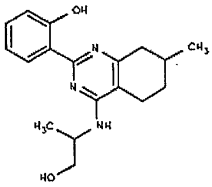
[표 2d]

화합물	구조
25	
26	
27	
28	

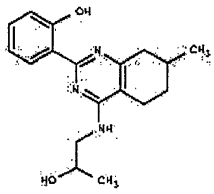
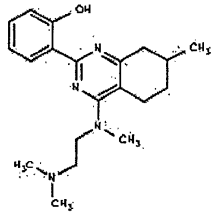
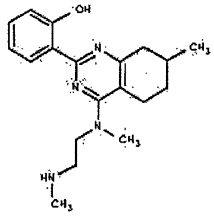
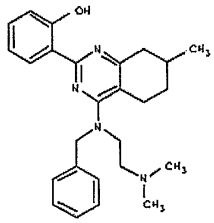
화합물	구조
29	
30	
31	
32	

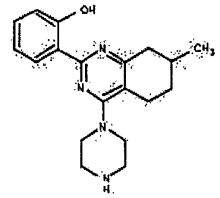
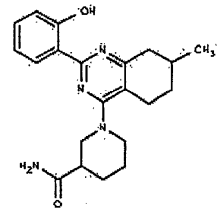
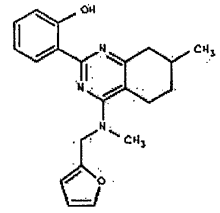
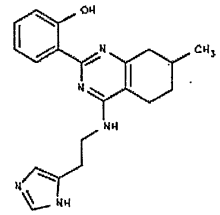
[표 2e]

화합물	구조
33	
34	
35	
36	

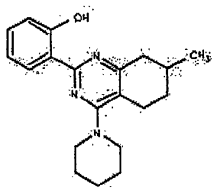
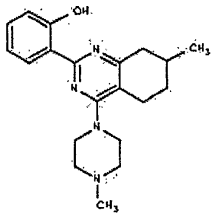
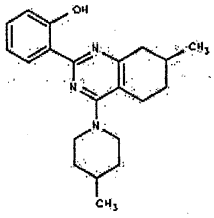
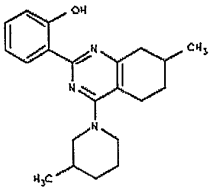
화합물	구조
37	
38	
39	
40	

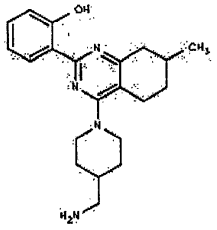
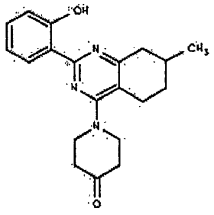
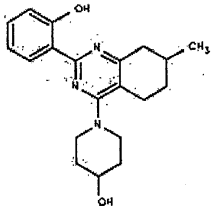
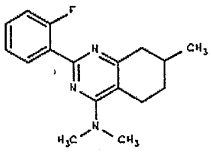
[표 2f]

화합물	구조
41	
42	
43	
44	

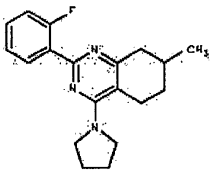
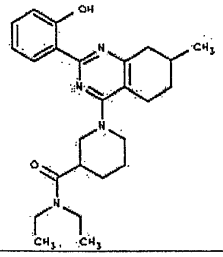
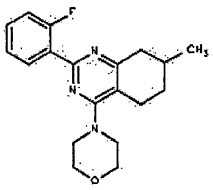
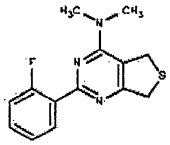
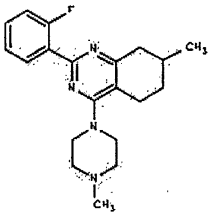
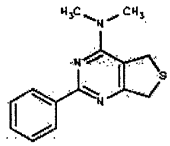
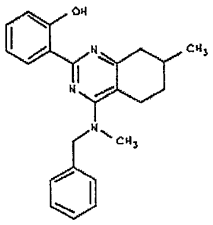
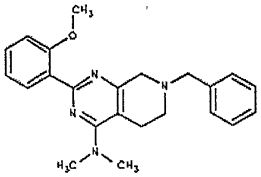
화합물	구조
45	
46	
47	
48	

[표 2g]

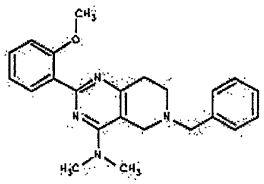
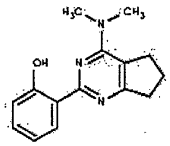
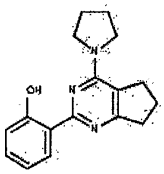
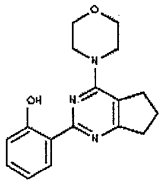
화합물	구조
49	
50	
51	
52	

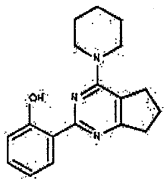
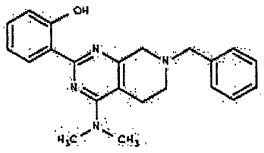
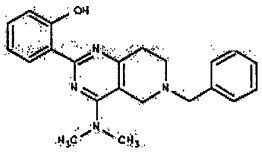
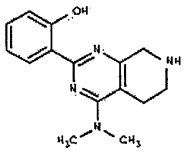
화합물	구조
53	
54	
55	
56	

[표 2h]

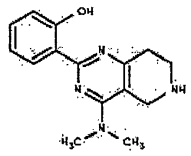
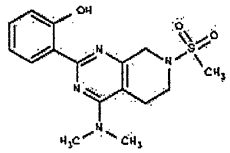
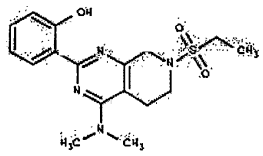
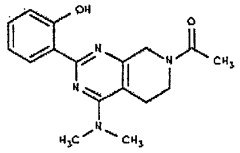
화합물	구조	화합물	구조
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

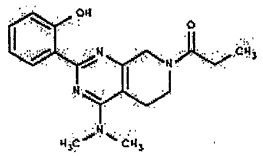
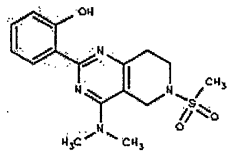
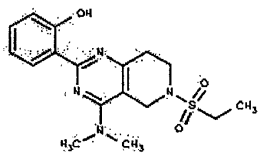
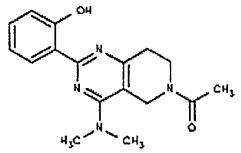
[표 2i]

화합물	구조
65	
66	
67	
68	

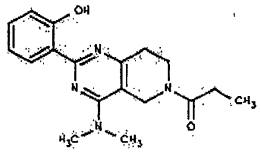
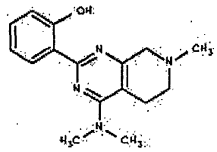
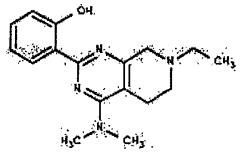
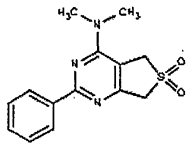
화합물	구조
69	
70	
71	
72	

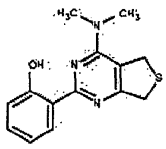
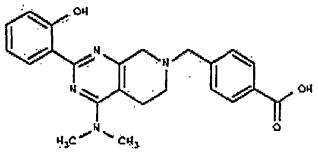
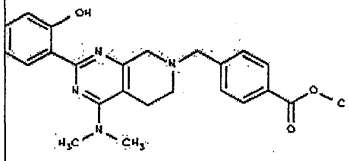
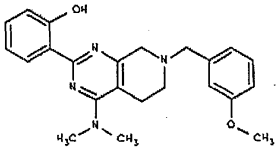
[표 2j]

화합물	구조
73	
74	
75	
76	

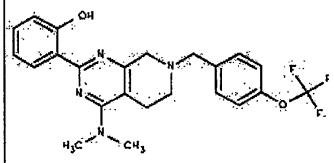
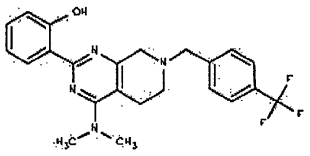
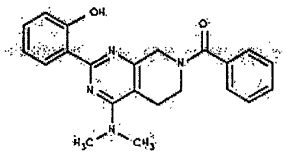
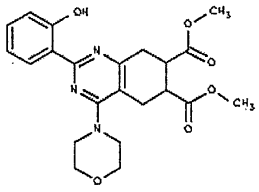
화합물	구조
77	
78	
79	
80	

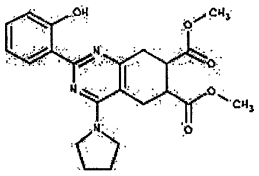
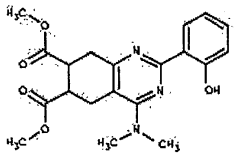
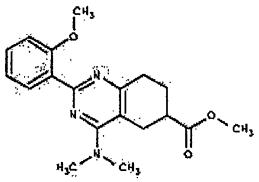
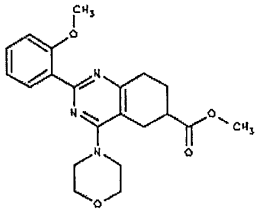
[표 2k]

화합물	구조
81	
82	
83	
84	

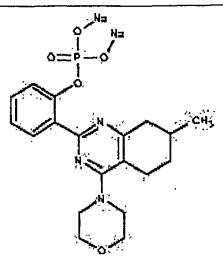
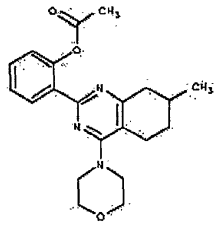
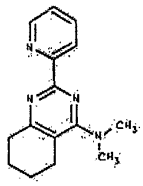
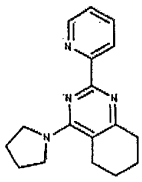
화합물	구조
85	
86	
87	
88	

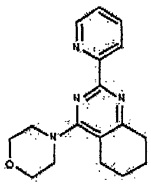
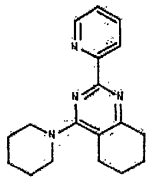
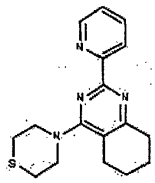
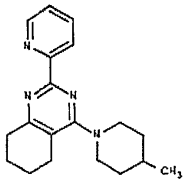
[표 21]

화합물	구조
89	
90	
91	
92	

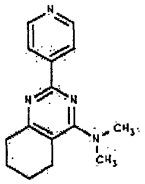
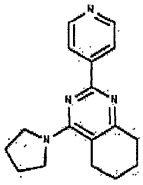
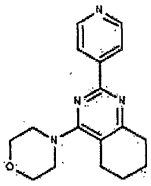
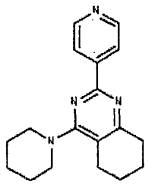
화합물	구조
93	
94	
95	
96	

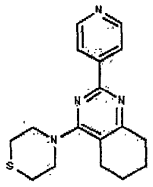
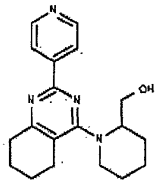
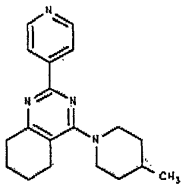
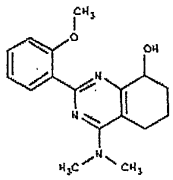
[표 2m]

화합물	구조
97	
98	
99	
100	

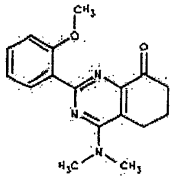
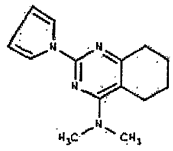
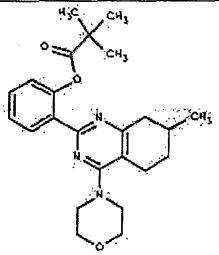
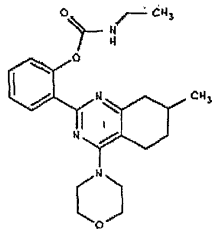
화합물	구조
101	
102	
103	
104	

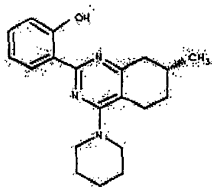
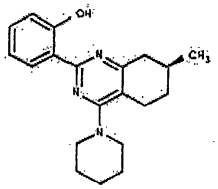
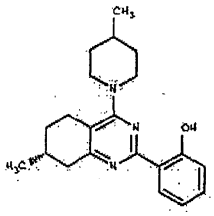
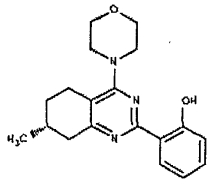
[표 2n]

화합물	구조
105	
106	
107	
108	

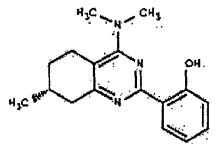
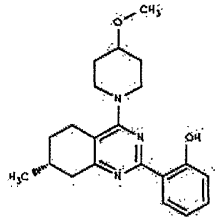
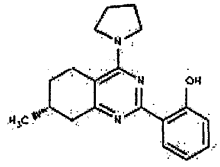
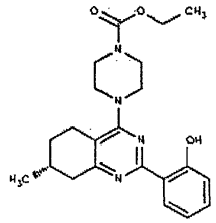
화합물	구조
109	
110	
111	
112	

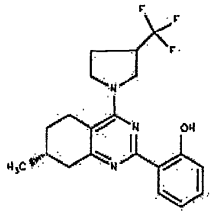
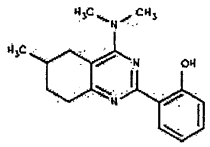
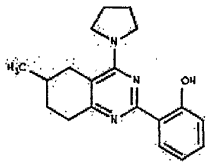
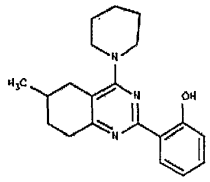
[표 20]

화합물	구조
113	
114	
115	
116	

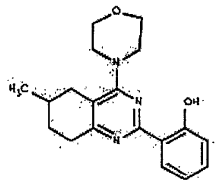
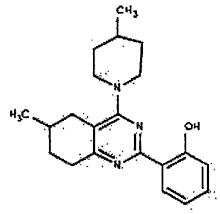
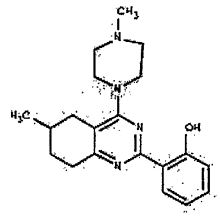
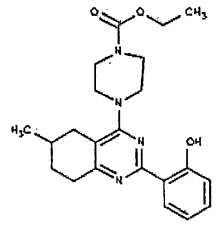
화합물	구조
117	
118	
119	
120	

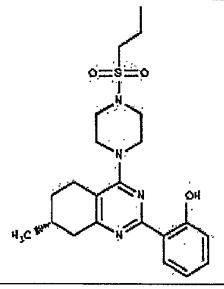
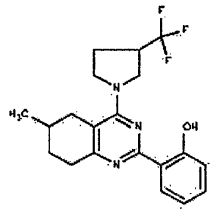
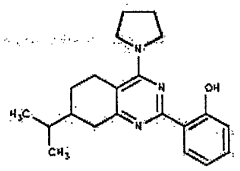
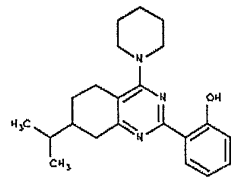
[표 2p]

화합물	구조
121	
122	
123	
124	

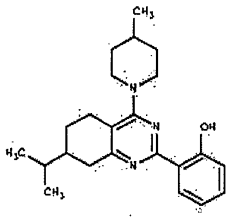
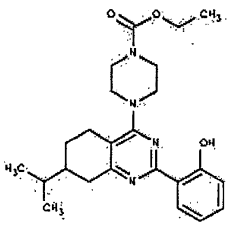
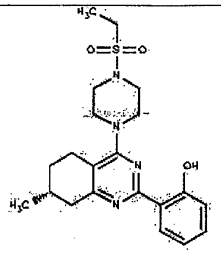
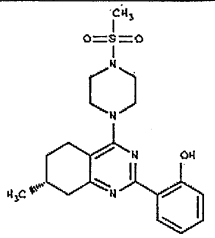
화합물	구조
125	
126	
127	
128	

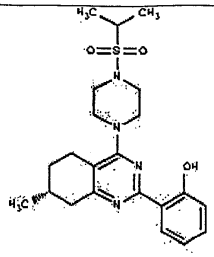
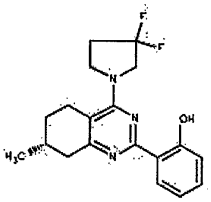
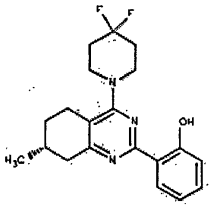
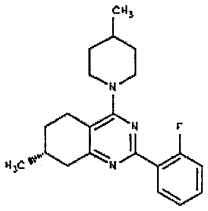
[표 2q]

화합물	구조
129	
130	
131	
132	

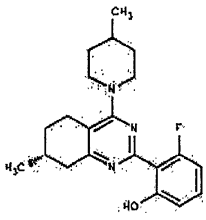
화합물	구조
133	
134	
135	
136	

[표 2r]

화합물	구조
137	
138	
139	
140	

화합물	구조
141	
142	
143	
144	

[표 2s]

화합물	구조
145	

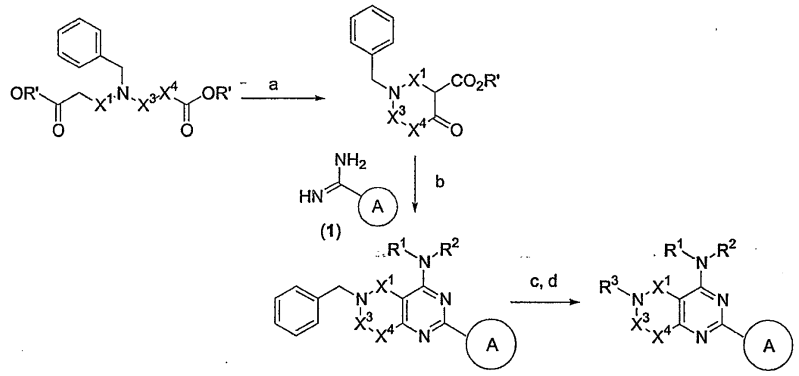
4. 일반적 합성 방법:

본 발명의 화합물은 하기 일반적 반응식 및 제조 실시예에 의해 예시된 바와 같이 동족 화합물에 대해 당업자들에게 공지된 방법에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

본 명세서의 실시예에서 더욱 상세히 설명되고 하기 반응식 A에 일반적으로 기재된 바와 같이, 0℃에서 에탄올 중의 목적하는 헤테로사이클로헥사논-1-카복실레이트 및 아미딘과 NaOEt을 반응시킨 후, 옥시염화인, 삼브롬화붕소 및 목적 아민과 반응시키고, 이어서 탈벤질화하고 적합한 클로라이드와 반응시켜서 화학식 I'의 화합물을 생성한다.

반응식 A

C6_아자_6의 제조 및 합성



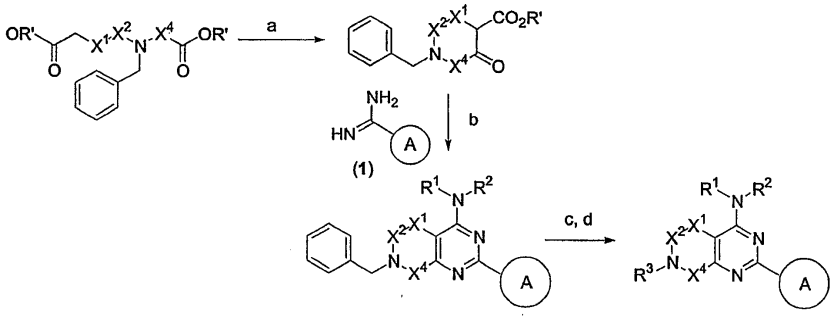
조건: a) i. $SnCl_4$, CH_2Cl_2; ii. Et_3N, CH_2Cl_2; b) i. 1, NaOEt, EtOH; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; iii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온; c) Pd/C, H_2, AcOH, 90℃; d) R^3-Cl, Et_3N, CH_2Cl_2.

이 방법은 각종 화합물을 제조하는 데에 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

하기 반응식 B는 C7_아자_6 화합물의 제조 및 합성을 보여준다.

반응식 B

C7_아자_6의 제조 및 합성

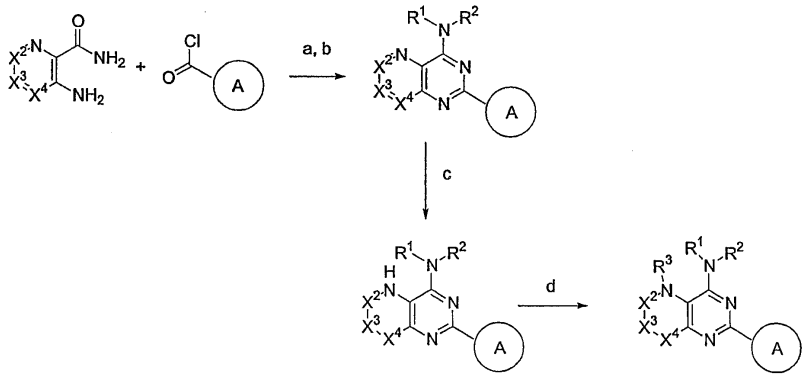


조건: a) i. $SnCl_4$, CH_2Cl_2; ii. Et_3N, CH_2Cl_2; b) i. 1, NaOEt, EtOH; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; iii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온; c) Pd/C, H_2, AcOH, 90℃; d) R^3-Cl, Et_3N, CH_2Cl_2.

하기 반응식 C는 C5_아자_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 C

C5_아자_6의 제조 및 합성

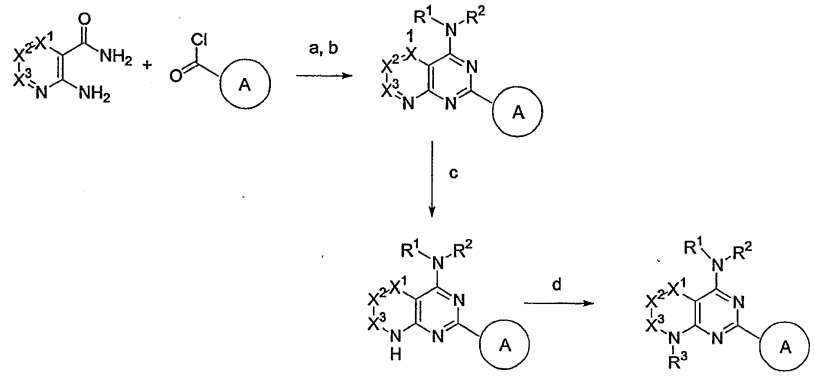


조건: a) i. Et_3N, CH_2Cl_2; ii. NaOH, H_2O, 환류; b) i. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온; c) H_2, Pt_2O_2, TFA, EtOH; d) R^3-Cl, Et_3N, CH_2Cl_2.

하기 반응식 D는 C8_아자_6 화합물의 제조 및 합성을 보여준다.

반응식 D

C8_아자_6의 제조 및 합성

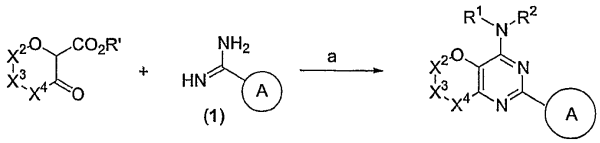


조건: a) i. Et_3N, CH_2Cl_2; ii. NaOH, H_2O, 환류; b) i. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온; c) H_2, Pt_2O_2, TFA, EtOH; d) R^3-Cl, Et_3N, CH_2Cl_2.

하기 반응식 E는 C5_옥사_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 E

C5_옥사_6 화합물

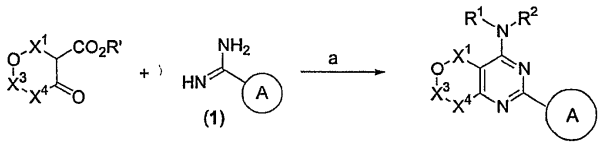


조건: a) i. NaOH, EtOH, 환류; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

하기 반응식 F는 C6_옥사_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 F

C6_옥사_6 화합물

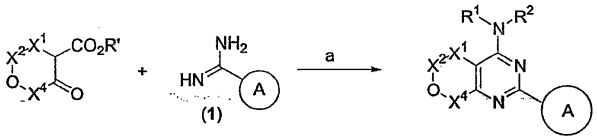


조건: a) i . 1, NaOEt, EtOH, 환류; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

하기 반응식 G는 C7_옥사_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 G

C7_옥사_6 화합물

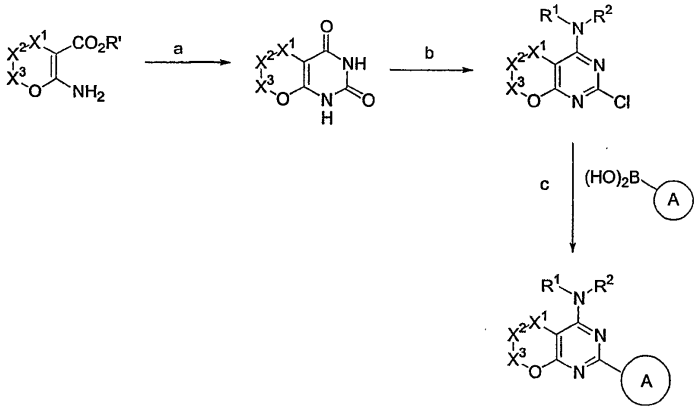


조건: a) i . 1, NaOEt, EtOH, 환류; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

하기 반응식 H는 C8_옥사_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 H

C8_옥사_6 화합물

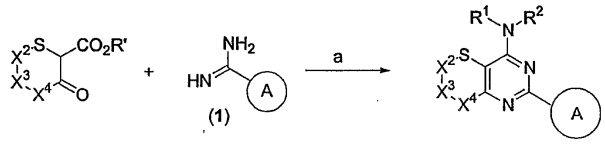


조건: a) i . $ClSO_2NCO$, CH_2Cl_2; ii. KOH, H_2O; b) i . $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온; c) $Pd(Ph_3)_4$, Na_2CO_3, CH_3CN, H_2O, 환류.

하기 반응식 I는 C5_티아_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 I

C5_티아_6 화합물

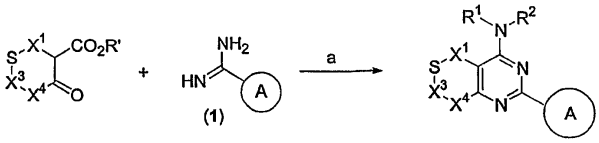


조건: a) i. 1, NaOEt, EtOH, 환류; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

하기 반응식 J는 C6_티아_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 J

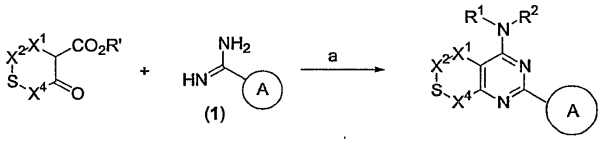
C6_티아_6 화합물



하기 반응식 K는 C7_티아_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 K

C7_티아_6 화합물

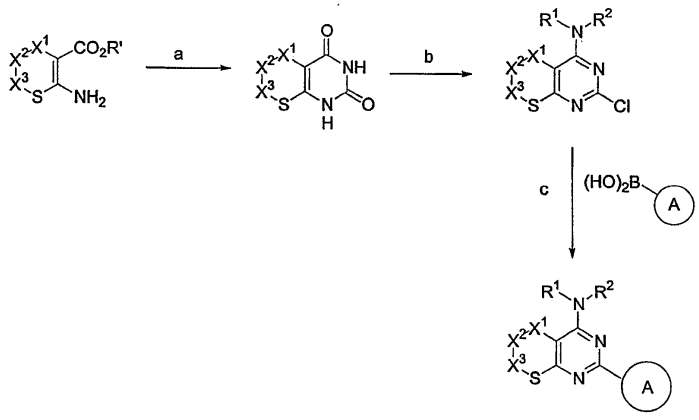


조건: a) i. 1, NaOEt, EtOH, 환류; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

하기 반응식 L은 C8_티아_6 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 L

C8_티아_6 화합물

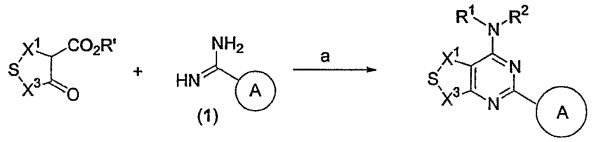


조건: a) i. $ClSO_2NCO$, CH_2Cl_2; ii. KOH, H_2O; b) i. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온; c) $Pd(Ph_3)_4$, Na_2CO_3, CH_3CN, H_2O, 환류.

하기 반응식 M은 C6_티아_5 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 M

C6_티아_5 화합물

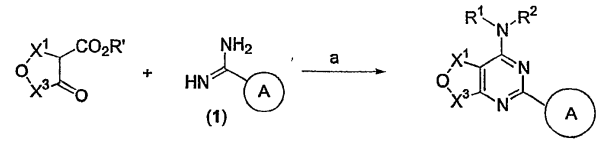


조건: a) ⅰ. 1, NaOEt, EtOH, 환류; ⅱ. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ⅱ. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

하기 반응식 N은 C6_옥사_5 화합물의 제조를 보여준다.

반응식 N

C6_옥사_5 화합물

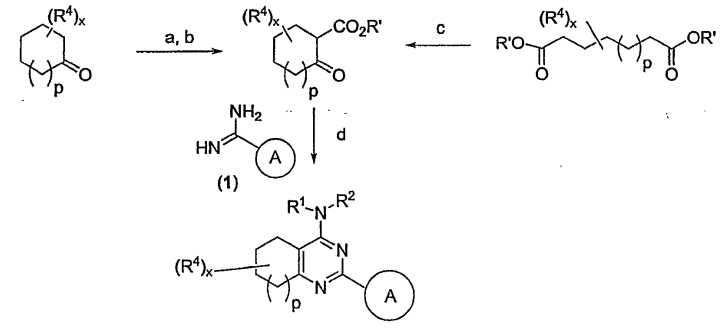


조건: a) ⅰ. 1, NaOEt, EtOH, 환류; ⅱ. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ⅱ. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

본 명세서의 실시예에서 더욱 상세히 설명되고 하기 반응식 O에 일반적으로 기재된 바와 같이, 0℃에서 에탄올 중의 목적하는 사이클로헥사논-1-카복실레이트 및 아미딘과 NaOEt을 반응시킨 후, 옥시염화인, 삼브롬화붕소 및 목적 아민과 반응시켜서 화학식 Ⅰ'의 화합물을 생성한다.

반응식 O

β-케토에스테르의 제조 및 합성



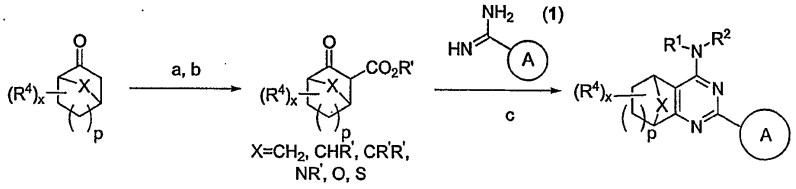
조건: a) LDA, R'OC(O)CN, THF; b) NaOR', R'OH, 48시간, 실온; c) NaOR', R'OH; d) ⅰ. 1, NaOEt, EtOH, 환류; ⅱ. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ⅲ. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

이 방법은 각종 화합물을 제조하는 데에 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

하기 반응식 P는 비사이클릭 β-케토에스테르의 제조를 보여준다.

반응식 P

비사이클릭 β-케토에스테르의 제조 및 합성

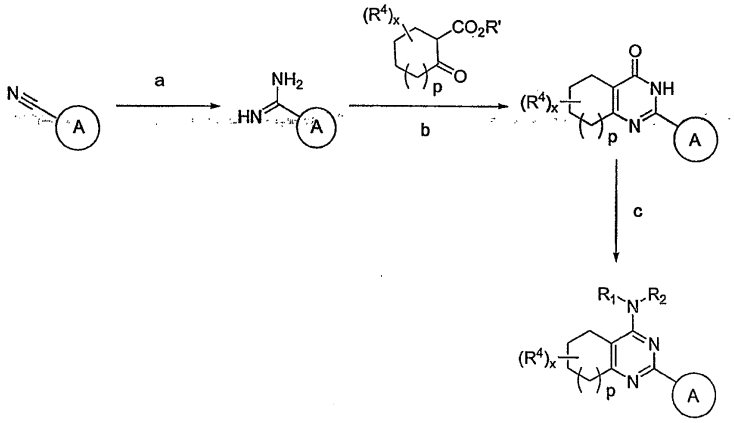


조건: a) LDA, R'OC(O)CN, THF; b) NaOR', R'OH, 48시간, 실온; c) i. NaOEt, EtOH; ii. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; iii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

화학식 I'의 화합물 및 그의 아집단의 제조를 위한 추가의 조건을 하기 반응식 Q에 기재한다.

반응식 Q

추가의 아미딘 제조 및 합성

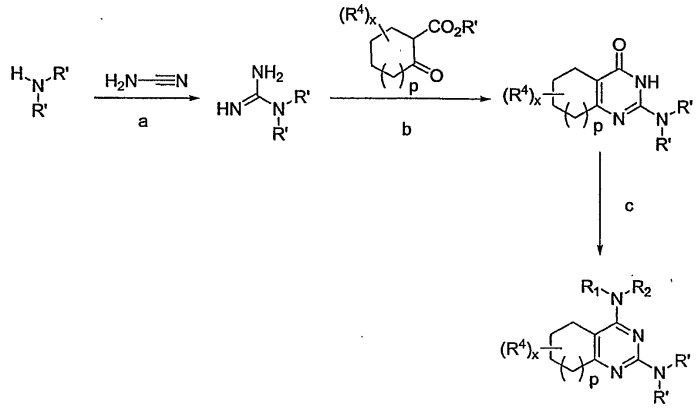


조건: a) i. LiHMDS; ii. HCl 또는 i. HCl, MeOH; ii. NH_3; b) NaOEt, EtOH; c) i. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

다른 특정 양태에서, 환 A는 N-결합된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 그룹이다(하기 반응식 R에 기재된 바와 같이, 2개의 R'이 함께 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 내지 8원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다).

반응식 R

아미딘 제조 및 합성: C2 아자

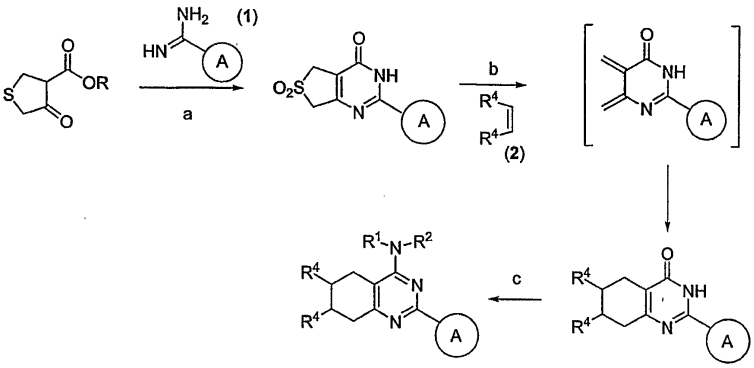


조건: a) H_20; b) NaOEt, EtOH; c) i. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 반응식 S에 기재된 바와 같이 디엘스-앨더(Diels-Alder) 반응을 통해 치환된 테트라하이드로퀴나졸린 잔기를 제공하여 제조한다.

반응식 S

디엘스-앨더 반응

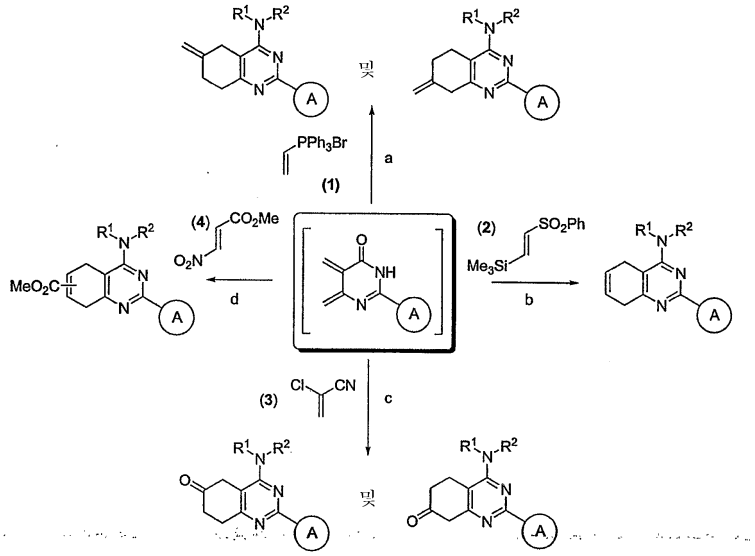


조건: a) i. 1, EtOH; ii. m-CPBA; b) 2, 톨루엔, 환류, 18시간; c) i. $POCl_3$, N,N-디메틸아닐린, 벤젠, 환류; ii. R^1R^2NH, THF/CH_2Cl_2, 실온.

본 발명의 화합물의 추가의 관능화는 하기 반응식 T 및 U에 기재된 바와 같은 대표적인 반응을 통하여 달성될 수 있다.

반응식 T

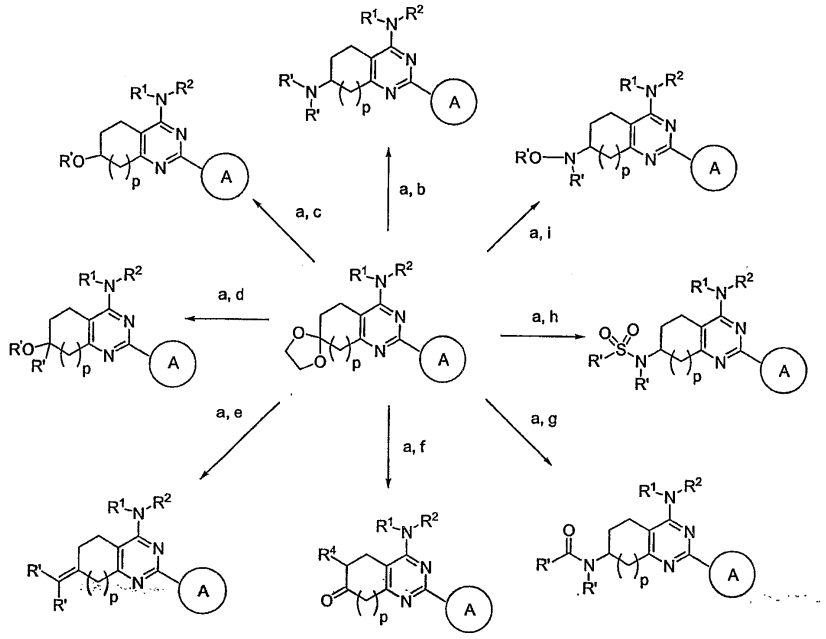
추가의 디엘스 앨더 반응



조건: a) i. 1; ii. LDA, HCHO; iii. $POCl_3$; iv. R^1R^2NH; b) i. 2; ii. TBAF; iii. $POCl_3$; iv. R^1R^2NH; c) i. 3; ii. Na_2S; iii. $POCl_3$; iv. R^1R^2NH; d) i. 4; ii. DBU ; iii. $POCl_3$; iv. R^1R^2NH3.

반응식 U

사이클로알카노일 유도체화



조건: a) 25% H_2S0_4; b) $NaBH(OAc)_3$, AcOH, R'R'NH, DCE, 실온; c) i. $NaBH_4$, MeOH; ii. NaH, R'X; d) i. R'MgBr; ii. R'X; e) R'R'C=P(Ph)$_3$; f) LDA, R^4X ; g) i. $R'NH_2$, $NaBH(OAc)_3$, AcOH; ii. 피리딘, R'C(O)Cl; h) i. $R'NH_2$, $NaBH(OAc)_3$, AcOH; ii. 피리딘, $R'SO_2Cl$; i) NH_2OR', TsOH.

본 명세서에서는 대표적인 특정 양태들을 기술하고 설명하였으나 본 발명의 화합물은 당업자에게 일반적으로 이용가능한 방법에 의해 적합한 출발 물질을 사용하여 상기 일반적으로 설명한 방법에 따라 제조될 수 있음을 이해할 것이다.

5. 용도, 제형화 및 투여

약제학적으로 허용되는 조성물

상기 논의된 바와 같이, 본 발명은 전압 개폐 나트륨 이온 채널 억제제인 화합물을 제공하고, 따라서 본 발명의 화합물은 제한 없이 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 증상, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금을 포함하는 각종 질환, 장애 또는 질병의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 다른 측면에서는 본 명세서에 설명된 화합물을 함유하고 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 부형제를 임의로 함유하는 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공된다. 특정 양태에서 이들 조성물은 임의로 1종 이상의 부가적 치료제를 추가로 함유한다.

본 발명의 화합물은 치료를 위한 유리된 형태, 또는 적합한 경우, 약제학적으로 허용되는 그의 유도체로서 존재할 수 있다. 본 발명에 따르면, 약제학적으로 허용되는 유도체는 환자에 투여시 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이러한 에스테르의 염, 또는 임의의 다른 부가물 또는 유도체를 제한 없이 포함한다.

본 명세서에서 "약제학적으로 허용되는 염"이란 올바른 의학적 판단 범위 내에서 부적절한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 사람 및 하위 동물의 조직에 접촉시켜 사용하기에 적합하며 적절한 유익/유해 비율을 갖는 염을 의미한다. "약제학적으로 허용되는 염"은 환자에 투여시 본 발명의 화합물 또는 억제 활성을 갖는 그의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 비독성 염 또는 그의 에스테르의 염을 의미한다. 본 명세서에서 "억제 활성을 갖는 그의 대사물 또는 잔류물"은 그의 대사물 또는 잔류물도 전압 개폐 나트륨 이온 채널 억제제임을 말한다.

약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다(참조: S. M. Berge 등, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, 본 명세서에 참조로서 기재된다). 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산을 사용하거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 기타의 방법에 의해 형성된 아미노 그룹의 염이다. 약제학적으로 허용되는 다른 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적합한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 본 명세서에 설명된 화합물의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화도 생각할 수 있다. 이러한 4급화에 의해 물 또는 오일에 용해 또는 분산될 수 있는 생성물을 수득할 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가로 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 경우, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 카운터 이온을 사용하여 형성한 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 목적하는 특정 제형에 적합한 모든 용매, 희석제 또는 기타의 액체 부형제, 분산 또는 현탁 보조제, 계면 활성제, 등장성 성분, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 부형제를 추가로 함유한다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에는 약제학적으로 허용되는 조성물의 제조에 사용되는 각종 담체 및 그의 제조를 위한 공지의 기술이 개시되어 있다. 통상의 담체 매질이 바람직하지 않은 생물학적 영향을 일으키거나 약제학적으로 허용되는 조성물의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써 본 발명의 화합물과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는 그의 사용은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있는 재료의 몇 가지 예는 제한 없이 이온 교환기, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 사람 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 포스페이트와 같은 완충 물질, 글리신, 소르브산 또는 포타슘 소르베이트, 식물성 포화 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면 프로타민 설페이트, 이나트륨 하이드로겐 포스페이트, 포타슘 하이드로겐 포스페이트, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양털 지방, 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같

은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그의 유도체; 분말화 트라가칸트; 맥아; 겔라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌약용 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 잇꽃유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 발열성 물질 제거 증류수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충액, 및 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 비독성의 다른 상용성 윤활제를 포함하며, 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 풍미제 및 향신제, 방부제 및 산화방지제도 제조자의 판단에 따라 조성물 중에 함유될 수 있다.

화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도

다른 측면에서, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 증상, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 또는 실금이 있는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 이 화합물을 함유한 약제학적으로 허용되는 조성물 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 상기 질환의 치료 또는 완화 방법이 제공된다. 바람직한 특정 양태에서는, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증이 있는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증의 치료 또는 완화 방법이 제공된다. 본 발명의 특정 양태에서 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물 "유효량"이란 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 간질 또는 간질 증상, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 또는 실금 중 하나 이상을 치료 또는 완화시키는 데에 효과적인 양이다.

본 발명의 방법에 따르면, 화합물 및 조성물은 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 간질 또는 간질 증상, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 또는 실금 중 하나 이상을 치료 또는 완화시키는 데에 효과적인 임의의 양 및 투여 경로로 사용될 수 있다. 필요한 정확한 양은 치료 대상의 종, 연령 및 일반적 상태, 감염의 정도, 특정 약물, 그의 투여 경로 등에 따라서 달라질 것이다. 본 발명의 화합물은 투여가 용이하고 용량이 균일한 단위 제형으로 제형화됨이 바람직하다. 본 명세서에서 "단위 제형"이란 치료 받는 환자에게 적합한 물리적으로 분리된 단위의 약물을 의미한다. 그러나 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 올바른 의학적 판단 범위 내에서 주치의가 결정할 것이다. 특정한 환자 또는 유기체에 대한 특정한 유효 투여량은 치료하고자 하는 질환 및 질환의 정도, 사용되는 특정 화합물의 활성, 사용되는 특정 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별 및 규정식, 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물의 방출 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 배합 또는 병용되는 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 인자들을 포함한 여러 가지 인자에 따라 달라질 것이다. 본 명세서에서 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료하고자 하는 감염의 정도에 따라서 사람 및 다른 동물에 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말제, 연고 또는 점적제), 구강(경구 또는 비강 분무제) 등으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 목적하는 치료 효과를 얻기 위하여 1일 약 0.01㎎/㎏(환자의 체중) 내지 약 50㎎/㎏, 바람직하게는 약 1㎎/㎏ 내지 약 25㎎/㎏의 양을 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여할 수 있다.

경구 투여를 위한 액체 제형은 제한 없이 약제학적으로 허용되는 유화액, 미세유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에 액체 제형은 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 당업계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향신제와 같은 보조제도 함유할 수 있다.

예를 들면 무균성의 주사용 수성 또는 유성 현탁액과 같은 주사 제제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 비경구 투여될 수 있는 비독성 희석제 또는 용매, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 무균성 주사 용액, 현탁액 또는 유화액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 부형제 및 용매로는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 무균성의 불휘발성 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 불휘발성 오일의 배합물을 사용할 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에 사용된다.

주사 제제는 예를 들면 세균 거름 필터를 통해 여과시키거나, 사용 전에 무균수 또는 다른 무균성 주사 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 무균성 고체 조성물 안에 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

본 발명의 화합물의 효능을 지속시키기 위하여 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이것은 수용해도가 낮은 결정성 또는 비결정성 재료의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성할 수 있다. 이렇게 하면 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 의존하고 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 다른 방법으로, 비경구 투여된 화합물 제형의 지연된 흡수는 화합물을 오일 부형제에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사형 데포 제형은 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생체분해성 중합체 중에 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물과 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라서 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사 제제는 체조직과 상용가능한 리포솜 또는 미세유화액 중에 화합물을 포집함으로써 제조될 수도 있다.

직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 주위 온도에서는 고체이나 체내 온도에서는 액체여서 직장 또는 질강 안에서 용해됨으로써 활성 화합물을 방출시키는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체를 본 발명의 화합물과 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이 바람직하다.

경구 투여용 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 분말제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 제형에서는 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들면 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 전분, 락토오즈, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 팽화제, b) 예를 들면 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천-한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 나트륨 카보네이트와 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들면 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제, 및 i) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트와 같은 윤활제, 및 이들의 혼합물과 함께 혼합한다.

유사한 형태의 고체 조성물은 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수도 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 제형은 장용 피복물 및 약제학 분야에 잘 알려진 다른 피복물과 같은 피복물 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 바람직하게는 장관의 특정 부분에서만 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물로 만들어질 수 있다. 사용가능한 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 형태의 고체 조성물은 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수도 있다.

활성 화합물은 상기 언급된 바와 같은 1종 이상의 부형제와 함께 미세캡슐 형태로 제조될 수도 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 제형은 장용 피복물, 방출 조절 피복물, 및 약제학 분야에 잘 알려진 다른 피복물과 같은 피복물 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 제형에서는 활성 화합물을 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 1종 이상의 불활성 희석제와 함께 혼합될 수 있다. 이러한 제형은 표준 기술에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들면 정제용 윤활제, 및 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로오스와 같은 다른 정제 보조제를 함유할 수도 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 완충제도 함유할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 바람직하게는 장관의 특정 부분에서만 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물로 만들어질 수 있다. 사용가능한 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 분무액, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분을 무균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요에 따라 방부제 또는 완충제와 함께 혼합한다. 안약 제제, 점이약 및 점안약도 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있다. 추가로, 본 발명은 조절된 방식으로 신체에 화합물을 전달할 수 있다는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 포함한다. 이러한 제형은 적합한 매질에 화합물을 용해 또는 분산시켜서 제조한다. 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위하여 흡수 증진제를 사용할 수도 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 중합체 기질 또는 젤에 화합물을 분산시켜서 조절할 수 있다.

상기 일반적으로 설명한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 이온 채널 또는 칼슘 채널, 바람직하게는 N-유형 칼슘 채널 억제제로서 유용하다. 한 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제이며, 따라서 어떠한 특정 이론에도 구애되지 않길 바라면서 화합물 및 조성물은 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7,

NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과다활동이 관련된 질환, 장애 또는 질병을 치료 또는 완화시키는 데에 특히 유용하다. NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과다활동이 관련된 질환, 장애 또는 질병은 "NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 또는 NaV1.9 매개성 질환, 장애 또는 질병" 또는 "CaV2.2 매개성 질환 또는 장애"라 일컬을 수도 있다. 따라서, 다른 측면에서 본 발명은 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과다활동이 관련된 질환, 장애 또는 질병을 치료 또는 완화시키는 방법을 제공한다.

NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물의 활성은 본 명세서의 실시예에 설명된 방법 또는 당업자에게 이용가능한 방법에 따라 분석될 수 있다.

특정한 예시적 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.8의 억제제로서 유용하다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.8 및 CaV2.2의 억제제로서 유용하다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 CaV2.2의 억제제로서 유용하다.

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 병용 요법에 사용될 수 있는데, 다시 말하면 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 목적하는 하나 이상의 다른 치료 또는 의료 절차와 동시에 혹은 그 전 또는 후에 투여될 수 있다. 병용 요법으로 사용하기 위한 특정한 요법(치료 또는 절차)에 있어서는 목적하는 치료 및/또는 절차의 융화성 및 달성하고자 하는 치료 효과를 고려할 것이다. 사용되는 요법들은 동일한 질환에 대해 목적 효과를 달성할 수 있거나(예를 들면 본 발명의 화합물은 동일 질환을 치료하기 위해 사용되는 다른 약제와 동시에 투여될 수 있다) 상이한 효과를 달성할 수 있다(예를 들면 부작용의 억제)는 사실을 알게 될 것이다. 본 명세서에서 특정한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방을 위하여 통상적으로 투여되는 부가적 치료제는 "치료하고자 하는 질환 또는 질병에 적합하다"고 알려져 있다.

본 발명의 조성물에 존재하는 부가적 치료제의 양은 이 치료제를 유일한 활성제로서 함유하는 조성물 중에서 통상적으로 투여되는 양보다 적을 것이다. 바람직하게, 본 발명의 조성물 중의 부가적 치료제의 양은 이 약제를 유일한 치료 활성제로서 함유하는 조성물 중에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.

본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 조성물은 인공 보철물, 인공 판막, 혈관 그라프트, 스텐트 및 카테터와 같은 이식용 의료 장치를 피복하기 위한 조성물 내에 혼입될 수도 있다. 따라서, 다른 측면에서 본 발명은 상기 일반적으로 설명된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 이식 장치 피복에 적합한 담체를 함유하는 이식 장치 피복용 조성물을 포함한다. 또 다른 측면에서 본 발명은 상기 일반적으로 설명된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 이식 장치 피복에 적합한 담체를 함유하는 조성물로 피복된 이식 장치를 포함한다. 적합한 피복물 및 피복된 이식 장치의 일반적 제조 방법은 미국 특허 제6,099,562호, 제5,886,026호 및 제5,304,121호에 설명되어 있다. 피복물은 전형적으로 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프롤락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물과 같은 생체적합성 중합체 재료이다. 피복물은 조절된 방출 특성을 조성물에 부여하기 위하여 임의로 플루오로실리콘, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 배합물로 만들어진 적합한 보호막으로 추가로 도포될 수 있다.

본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 이 화합물을 함유하는 조성물을 환자에 투여하거나 생물학적 시료에 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자 또는 생물학적 시료에서 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2를 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에서 "생물학적 시료"란 제한 없이 세포 배양물 또는 그의 추출물; 포유동물에서 얻은 생검 재료 또는 그의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 배설물, 정액, 눈물 또는 기타의 체액 또는 그의 추출물을 포함한다.

생물학적 시료에서 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성의 억제는 당업자에게 알려진 여러 가지 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예로는 제한 없이 생물학적 및 병리학적 현상에서의 나트륨 이온 채널의 연구, 및 신규한 나트륨 이온 채널 억제제의 비교 평가가 포함된다.

본 명세서에 설명된 본 발명을 더욱 충분히 이해할 수 있도록 하기 실시예를 설명한다. 이들 실시예는 단기 예시를 위한 것이며 어떤 식으로든 본 발명을 제한하지 않음을 이해해야 한다.

실시예

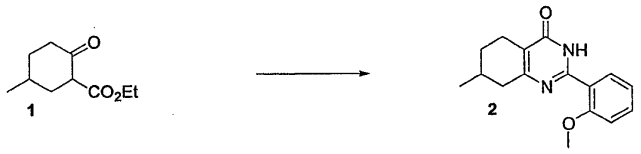
본 발명의 대표적인 화합물의 합성

방법:

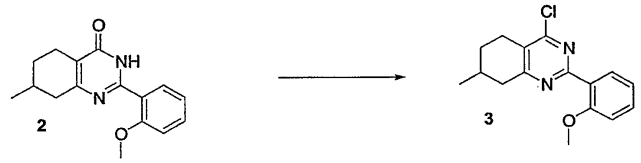
(A) Micromass MUX LCT 4 채널 LC/MS, Waters 60F 펌프, Gilson 215 4 프로브 자동 시료 채취기, Gilson 849 인젝션 모듈, 1.5㎖/분/칼럼 유속, 10~99% CH_3CN(0.035% TFA)/H_20(0.05% TFA) 구배, Phenomenex Luna 5u C18 칼럼 (50×4.60㎜), Waters MUX UV-2488 UV 검출기, Cedex 75 ELSD 검출기.

(B) PESciex API-150-EX LC/MS, Shimadzu LC-8A 펌프, Gilson 215 자동 시료 채취기, Gilson 819 인젝션 모듈, 3.0 ㎖/분 유속, 10~99% CH_3CN(0.035% TFA)/H_20(0.05% TFA) 구배, Phenomenex Luna 5u C18 칼럼(50×4.60㎜), Shimadzu SPD-10A UV/Vis 검출기, Cedex 75 ELSD 검출기.

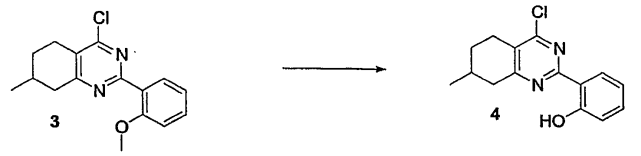
(C) PESciex API-150-EX LC/MS, Shimadzu LC-8A 펌프, Gilson 215 자동 시료 채취기, Gilson 819 인젝션 모듈, 3.0 ㎖/분 유속, 40~99% CH_3CN(0.035% TFA)/H_20(0.05% TFA) 구배, Phenomenex Luna 5u C18 칼럼(50×4.60㎜), Shimadzu SPD-10A UV/Vis 검출기, Cedex 75 ELSD 검출기.



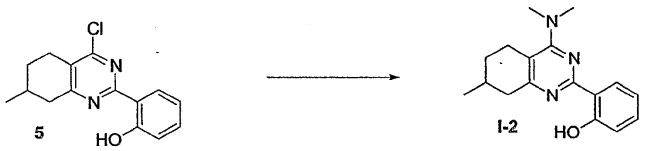
에탄올(100㎖) 중의 에틸 4-메틸-2-사이클로헥사논-1-카복실레이트 1(4.7g, 26.4mmol) 및 2-메톡시-벤자미딘(5.7g, 26.4mmol)의 용액에 0℃에서 NaOEt(21% EtOH 용액, 39.4㎖, 105.6mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시킨 후 12시간 동안 90℃로 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후 용매를 제거하고 잔류물을 얼음물에 넣고 DCM(50㎖×2)으로 추출하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 조대한 황색 고체를 수득한다. 조대한 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(65% EtOAc/35% 헥산)에 의해 정제하여 화합물 2(2.7g, 9.9mmol, 수율 38%)를 백색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 272.0 체류 시간 2.77분.



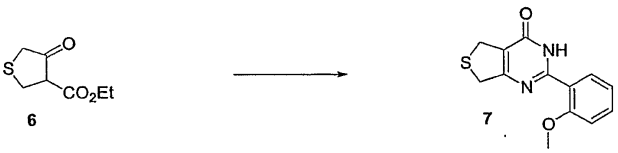
2-(2-메톡시-페닐)-7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-3H-퀴나졸린-4-온 2(2.2g, 8.15mmol)을 옥시염화인(50㎖)에 용해시키고 3시간 동안 90℃로 가열한다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후 용매를 진공 중에서 제거한다. 잔류물을 얼음물에 넣고, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 중화시키고, 디클로로메탄(150㎖)(pH=10)으로 추출하고 농축하여 화합물 3(2.2g, 7.61mmol, 수율 93%)을 담황색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 290.0 체류 시간 3.73분.



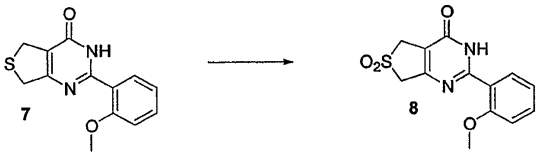
고무 격막, 교반 막대 및 질소 벌룬이 구비된 둥근 바닥 플라스크 안에서 디클로로메탄(100㎖) 중의 4-클로로퀴나졸린 3 (2.2g, 7.86mmol)의 용액에 -78℃에서 삼브롬화붕소(1M DCM 용액, 39.3mmol)를 적가한다. 반응물을 실온으로 승온시키고 실온에서 3시간 동안 교반한다. 그런 다음 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 $NaHCO_3$ 포화 수용액(50㎖)으로 켄칭한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 디클로로메탄(2×100㎖)으로 추출하고 Na_2S0_4로 건조시키고 농축하여 화합물 4(2.1g, 7.76mmol, 수율 97%)를 밝은 분홍색의 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1 (obs) = 275.0 체류 시간 4.60분.



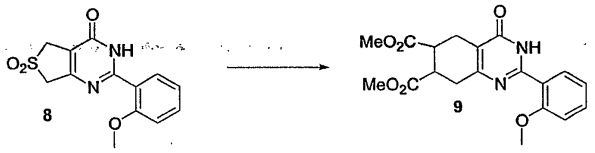
THF(2㎖) 중의 2-(4-클로로-7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2-일)-페놀 4(50mg, 0.18mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.072㎖, 0.54mmol) 및 디메틸아민(1M THF 용액, 0.9㎖, 0.9mmol)을 첨가한다. 실온에서 밤새 교반한 후 용매를 진공 중에서 제거한다. 조대한 혼합물을 Gilson HPLC를 사용하여 정제함으로써 화학식 Ⅰ-2의 TFA 염(47mg, 0.12mmol, 수율 67%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 284.0 체류 시간 3.17분.



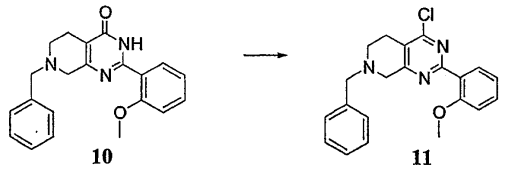
에탄올(100㎖) 중의 에틸 4-옥소-테트라하이드로티오펜-3-카복실산 에틸 에스테르 6(1.0g, 26.4mmol) 및 2-메톡시-벤자미딘(5.7g, 26.4mmol)의 용액을 주위 온도에서 밤새 교반한 후 4시간 동안 가열 환류한다. 주위 온도로 냉각시킨 후 용매를 진공 중에서 제거한다. 조대한 혼합물을 실리카를 사용한 플래쉬 크로마토그래피(65% EtOAc/35% 헥산)에 의해 정제하여 화합물 7(2.7g, 10.4mmol, 수율 39%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 261.0 체류 시간 2.89분.



디클로로메탄(100㎖) 중의 2-(2-메톡시-페닐)-5,7-디하이드로-3H-티에노[3,4-d]피리미딘-4-온 7(1.0g, 3.94mmol)의 용액에 주위 온도에서 MCPBA(1.8g, 7.9mmol)를 여러 번 나누어서 첨가한다. 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 반응물을 나트륨 티오설페이트 포화 수용액으로 켄칭하고, 중탄산나트륨과 물로 세척한 후, 디클로로메탄을 50㎖씩 2회 사용하여 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4) 진공 농축하여 조대한 생성물을 황색 고체로서 수득한다. 실리카겔을 사용한 플래쉬 크로마토그래피(65% EtOAc/35% 헥산)로 정제하여 화합물 8(1.1g, 3.8mmol, 수율 97%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 293.0 체류 시간 2.39분.

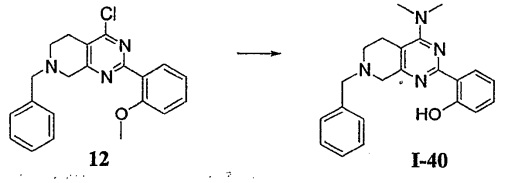


톨루엔(100㎖) 중의 2-(2-메톡시-페닐)-6,6-디옥소-3,5,6,7-테트라하이드로-6-티에노[3,4-d]피리미딘-4-온 8(1.0g, 3.4mmol) 및 디에틸 말레에이트(4.3㎖, 34mmol)의 용액을 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩이 달린 15㎖들이 둥근 바닥 플라스크 안에서 18시간 동안 환류시킨다. 용매를 진공 중에서 제거하고 조대한 혼합물을 실리카겔을 사용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 9(1.0g, 2.7mmol, 수율 79%)를 백색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 372.8 체류 시간 2.70분.



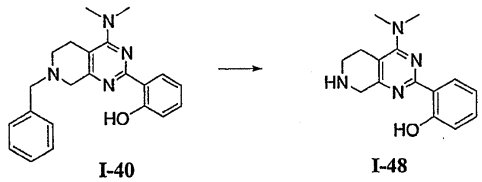
10 11

환류 응축기가 달린 250㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 화합물 11(2.0g, 5.8mmol), N,N-디메틸아닐린(0.70g, 5.8mmol) 및 포스포릴 클로라이드(8.9g, 57.7mmol)의 혼합물을 채워 넣는다. 혼합물을 10분 동안 교반하면서 95℃로 가열한다. 투명한 용액을 감압 농축하고 잔류물을 얼음(250g) 위에 부은 후 CH_2Cl_2(500㎖)를 첨가한다. 50% NaOH 수용액을 적가하여 혼합물을 강한 염기성으로 만든다. 유기 부분을 건조시키고($MgSO_4$) 감압 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(70% 헥산, 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 화합물 11(1.6g, 4.3mmol, 수율 75%)을 담황색 오일로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 375.3; R_t = 1.90.



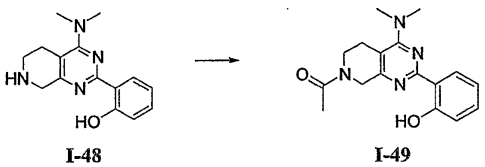
12 I-40

250㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 화합물 12(3.5g, 9.6mmol) 및 CH_2Cl_2(120㎖)를 채워 넣는다. 이 용액에 삼브롬화붕소(28.8㎖, 28.8mmol, 1.OM CH_2Cl_2 용액)를 5분에 걸쳐 적가한다. 용액을 25℃에서 30분간 교반한다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(500㎖)에 부어 넣은 후 CH_2Cl_2(300㎖)를 첨가한다. 유기 부분을 건조시키고($MgSO_4$) 트리에틸아민(1.4㎖, 10.0mmol)으로 처리한 후 디메틸아민(14.4㎖, 28.8mmol, 2.0M THF 용액)을 첨가한다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 증발 건조시킨다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(70% 헥산, 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 화합물 Ⅰ-40(1.3g, 3.6mmol, 수율 39%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 361.2; R_t = 2.42.



I-40 I-48

환류 응축기가 달린 250㎖들이 둥근 바닥 플라스크에 N_2 분위기하에 화합물 Ⅰ-40(1.3g, 3.6mmol), AcOH(50㎖) 및 10% 탄소 담지 팔라듐(200mg)을 채워 넣는다. 바늘로 구멍을 낸 격막을 통해 환류 응축기의 상부에 수소 벌룬을 도입시킨다. 혼합물을 6시간 동안 90℃로 가열 교반한다. 혼합물을 N_2로 퍼징하고 냉각한 후 여과하고, 여액을 감압하에 증발 건조시켜서 화합물 Ⅰ-48(1.0g, 3.6mmol, 수율 100%)을 백색 고체로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 271.2; R_t = 2.00.



I-48 I-49

2㎖ 들이 바이알에 N_2 분위기하에 화합물 4(25mg, 0.09mmol), 트리에틸아민(19mg, 18mmol) 및 CH_2Cl_2(0.5㎖)를 채워 넣는다. 이 용액에 아세틸 클로라이드(7.0mg, 0.09mmol)를 첨가한다. 혼합물을 25℃에서 20분간 교반한다. 혼합물을 HPLC로 정제하여 화합물 Ⅰ-49(32mg, 0.07mmol, 수율 80%)를 트리플루오로아세트산 염으로서 수득한다. LC/MS(방법 C: 10~99% CH_3CN/H_20) M+ 1(obs) = 313.2; R_t = 2.18.

다른 화학식 Ⅰ의 화합물은 상술된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조된다. 이들 화합물에 대한 HPLC, LC/MS (obs) 및 ^1H NMR 데이타를 포함한 특성 데이타를 하기 표 3에 요약한다. 화합물 번호는 표 2에 열거된 화합물 번호와 일치한다.

[표 3]

선택된 화학식 Ⅰ의 화합물에 대한 특성 데이타

Cmd	LC-MS M+1 (obs)	LC-MS R_t
30	284.0	3.23
31	326.0	3.51
32	310.2	3.27
33	270.0	3.04
34	312.0	3.21
35	296.2	3.16
36	284.0	3.17
37	326.2	3.42
38	310.4	3.28
39	312.0	2.59
40	314.0	1.98
41	314.0	2.01
42	341.4	1.73
43	327.2	1.70
44	372.2	2.43
45	325.2	1.96
46	367.0	2.19
47	350.0	2.84
48	350.2	1.64
49	324.0	2.87
50	339.0	2.01
51	338.0	3.10
52	338.0	3.07
53	353.2	1.76
54	338.0	2.50
55	340.0	2.19
56	286.0	2.18
57	312.0	2.39
58	328.0	2.10
59	341.2	1.55
60	359.8	2.93
61	423.0	2.69
62	276.0	5.53
63	258.0	5.57
64	375.3	1.90
65	375.4	1.81
66	255.8	2.39
67	281.8	2.53
68	297.8	2.52
69	297.2	2.83
70	361.2	2.42
71	361.4	2.23
72	271.2	2.00
73	271.2	1.72
74	349.3	2.61
75	363.2	2.76
76	313.2	2.18
77	327.3	2.37
78	349.1	2.52
79	363.2	2.30
80	313.2	1.93

Cmd	LC-MS M+1 (obs)	LC-MS R_t
81	327.2	2.41
82	285.2	2.04
83	299.2	2.43
84	290.0	2.49
85	274.0	2.75
86	405.4	2.30
87	419.2	2.52
88	391.2	2.52
89	445.2	2.84
90	429.4	2.79
91	375.2	2.86
92	428.2	3.43
93	412.4	3.06
94	386.0	2.91
95	342.0	2.89
96	383.8	2.79
97	406.4	1.93
98	368.2	2.16
99	254.8	2.20
100	281.0	2.43
101	297.0	2.15
102	295.0	2.57
103	312.8	2.41
104	309.0	2.76
105	255.0	1.88
106	281.0	2.10
107	297.2	2.12
108	295.2	2.41
109	313.0	2.44
110	325.2	2.17
111	309.4	2.63
112	300.4	2.08
113	298.3	2.07
114	243.0	2.47
115	410.0	2.76
116	397.2	2.32
117	324.0	2.93
118	324.0	2.93
119	338.0	3.51
120	326.0	3.02
121	283.9	2.68
122	353.9	2.91
123	309.9	2.73
124	397.1	3.07
125	378.1	3.16
126	283.8	2.65
127	310.0	2.79
128	323.9	3.22
129	326.1	2.97
130	337.9	3.41
131	339.1	2.64

Cmd	LC-MS M+1 (obs)	LC-MS R_t
132	397.1	3.26
133	445.0	3.68
134	378.2	3.20
135	338.5	3.31
136	352.0	3.31
137	366.2	3.52
138	425.2	3.39

Cmd	LC-MS M+1 (obs)	LC-MS R_t
139	417.1	3.11
140	403.1	2.99
141	431.1	3.23
142	345.9	3.11
143	359.9	3.46
144	339.9	2.91
145	356.1	3.04

화합물의 NaV 억제 특성을 검출 및 측정하기 위한 분석법

A) 화합물의 NaV 억제 특성을 분석하기 위한 광학 방법

본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 이온 채널의 길항제로서 유용하다. 시험 화합물의 길항 특성을 다음과 같이 분석한다. 관심 NaV을 발현하는 세포를 마이크로타이터 플레이트(microtiter plate)에 넣는다. 배양 기간 후, 막투과 전위에 감응하는 형광 염료를 사용하여 세포를 염색한다. 시험 화합물을 마이크로타이터 플레이트에 첨가한다. 세포를 화학적 또는 전기적 수단으로 자극시켜서 차단되지 않은 채널로부터의 NaV 의존성 막전위 변화를 유발시키고 이것을 막투과 전위-감응성 염료를 사용하여 검출 및 측정한다. 길항 특성은 자극에 대한 감소된 막전위 반응으로서 검출된다. 광학 막전위 분석법은 전압-감응성 FRET 센서(참조: Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, 및 Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4 (4): 269-77) 및 VIPR^R(Voltage/Ion Probe Reader)와 같은 형광 변화 측정 장치(참조: Gonzalez, J. E., K. Oades 등 (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439)를 함께 사용한다.

B) 화학적 자극을 사용한 VIPR^R 광학 막전위 분석법

세포 처리 및 염료 부가

VIPR 분석 24시간 전에, NaV1.2 유형의 전압 개폐 NaV을 내생적으로 발현하는 CHO 세포를 폴리-리신 피복된 96웰 플레이트에 60,000세포/웰로 접종시킨다. 다른 아형들도 관심 NaV를 발현하는 세포주에서 동일한 방식으로 분석한다.

1) 분석일에 매질을 흡인시키고 세포를 제2번 욕조액(제2번 BS) 225㎕로 2회 세척한다.

2) 5mM 쿠마린 저장 용액을 10% 플루로닉(Pluronic) 127과 1:1로 혼합한 후 혼합물을 적합한 부피의 제2번 BS에 용해시켜서 15μM CC2-DMPE 용액을 제조한다.

3) 96웰 플레이트로부터 욕조액을 제거한 후 세포에 CC2-DMPE 용액 80㎕를 부가한다. 플레이트를 실온에서 30분간 암실에서 배양한다.

4) 세포가 쿠마린으로 염색되는 동안, 제2번 BS 중의 옥소놀 용액 15㎕를 제조한다. $DiSBAC_2(3)$ 이외에, 이 용액은 0.75mM ABSC1 및 30㎕ 베라트리딘(10mM EtOH 저장 용액으로부터 제조, Sigma V-5754)을 함유할 것이다.

5) 30분 후, CC2-DMPE를 제거하고 세포를 제2번 BS 225㎕로 2회 세척한다. 전과 같이, 잔류 부피는 40㎕일 것이다.

6) 욕조액을 제거하고 세포에 $DiSBAC_2(3)$ 용액 80㎕를 부가한 후, DMSO에 용해된 시험 화합물을 약물 첨가 플레이트로부터 목적하는 시험 농도가 달성되도록 각각의 웰에 첨가하고 잘 혼합한다. 웰 내의 부피는 대략 121㎕일 것이다. 이어서 세포를 20 내지 30분간 배양한다.

7) 배양이 완료되면 세포는 나트륨 애드백(addback) 프로토콜을 사용한 VIPR^R 분석의 준비가 된다. 120㎕의 제1번 욕조액을 첨가하여 NaV 의존성 탈분극화를 자극시킨다. 테트라카인 200㎕를 NaV 채널의 차단에 대한 양의 대조 길항제로서 사용한다.

VIPR^R 데이타의 분석

데이타는 460㎚ 및 580㎚ 채널에서 측정한 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

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

초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이타를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 R = R_f/R_i를 산출한다. Na^+ 애드백 분석 시간대에 대하여, 기저선은 2 내지 7초이고 최종 반응은 15 내지 24초에서 표본화한다.

대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

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

(여기서, R은 시험 화합물의 반응비이다)

용액[mM]

제1번 욕조액: NaCl 160, KCl 4.5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7.4 NaOH 사용

제2번 욕조액: TMA-Cl 160, $CaCl_2$ 0.1, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7.4 KOH 사용 (최종 K 농도 약 5mM)

CC2-DMPE: DMSO 중의 5mM 저장 용액으로 제조하고 -20℃에서 보관

$DiSBAC_2(3)$: DMSO 중의 12mM 저장 용액으로 제조하고 -20℃에서 보관

ABSC1: 증류수 중의 200mM 저장 용액으로 제조하고 실온에서 보관

세포 배양

CHO 세포를 10% FBS (검정을 거친 소 태아 혈청; GibcoBRL #16140-071) 및 1% Pen-Strep(페니실린-스트렙토마이신; GibcoBRL #15140-122)로 보강된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium; GibcoBRL #10569-010) 중에서 성장시킨다. 세포는 습도 90% 및 CO_2 10%에서 벤트 캡 플라스크 안에 100% 융합까지 성장시킨다. 이들은 일반적으로 스케줄 요건에 따라서 트립시니제이션(trypsinization) 1:10 또는 1:20으로 분리되며 다음 분리 전에 2 내지 3일간 성장한다.

C) 전기적 자극을 사용한 VIPR^R 광학 막전위 분석법

다음은 제2의 광학 막전위 방법을 사용한 NaV1.3 억제 활성의 측정 방법의 일례이다. 다른 아형들도 관심 NaV를 발현하는 세포주에서 동일한 방식으로 분석한다.

NaV1.3을 안정적으로 발현하는 HEK293 세포를 96웰 마이크로타이터 플레이트에 넣는다. 적절한 배양 기간 후, 세포를 다음과 같이 전압 감응성 염료 CC2-DMPE/DiSBAC2(3)로 염색한다.

시약:

건조 DMSO 중의 100㎎/㎖ 플루로닉 F-127(Sigma #P2443)

건조 DMSO 중의 10mM $DiSBAC_2(3)$(Aurora #00-100-010)

건조 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE(Aurora #00-100-008)

H_2O 중의 200mM ABSC1

10mM HEPES(Gibco #15630-080)로 보강된 HBSS(Hank's Balanced Salt Solution)(Hyclone #SH30268.02)

로딩 프로토콜:

2X CC2-DMPE = 20μM CC2-DMPE: 10mM CC2-DMPE를 동등한 부피의 10% 플루로닉과 함께 교반한 후 10nM HEPES를 함유한 HBSS 필요량 중에서 교반한다. 각각의 세포 플레이트는 5㎖의 2X CC2-DMPE를 필요로 할 것이다. 50㎕의 2X CC2-DMPE를 세척된 세포를 함유한 웰에 첨가하여 최종 염색 농도가 10μM이 되게 한다. 세포를 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

2X $DISBAC_2(3)$ 및 ABSC1 = 6μM $DISBAC_2(3)$ 및 1mM ABSC1: 필요량의 10 mM $DISBAC_2(3)$을 50㎖들이 원뿔관에 첨가하고 용액 각 ㎖에 대해 1㎕의 10% 플루로닉과 혼합하고 함께 교반한다. 그런 다음 HBSS/HEPES를 첨가하여 2X 용액을 구성한다. 마지막으로 ABSC1를 첨가한다.

2X $DiSBAC_2(3)$ 용액은 화합물 플레이트를 용매화하는 데에 사용될 수 있다. 화합물 플레이트는 2X 약물 농도로 제조됨에 유의한다. 염색된 플레이트를 다시 세척하여 50㎕의 잔류 부피를 남긴다. ABSC1 함유 2X $DiSBAC_2(3)$를 50㎕/웰로 첨가한다. 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

전기 자극 장치 및 그의 사용 방법은 본 명세서에 참조로서 기재하는 이온 채널 분석 방법 PCT/US01/21652에 개시되어 있다. 장치는 마이크로타이터 플레이트 구동기, 쿠마린 염료를 여자(勵磁)시키는 동시에 쿠마린 및 옥소놀 방출을 기록하기 위한 광학 시스템, 파형 발생기, 전류- 또는 전압-조절식 증폭기, 및 웰 안에 전극을 삽입하기 위한 장치를 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에 이 장치는 사용자 프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 마이크로타이터 플레이트의 웰 안의 세포로 보낸다.

<u>시약</u>

제1번 분석 완충액

140mM NaCl, 4.5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, 10mM HEPES, 10mM 글루코오스, pH 7.40, 330 mOsm

플루로닉 저장액(1000X): 건조 DMSO 중의 100㎎/㎖ 플루로닉 127

옥소놀 저장액(3333X): 건조 DMSO 중의 10mM $DiSBAC_2(3)$

쿠마린 저장액(1000X): 건조 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE

ABSC1 저장액(400X): 물 중의 200mM ABSC1

<u>분석 프로토콜</u>

1. 분석하고자 하는 각각의 웰 안에 전극을 삽입 또는 사용한다.

2. 전류-조절식 증폭기를 사용하여 3초간 자극 파동 펄스를 공급한다. 2초의 자극전 기록을 수행하여 무자극 강도를 얻는다. 5초의 자극후 기록을 수행하여 휴식 상태로의 이완을 조사한다.

데이타 분석

데이타는 460㎚ 및 580㎚ 채널에서 측정한 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

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

초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이타를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 $R = R_f/R_i$를 산출한다.

대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

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

(여기서, R은 시험 화합물의 반응비이다)

시험 화합물의 NaV 활성화 및 억제에 대한 전기생리 분석법

패치 클램프(patch clamp) 전기생리를 이용하여 척수 신경절 뉴런에서의 나트륨 채널 차단제의 효능과 선택성을 분석한다. 쥐 뉴런을 척수 신경절로부터 단리하고 NGF(50ng/㎖)의 존재하에 2 내지 10일 동안 배지에 보존한다(배지는 B27, 글루타민 및 항생제로 보강된 NeurobasalA로 이루어진다). 소직경 뉴런(침해 수용체, 직경 8 내지 12㎛)을 증폭기에 연결된 가는 유리 전극(Axon Instruments)을 사용하여 육안으로 확인하고 조사한다. "전압 클램프" 모드는 세포를 -60mV로 유지하면서 화합물의 IC50을 분석하는 데에 사용된다. 또한, "전류 클램프" 모드는 전류 주입에 반응하여 활동 전위 발생을 차단하는 화합물의 효능을 시험하는 데에 사용된다. 이들 실험의 결과는 화합물의 효능 프로필을 정의하는 데에 도움이 된다.

DRG 뉴런에서의 전압-클램프 분석

패치 클램프 기술의 전세포 변이를 사용하여 DRG 세포체로부터 TTX-저항성 나트륨 전류를 기록한다. 기록은 Axopatch 200B 증폭기(Axon Instruments)를 사용하여 두꺼운 벽으로 싸인 보로실리케이트 유리 전극(WPI; 저항 3 내지 4MΩ)으로 실온(약 22℃)에서 수행한다. 전세포 배치를 정한 후 기록을 시작하기 전에 대략 15분 동안 피펫 용액이 세포 내에서 평형화되도록 둔다. 전류를 2 내지 5kHz 사이에서 저역 통과 여과하고 10kHz에서 디지탈 방식으로 표본화한다. 직렬 저항을 60 내지 70%로 보정하고 실험 전체에 걸쳐 연속적으로 관찰한다. 세포내 피펫 용액과 외부 기록 용액 사이의 액간 접촉 전위(약 7mV)는 데이타 분석에서 고려하지 않는다. 시험 용액은 중력 구동 고속 관류 장치(SF-77; Warner Instruments)를 사용하여 세포에 사용한다.

세포를 실험 특정 유지 전위로부터 + 10mV의 시험 전위로 60초마다 한 번씩 반복적으로 탈분극화시킴으로써 전압 클램프 모드에서 용량-반응 상관 관계를 측정한다. 다음 시험 농도로 진행하기 전에 차단 효과를 안정 수준에 도달시킨다.

용액

세포내 용액(단위 mM): Cs-F(130), NaCl(10), $MgCl_2$(1), EGTA(1.5), $CaCl_2$(0.1), HEPES(10), 글루코오스(2), pH = 7.42, 290 mOsm.

세포외 용액(단위 mM): NaCl(138), $CaC1_2$(1.26), KCl(5.33), KH_2P0_4(0.44), $MgCl_2$(0.5), $MgS0_4$(0.41), $NaHC0_3$(4), Na_2HPO_4(0.3), 글루코오스(5.6), HEPES(10), $CdCl_2$(0.4), $NiCl_2$(0.1), TTX(0.25×10^{-3}).

화합물의 NaV 채널 억제 활성에 대한 전류-클램프 분석

세포를 Multiplamp 700A 증폭기(Axon Inst)를 사용하여 전세포 배치에서 전류-클램프한다. 보로실리케이트 피펫(4 내지 5MΩ)에 150mM K-글루코네이트, 10mM NaCl, 0.1mM EGTA, 10mM HEPES, 2mM $MgCl_2$을 채운다(KOH를 사용하여 pH 7.34로 완충). 세포를 140mM NaCl, 3mM KCl, 1mM MgCl, 1mM CaCl 및 10mM HEPES에서 배스(bath) 처리한다. 피펫 전위를 시일(seal) 형성 이전에 0에 맞추고, 액간 접촉 전위는 수득 동안 보정하지 않는다. 기록은 실온에서 수행한다.

본 명세서와 표 2에 일반적으로 설명된 본 발명의 화합물은 25.0μM 이하에서 전안 개폐 나트륨 채널을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

화합물의 CaV 억제 특성을 검출 및 측정하기 위한 분석법

A) 화합물의 CaV 억제 특성을 분석하기 위한 광학 방법

본 발명의 화합물은 전압 개폐 칼슘 이온 채널의 길항제로서 유용하다. 시험 화합물의 길항 특성을 다음과 같이 분석한다. 관심 CaV을 발현하는 세포를 마이크로타이터 플레이트에 넣는다. 배양 기간 후, 막투과 전위에 감응하는 형광 염료를 사용하여 세포를 염색한다. 시험 화합물을 마이크로타이터 플레이트에 첨가한다. 세포를 전기적 수단으로 자극시켜서 차단되지 않은 채널로부터의 CaV 의존성 막전위 변화를 유발시키고 이것을 막투과 전위-감응성 염료를 사용하여 검출 및 측정한다. 길항 특성은 자극에 대한 감소된 막전위 반응으로서 검출된다. 광학 막전위 분석법은 전압-감응성 FRET 센서(참조: Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, 및 Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77) 및 $VIPR^R$(Voltage/Ion Probe Reader)와 같은 형광 변화 측정 장치(참조: Gonzalez, J. E., K. Oades 등 (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439)를 함께 사용한다.

전기적 자극을 사용한 $VIPR^R$ 광학 막전위 분석법

다음은 광학 막전위 방법을 사용한 CaV2.2 억제 활성의 측정 방법의 일례이다. 다른 아형들도 관심 CaV를 발현하는 세포주에서 동일한 방식으로 분석한다.

CaV2.2를 안정적으로 발현하는 HEK293 세포를 96웰 마이크로타이터 플레이트에 넣는다. 적절한 배양 기간 후, 세포를 다음과 같이 전압 감응성 염료 CC2-DMPE/DiSBAC2(3)로 염색한다.

시약:

건조 DMSO 중의 100㎎/㎖ 플루로닉 F-127(Sigma #P2443)

건조 DMSO 중의 10mM $DiSBAC_2$(3)(Aurora #00-100-010)

건조 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE(Aurora #00-100-008)

H_2O 중의 200mM 애시드 옐로우(Acid Yellow) 17(Aurora #VABSC)

H_2O 중의 370mM 바륨 클로라이드(Sigma Cat#B6394)

욕 X

160mM NaCl(Sigma Cat#S-9888)

4.5mM KCl(Sigma Cat#P-5405)

1mM $MgCl_2$(Fluka Cat#63064)

1OmM HEPES(Sigma Cat#H-4034)

pH 7.4, NaOH 사용

로딩 프로토콜:

2X CC2-DMPE = 20μM CC2-DMPE: 10mM CC2-DMPE를 동등한 부피의 10% 플루로닉과 함께 교반한 후 10nM HEPES를 함유한 HBSS 필요량 중에서 교반한다. 각각의 세포 플레이트는 5㎖의 2X CC2-DMPE를 필요로 할 것이다. 50㎕의 2X CC2-DMPE를 세척된 세포를 함유한 웰에 첨가하여 최종 염색 농도가 10μM이 되게 한다. 세포를 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

2X CC2DMPE & $DISBAC_6(3)$ = 8μM CC2DMPE & 2.5μM $DISBAC_6(3)$: 두 염료를 동등한 부피의 10% 플루로닉(DMSO 용액)과 함께 교반한다. 필요량의 욕조액 X에서 베타-사이클로덱스트린과 함께 교반한다. 각각의 96웰 세포 플레이트는 5㎖의 2X CC2DMPE를 필요로 할 것이다. 플레이트를 ELx405 및 욕조액 X로 세척하여 50㎕의 잔류 부피를 남긴다. 각각의 웰에 50㎕의 2XCC2DMPE & $DISBAC_6(3)$을 첨가한다. 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

1.5X AY17 = 750μM AY17 및 15mM $BaCl_2$: 욕조액 X를 함유한 용기에 애시드 옐로우 17을 첨가한다. 용액을 10분간 놓아 둔다. 370mM $BaCl_2$ 중에서 서서히 혼합한다. 이 용액은 화합물 플레이트를 용매화하는 데에 사용될 수 있다. 화합물 플레이트는 보통 2X가 아닌 1.5X 약물 농도로 제조됨에 유의한다. CC2 염색된 플레이트를 다시 세척하여 50㎕의 잔류 부피를 남긴다. AY17 용액을 100㎕/웰로 첨가한다. 실온의 암실에서 15분간 염색한다. 플레이트를 광학 기록 장치에 사용한다.

전기 자극 장치 및 그의 사용 방법은 본 명세서에 참조로서 기재하는 이온 채널 분석 방법 PCT/US01/21652에 개시되어 있다. 장치는 마이크로타이터 플레이트 구동기, 쿠마린 염료를 여자시키는 동시에 쿠마린 및 옥소놀 방출을 기록하기 위한 광학 시스템, 파형 발생기, 전류- 또는 전압-조절식 증폭기, 및 웰 안에 전극을 삽입하기 위한 장치를 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에 이 장치는 사용자 프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 마이크로타이터 플레이트의 웰 안의 세포로 보낸다.

분석 프로토콜

분석하고자 하는 각각의 웰 안에 전극을 삽입 또는 사용한다.

전류-조절식 증폭기를 사용하여 3 내지 5초간 자극 파동 펄스를 공급한다. 2초의 자극전 기록을 수행하여 무자극 강도를 얻는다. 5초의 자극후 기록을 수행하여 휴식 상태로의 이완을 조사한다.

데이타 분석

데이타는 460㎚ 및 580㎚ 채널에서 측정한 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

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

초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이타를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 $R = R_f/R_i$를 산출한다.

대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

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

(여기서, R은 시험 화합물의 반응비이다)

시험 화합물의 CaV 활성화 및 억제에 대한 전기생리 분석법

패치 클램프 전기생리를 이용하여 HEK293 세포에서 발현된 칼슘 채널 차단제의 효능을 분석한다. CaV2.2를 발현하는 HEK293 세포를 증폭기에 연결된 가는 유리 전극(Axon Instruments)을 사용하여 육안으로 확인하고 조사한다. "전압 클램프" 모드는 세포를 -100mV로 유지하면서 화합물의 IC50을 분석하는 데에 사용된다. 이들 실험의 결과는 화합물의 효능 프로필을 정의하는 데에 도움이 된다.

CaV2.2를 발현하는 HEK293 세포에서의 전압-클램프 분석

패치 클램프 기술의 전세포 변이를 사용하여 HEK293 세포로부터 CaV2.2 칼슘 전류를 기록한다. 기록은 Axopatch 200B 증폭기(Axon Instruments)를 사용하여 두꺼운 벽으로 싸인 보로실리케이트 유리 전극(WPI; 저항 3 내지 4MΩ)으로 실온(약 22℃)에서 수행한다. 전세포 배치를 정한 후 기록을 시작하기 전에 대략 15분 동안 피펫 용액이 세포 내에서 평형화되도록 둔다. 전류를 2 내지 5kHz 사이에서 저역 통과 여과하고 10kHz에서 디지탈 방식으로 표본화한다. 직렬 저항을 60 내지 70%로 보정하고 실험 전체에 걸쳐 연속적으로 관찰한다. 세포내 피펫 용액과 외부 기록 용액 사이의 액간 접촉 전위(약 7mV)는 데이타 분석에서 고려하지 않는다. 시험 용액은 중력 구동 고속 관류 장치(SF-77; Warner Instruments)를 사용하여 세포에 사용한다.

세포를 0.1, 1, 5, 10, 15 및 20Hz의 주파수에서 50ms 동안 실험 특정 유지 전위로부터 + 20mV의 시험 전위로 반복적으로 탈분극화시킴으로써 전압 클램프 모드에서 용량-반응 상관 관계를 측정한다. 다음 시험 농도로 진행하기 전에 차단 효과를 안정 수준에 도달시킨다.

용액

세포내 용액(단위 mM): Cs-F(130), NaCl(10), $MgCl_2$(1), EGTA(1.5), $CaCl_2$(0.1), HEPES(10), 글루코오스(2), pH = 7.42, 290 mOsm.

세포외 용액(단위 mM): NaCl(138), $BaC1_2$(10), KCl(5.33), KH_2P0_4(0.44), $MgCl_2$(0.5), $MgS0_4$(0.41), $NaHC0_3$(4), Na_2HPO_4(0.3), 글루코오스(5.6), HEPES(10).

상기 분석 후 본 발명의 대표적 화합물들은 바람직한 N-유형 칼슘 채널 조절 활성과 선택성을 갖는 것으로 밝혀졌다.