(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 401/14

(11) 공개번호 특2002-0005653
(43) 공개일자 2002년01월17일

(21) 출원번호 10-2001-7012626
(22) 출원일자 2001년09월29일
번역문 제출일자 2001년09월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2000/00296
(86) 국제출원출원일자 2000년03월16일
(87) 국제공개번호 WO 2000/59510
(87) 국제공개일자 2000년10월12일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 짐바브웨, 감비아, 유고슬라비아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/127,437 1999년04월01일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인코포레이티드
실버스타인 아써 에이.
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 추-모이어마가레트유휴아
미국코네티컷주06340그로톤이스턴포인트로드화이자인코포레이티드센트럴리서치디비젼
머리제리앤써니
미국코네티컷주06340그로톤이스턴포인트로드화이자인코포레이티드센트럴리서치디비젼
밀러리바나바라라크쉬만
미국코네티컷주06340그로톤이스턴포인트로드화이자인코포레이티드센트럴리서치디비젼
젬브로우스키윌리엄제임스
미국코네티컷주06340그로톤이스턴포인트로드화이자인코포레이티드센트럴리서치디비젼

(74) 대리인 김창세

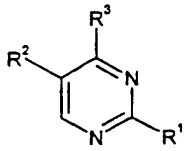
심사청구 : 있음

(54) 소르비톨 디하이드로게나제 저해제로서의 아미노피리미딘

요약

본 발명은, R^1, R^2 및 R^3 이 명세서에 정의된 바와 같은 하기 화학식 I의 소르비톨 디하이드로게나제 저해제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 상기 화합물을 당뇨병을 앓고 이로 인해 당뇨병 합병증으로 발전될 위험성을 갖는 포유동물에 투여함으로써 당뇨병 합병증, 특히 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 미세혈관병증, 마크로-혈관병증 및 당뇨병성 심근병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물과 알도스 리덕타제 저해제의 혼합물을 포함하는 약학 조성물, 및 상기 약학 조성물을 사용하여 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물과 NHE-1 저해제의 혼합물을 포함하는 약학 조성물, 및 상기 약학 조성물을 사용하여 심근병증 및 기타 심장-관련 문제를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 합성에 사용되는 특정 중간체, 및 이들 중간체의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 I



명세서

기술분야

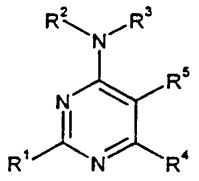
본 발명은 신규한 피리미딘 유도체에 관한 것이며, 또한 소르비톨 디하이드로게나제(SDH)를 저해하거나, 프럭토스 수준을 저하시키거나, 또는 당뇨병 합병증(예: 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 심근병증, 당뇨병성 미세혈관병증 및 마크로-혈관병증(macroangiopathy))을 치료 또는 예방하기 위한 상기 피리미딘 유도체 및 관련 화합물의 용도에 관한 것이기도 하다. 본 발명은 또한 이러한 피리미딘 유도체 및 관련 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 소르비톨 디하이드로게나제 저해제와 알도스 리덕타제 저해제의 혼합물을 포함하는 약학 조성물, 및 포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하기 위한 이러한 조성물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 소르비톨 디하이드로게나제 저해제와 NHE-1 저해제의 혼합물을 포함하는 약학 조성물, 및 허혈로부터 발생하는 조직 손상을 저하시키거나 특히 수술기주위의(perioperative) 심근 허혈 상해를 예방하기 위한 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

아오(S. Ao) 등의 문헌 " Metabolism, 40, 77-87(1991)" 에서는, 신경의 프럭토스 수준을 약물 치료로 저하시키는 경우, 당뇨병을 앓는 랫의 신경이 상당히 기능적으로 개선된다고 밝히고 있으며, 이러한 개선은 신경 소르비톨을 저하시킨다기보다는 신경 프럭토스를 저하시킨다는데 더욱 근접하게 관련하고 있다. 유사한 결과로는 카메론(N.E. Cameron) 및 코터(M.A. Cotter)의 문헌 "Diabetic Medicine,8, Suppl. 1, 35A-36A(1991)" 에 의해 보고되어 있다. 이들 둘다의 경우에서, 글루코스로부터 출발하여 알도스 리덕타제 효소를 경유하는 소르비톨, 프럭토스의 전구체의 형성을 저해시키는 비교적 고투여량의 알도스 러덕타제 저해제를 사용하여 신경 프럭토스를 저하시켰다.

본원에 참고로 인용되고 있는 미국 특허 제 5,138,058 호 및 제 5,215,990 호는 각각 하기 화학식 1의 화합물을 기술하고 있다:

화학식 1



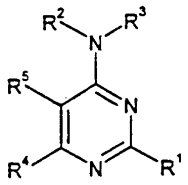
상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 상기 문헌중에 기술되어 있는 바와 같다.

상기 화합물은 그의 소르비톨 축적 활성으로 인해 알도스 리덕타제 저해제를 위한 선별시 도구로서 유용하다고 기술되어 있다.

본원에 참고로 인용되고 있는, 통상 양도된 미국 특허 제 5,728,704 호 및 제 5,866,578 호는 각각 하기 화학식 A의 화합물을 기술하고 있다:

화학식 A



상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 상기 문헌중에 기술되어 있는 바와 같다.

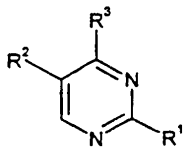
또한, 미국 특허 제 5,728,704 호에서는 소르비톨 디하이드로게나제 화합물이 당뇨병성 합병증 치료시 유용한 것으로 기술하고 있다.

하기에 정의되는 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체 및 그의 약학적으로허용가능한 염은 당뇨병에 의해 영향을 받는 포유동물의 조직(예: 신경, 신장 및 망막 조직) 안에 프럭토스 수준을 저하시키고, 상기 언급된 당뇨병 합병증의 치료 및 예방에 유용하다. 이들 화합물 또는 이들의 생체내 대사물은 소르비톨 디하이드로게나제의 저해제이며, 이는 소르비톨의 프럭토스로의 산화를 촉진시킨다.

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I

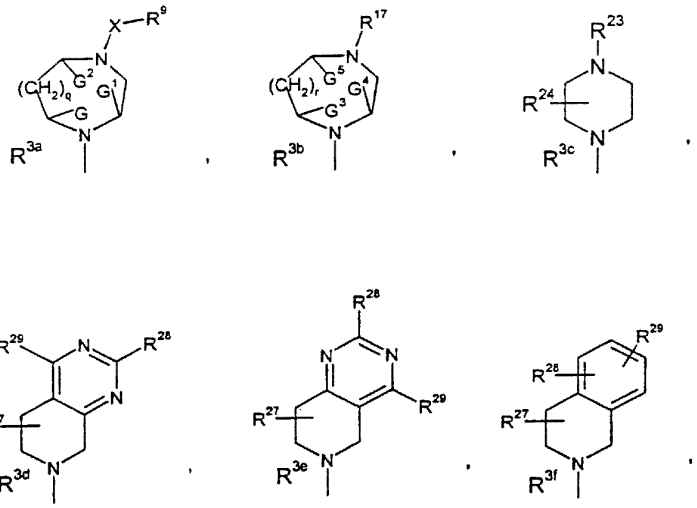


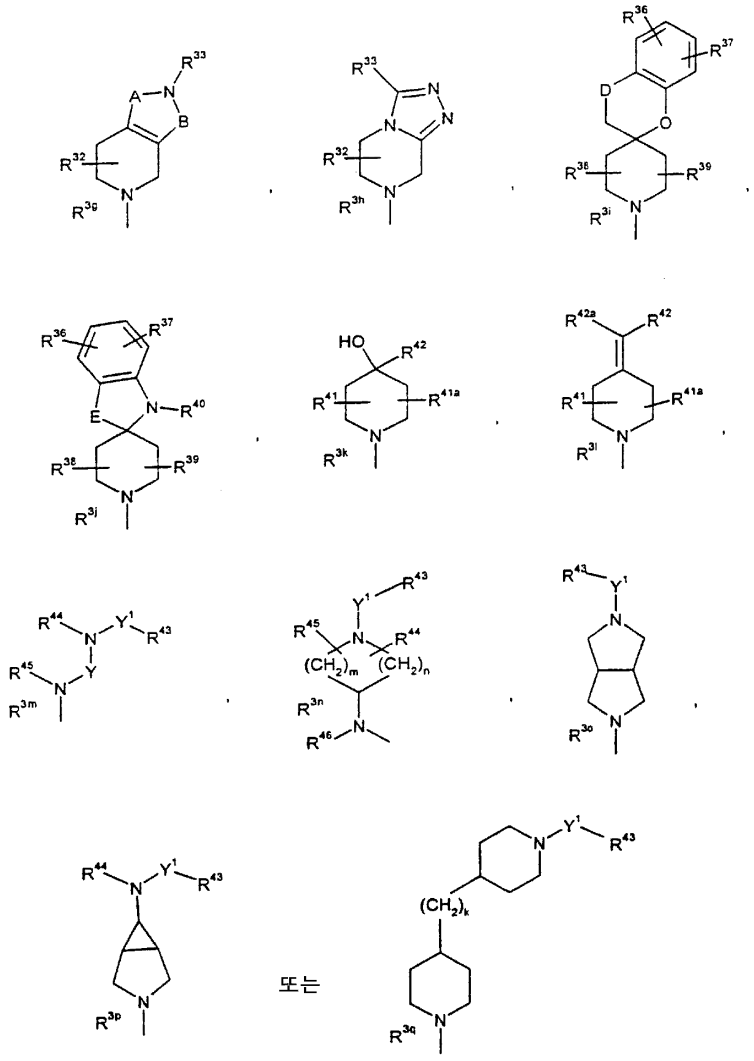
상기 식에서,

R^1은 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 카바모일 또는 $-C(OH)R^4R^5$이되, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬이고;

R^2는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

R^3은 식





또는

의 라디칼이되, 여기서

식 R^{3a} 의 라디칼은 고리상에서 R^6, R^7 및 R^8 로 추가로 치환되고,

식 R^{3b} 의 라디칼은 고리상에서 R^{18}, R^{19} 및 R^{20} 로 추가로 치환되고,

G, G^1 및 G^2 는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^6 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1 은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2 는 수소이거나,

G^1 및 G^2 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, -(C=NR^{10})-, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 비닐레닐설포닐, 설피닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 설포닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐이되, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 각각 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 비닐레닐설포닐 및 비닐레닐카보닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, Ar^1-(C_0-C_3)알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이되, 단 q가 0이고 X가 공유결합, 옥시카보닐 또는 (C_1-C_4)알킬레닐카보닐인 경우, R^9는 (C_1-C_6)알킬이 아니고,

Ar 및 Ar^1은 독립적으로, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 선택적으로 갖는, 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 고리; 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 2개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 비사이클릭 고리; 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 3개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 트리사이클릭 고리이되, 상기 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 고리, 비사이클릭 고리 또는 트리사이클릭 고리는 탄소상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹 또는 황상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹을 선택적으로 갖고,

Ar 및 Ar^1은, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환기로, 탄소 또는 질소상에서, 잔기가 모노사이클릭인 경우 하나의 고리상에서, 잔기가 비사이클릭인 경우 하나 또는 2개의 고리상에서, 또는 잔기가 트리사이클릭인 경우 하나, 2개 또는 3개의 고리상에서 선택적이고 독립적으로 치환되되, 상기 R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 서로 구별되며 각각 독립적으로, 할로, 포르밀, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬레닐옥시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, C(OH)R^{15} R^{16}, 나프틸, 페닐, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 모폴리닐, (C_0-C_4)알킬설파모일, N-(C_0-C_4)알킬카바모일, N,N-디-(C_1-C_4)알킬카바모일, N-페닐카바모일, N-(C_1-C_4)알킬-N-페닐카바모일, N,N-디페닐 카바모일, (C_1-C_4)알킬카보닐아미도, (C_3-C_7)사이클로알킬카보닐아미도, 페닐카보닐아미도, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 시아노, 벤즈이미다졸릴, 아미노, 아닐리노, 피리미딜, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 8-(C_1-C_4)알킬-3,8-디아자[3.2.1]비사이클로옥틸, 3,5-디옥소-1,2,4-트리아지닐, 페녹시, 티오페녹시, (C_1-C_4)알킬설파닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 나프틸, 페닐, 피리딜, 피페리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 티오페녹시, 아닐리노 및 페녹시는 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및R^{14} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피롤리디닐은 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, (C_0-C_4)알킬설파모일, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 트리아졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 테트라졸릴은 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 하이드록시-(C_2-C_3)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 페닐 및 피리딜은 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{11} 및 R^{12} 는 함께 인접한 탄소원자상에 존재하며 $-CH_2OC(CH_3)_2OCH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$이고,

R^{13} 및 R^{14} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

p는 1, 2 또는 3이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며, R^{15} 는 수소이고 R^{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤족사졸릴이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 함께 (C_3-C_6)알킬렌이고,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 및 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 $Ar^2-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, 피리미딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

Ar^2 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{24} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

Ar^3 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

D는 CO, CHOH 또는 CH_2 이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{38} , R^{39} 및 R^{40} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

Ar^4 는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37} 은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$ 이되, t는 1, 2 또는 3이고,

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44} , R^{45} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-C_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

Ar^6 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{41} 및 R^{41a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

화학식 I의 화합물의 바람직한 군(A군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^3 은 R^{18}, R^{19} 또는 R^{20} 에 의해 치환된 식  의 라디칼이되, 여기서

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

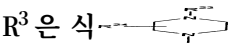
G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 $Ar^2-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, 피리미딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환된다.

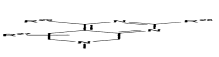
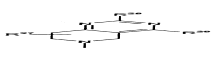
화학식 I의 화합물의 바람직한 군(B군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^3 은 식  의 라디칼이되, 여기서

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, 또는 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 하이드록시, 할로 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬로 선택적으로 치환된 페닐이다.

화학식 I의 화합물의 바람직한 군(C군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^3 은 식   또는  의 라디칼이되, 여기서

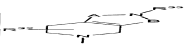
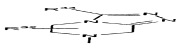
R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환된다.

화학식 I의 화합물의 또다른 바람직한 군(D군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^3 은 식  또는  의 라디칼이되, 여기서

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

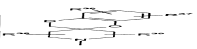
A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된다.

화학식 I의 화합물의 또다른 바람직한 군(E군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^3은 식  또는  의 라디칼이되, 여기서

D는 CO, CHOH 또는 CH_2이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37}은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

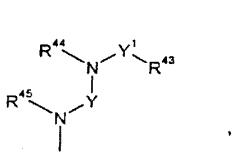
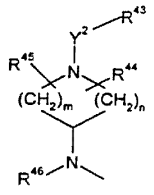
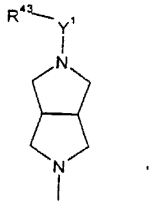
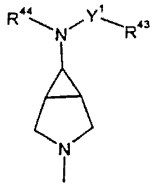
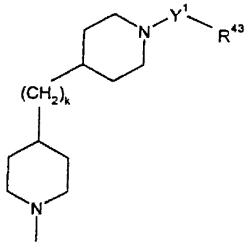
R^{38}, R^{39} 및 R^{40}은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

Ar^4는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37}은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$이되, t는 1, 2 또는 3이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 바람직한 군(F군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^3은 식





또는


의 라디칼이되, 여기서

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44} , R^{45} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1 - C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0 내지 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3 - C_7)사이클로알킬, Ar^5 - (C_0 - C_4)알킬레닐, NR^{47} R^{48} 또는 (C_1 - C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 NR^{47} R^{48} 이 아니고,

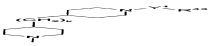
R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1 - C_6)알킬 및 Ar^5 - (C_0 - C_4)알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1 - C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1 - C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1 - C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1 - C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시-(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1 - C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된다.

F군내의 화합물의 바람직한 군(FA군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1 은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^2 는 수소이고;

R^3 은 식  의 라디칼이되, 여기서

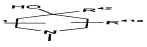
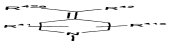
k는 0이고,

Y^1 은 공유결합이고,

R^{43} 은 2위치에서 1-하이드록시메틸로 치환된 4-피리미디닐이다.

FA군내의 화합물의 바람직한 군(FB군으로 지칭함)은 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군으로서, 1R-(4-[1'-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-[4,4']비피페리디닐-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올이 있다.

화학식 I의 화합물의 또다른 바람직한 군(G군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^3은 식  또는  의 라디칼이되, 여기서

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-C_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{41} 및 R^{41a} 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 바람직한 군(H군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 $-C(OH)R^4R^5$이되, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

R^2는 수소이고;

R^3은 R^6, R^7 또는 R^8에 의해 치환된 식  의 라디칼이되, 여기서

G, G^1 및 G^2는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2는 수소이거나,

G^1 및 G^2는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 비닐레닐설포닐이되, X의 정의에서 상기 비닐레닐카보닐 및 비닐레닐설포닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^1-(C_0-C_4)$알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

Ar^1 은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 프탈라지닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐, 피리미도피리미딜, 피리도피리미딜, 피리도피라지닐, 피리도피리다지닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 티에노피리딜, 이미다졸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜, 피라졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 이소티아졸로피리딜, 피롤로피리미딜, 푸로피리미딜, 티에노피리미딜, 이미다졸로피리미딜, 옥사졸로피리미딜, 티아졸로피리미딜, 피라졸로피리미딜, 이속사졸로피리미딜, 이소티아졸로피리미딜, 피롤로피라지닐, 푸로피라지닐, 티에노피라지닐, 이미다졸로피라지닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 피라졸로피라지닐, 이속사졸로피라지닐, 이소티아졸로피라지닐, 피롤로피리다지닐, 푸로피리다지닐, 티에노피리다지닐, 이미다졸로피리다지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐, 피라졸로피리다지닐, 이속사졸로피리다지닐 또는 이소티아졸로피리다지닐이고, 상기 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

H군내의 화합물의 바람직한 군(HA군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

X는 공유결합, 또는 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1 - C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환된 옥시카보닐 또는 비닐레닐카보닐이고,

R^9 는 Ar^1 - (C_0 - C_4)알킬레닐이고,

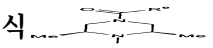
Ar^1 은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 트리아지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 푸라닐, 티에닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 푸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜, 티에노피리딜, 푸로피리미딜, 티에노피리미딜, 옥사졸로피리미딜 또는 티아졸로피리미딜이고, 청구의 범위의 제 1 항에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

HA군내의 화합물의 바람직한 군(HB군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^2 는 수소이고, R^4 는 수소 또는 메틸이고, R^5 는 메틸이고, G, G^1 및 G^2 는 수소이고, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, R^8 은 수소이다.

HB군내의 화합물의 바람직한 군(HC군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1 은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3 은 식  이다.

HC군내의 바람직한 화합물은, R^9 가 2-푸로[3,2-c]피리딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HC군내의 바람직한 화합물은, R^9 가 2-(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HC군내의 바람직한 화합물은, R^9 가 2-(4-피롤리딘-1-일-푸로[3,2-c]피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HC군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(4-모폴린-4-일-푸로[3,2-c]피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HC군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-이미다조[1,2-a]피리딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HC군내의 바람직한 화합물은 하기와 같다:

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

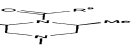
[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-피롤리딘-1-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-모폴린-4-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논; 및

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일-메타논.

HB군내의 화합물의 바람직한 군(HD군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이다.

HD군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-푸로[3,2-c]피리딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HD군내의 특히 바람직한 화합물은 푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논이다.

HB군내의 화합물의 바람직한 군(HE군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이다.

HE군내의 바람직한 화합물은, R^9가 3-피리딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HE군내의 바람직한 화합물은, R^9가 3-(2-메틸피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HE군내의 바람직한 화합물은, R^9가 3-(5-클로로피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HE군내의 바람직한 화합물은, R^9가 3-(6-메틸피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HE군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 2-메틸-피리딘-3-일 에스테르;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 5-클로로-피리딘-3-일 에스테르; 및

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 6-메틸-피리딘-3-일 에스테르.

HB군내의 화합물의 바람직한 군(HF군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

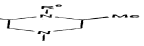
R^3은 식  이다.

HF군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-티에닐인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HF군내의 특히 바람직한 화합물은 (E)-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-3-티오펜-2-일-프로페논이다.

HB군내의 화합물의 바람직한 군(HG군으로 지칭함)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이되,

R^9는 2개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알케닐, 페닐, 피페라지닐(이는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환됨) 또는 이미다졸릴(이는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 치환됨)로 선택적으로 치환된 피리미딜 또는 트리아지닐이다.

HG군내의 바람직한 화합물(HH군으로 지칭됨)은, R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HH군내의 바람직한 화합물은, R^9가 4,6-디메틸피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HH군내의 바람직한 화합물은, R^9가 4-메톡시메틸-6-메틸피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HH군내의 바람직한 화합물은, R^9가 4-하이드록시메틸-6-메틸피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HH군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올; 및

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올.

HG군내의 바람직한 화합물(HI군으로 지칭됨)은, R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬피페라진-1-일로 선택적으로 치환된 피리미드-4-일, 또는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 이미다졸릴인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HI군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HI군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(4-에틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HI군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(4-메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HI군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(2-메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HI군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(2,4-디메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HI군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HI군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올; 및

1R-(4-[4-[2-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올.

HG군내의 바람직한 화합물(HJ군으로 지칭됨)은, R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬피페라진-1-일 또는 페닐로 선택적으로 치환된 [1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 바람직한 화합물은, R^9가 4-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4,6-디메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-에톡시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-이소프로폭시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-이소프로폭시-6-메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-이소프로필-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-에틸-6-메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-사이클로프로필-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4,6-디메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-메틸-6-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HJ군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[4-메틸-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-[1,3,5]트리아진-2-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-에톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

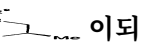
1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올; 및

1R-[4-[4-(4-에틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올.

HB군내의 다른 바람직한 화합물(HK군으로 지칭됨)은 하기와 같은 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3 은 식  이되,

R^9 는 2개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 트리아졸릴, 아세틸, 모폴리닐, (C_1-C_4)알킬피페라지닐, 페닐 또는 이미다졸릴(이는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 피리미딜 또는 트리아지닐이다.

HK군내의 바람직한 화합물(HL군으로 지칭됨)은, R^9 가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬 또는 트리아졸릴로 선택적으로 치환된 피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HL군내의 바람직한 화합물은, R^9 가 4,6-디메틸-피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HL군내의 바람직한 화합물은, R^9 가 4-하이드록시메틸-6-메틸피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HL군내의 바람직한 화합물은, R^9 가 4-[1,2,4]-트리아졸-1-일-피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HL군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올; 및

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올.

HK군내의 다른 바람직한 화합물(HM군으로 지칭됨)은, R^9 가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 아세틸, 모폴리닐, (C_1-C_4)알킬피페라지닐, 트리아졸릴 또는 이미다졸릴(이는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 바람직한 화합물은, R^9 가 2,6-디메틸-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9 가 2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9 가 2-아세틸-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9 가 2-모폴린-4-일-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9 가 2-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-[1,2,4]-트리아졸-1-일-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-(1S-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-(4-에틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-(4-메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HM군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-(2,4-디메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HB군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

1R-[4-[4-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-(1S-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타논;

1RS-(4-[4-[2-(1RS-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-모폴린-4-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6R-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

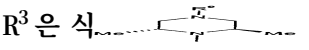
1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6R-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올; 및

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올.

HB군내의 화합물의 바람직한 군은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이되,

R^9는 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일이다.

HK군내의 다른 바람직한 화합물(HN군으로 지칭됨)은, R^9가 2개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 모폴리닐 또는 페닐로 선택적으로 치환된 [1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 바람직한 화합물은, R^9가 4-모폴린-4-일-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4,6-디메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-사이클로프로필-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4,6-디메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 4-메톡시메틸-6-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HN군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-모폴린-4-일-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

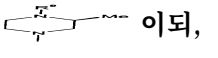
1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올; 및

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올.

HB군내의 화합물의 다른 바람직한 군(HO군으로 지칭됨)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이되,

R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜, 퀴녹살릴 또는 옥사졸로피리딜이다.

HO군내의 바람직한 화합물은, R^9가 4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HO군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-하이드록시메틸-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HO군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HO군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-(옥사졸로[5,4-b]피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HO군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-(옥사졸로[4,5-b]피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HO군내의 다른 바람직한 화합물은, R^9가 2-퀴녹살릴인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HO군내의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

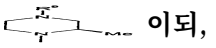
1R-[4-[3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리미딘-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3S-메틸-4-옥사졸로[4,5-b]피리미딘-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올; 및

1R-[4-[3S-메틸-4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올.

HB군내의 화합물의 다른 바람직한 군(HP군으로 지칭됨)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이되,

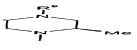
R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜이다.

HP군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HP군내의 바람직한 화합물은 1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올이다.

HB군내의 화합물의 다른 바람직한 군(HQ군으로 지칭됨)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이되,

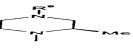
R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜이다.

HQ군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HQ군내의 특히 바람직한 화합물은 (4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올이다.

HB군내의 화합물의 다른 바람직한 군(HR군으로 지칭됨)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 (S)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3은 식  이되,

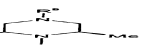
R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜이다.

HR군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HR군내의 특히 바람직한 화합물은 1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올이다.

HB군내의 화합물의 또다른 바람직한 군(HS군으로 지칭됨)은 하기와 같이 정의된 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염의 군이다:

R^1은 아세틸이고;

R^3은 식  이되,

R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아세틸 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜이다.

HS군내의 바람직한 화합물은, R^9가 2-아세틸-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염이다.

HS군내의 특히 바람직한 화합물은 1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일]-2R^*,6S^*-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논 또는 1-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논이다.

약학 조성물(조성물 A로 지칭됨)은 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함한다.

소르비톨 디하이드로게나제 저해를 필요로 하는 포유동물에서 소르비톨 디하이드로게나제를 저해시키는 방법은, 소르비톨 디하이드로게나제 저해량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

당뇨병을 앓는 포유동물에서의 당뇨병 치료방법은, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법(방법 A로 지칭됨)은, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 A에서, 상기 포유동물은 당뇨병을 앓는다.

방법 A에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 신경병증이다.

방법 A에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 신병증이다.

방법 A에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 망막병증이다.

방법 A에서, 상기 당뇨병 합병증은 족 궤양(foot ulcer)이다.

방법 A에서, 상기 당뇨병 합병증은 심혈관계 증상이다.

약학 조성물(조성물 B로 지칭됨)은 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

조성물 B의 조성은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 추가로 포함한다.

당뇨병을 앓는 포유동물에서의 당뇨병 치료방법은, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법(방법 B로 지칭됨)은, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 B에서, 상기 포유동물은 당뇨병을 앓는다.

방법 B에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 신경병증이다.

방법 B에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 신병증이다.

방법 B에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 망막병증이다.

방법 B에서, 상기 당뇨병 합병증은 족 궤양이다.

방법 B에서, 상기 당뇨병 합병증은 심혈관계 증상이다.

약학 조성물(조성물 C로 지칭됨)은 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 나트륨 수소 이온 교환(sodium hydrogen ion exchange, NHE-1) 저해제, 상기 NHE-1 저해제의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

허혈을 앓는 포유동물에서의 허혈 치료방법(방법 C로 지칭됨)은, 효과량의 청구항 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 나트륨 수소 이온 교환(NHE-1) 저해제, 상기 NHE-1 저해제의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 C에서, 상기 허혈은 수술기주위의 심근 허혈이다.

포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법(방법 D로 지칭됨)은, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 나트륨 수소 이온 교환(NHE-1) 저해제, 상기 NHE-1 저해제의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 D에서, 상기 포유동물은 당뇨병을 앓는다.

방법 D에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 신경병증이다.

방법 D에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 신병증이다.

방법 D에서, 상기 당뇨병 합병증은 당뇨병성 망막병증이다.

방법 D에서, 상기 당뇨병 합병증은 족 궤양이다.

방법 D에서, 상기 당뇨병 합병증은 심혈관계 증상이다.

당뇨병을 앓는 포유동물에서의 당뇨병 치료방법은, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 나트륨 수소 이온 교환(NHE-1) 저해제, 상기 NHE-1 저해제의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

키트는, a) 제 1 유닛 투여 형태의, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염; b) 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염; 및 c) 용기(container)로 구성된다.

키트는, a) 제 1 유닛 투여 형태의, 효과량의 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염; b) 나트륨 수소 이온 교환(NHE-1) 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염; 및 c) 용기로 구성된다.

소르비톨 디하이드로게나제 저해를 필요로 하는 포유동물에서 소르비톨 디하이드로게나제를 저해시키는 방법(방법 E)은, 조성물 A를 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 E에서, 상기 허혈은 수술기주위의 심근 허혈이다.

허혈을 앓는 포유동물에서의 허혈 치료방법은, 조성물 C를 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

포유동물에서의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법(방법 F)은, 조성물 A를 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 F에서, 상기 포유동물은 당뇨병을 앓고 있다.

포유동물에서의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법(방법 G)은, 조성물 B를 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 G에서, 상기 포유동물은 당뇨병을 앓고 있다.

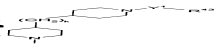
포유동물에서의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법(방법 H)은, 조성물 C를 이러한 포유동물에 투여함을 포함한다.

방법 H에서, 상기 포유동물은 당뇨병을 앓고 있다.

하기 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서,

R^1은 $-C(OH)R^4R^5$이되, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

R^2는 수소이고;

R^3은 R^6, R^7 또는 R^8에 의해 치환된 식  또는  의 피페라지닐이되, 여기서

G, G^1 및 G^2는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2는 수소이거나,

G^1 및 G^2는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 비닐레닐설포닐이되, X의 정의에서 상기 비닐레닐카보닐 및 비닐레닐설포닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^1-(C_0-C_4)$알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

Ar^1 은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 프탈라지닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐, 피리미도피리미딜, 피리도피리미딜, 피리도피라지닐, 피리도피리다지닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 티에노피리딜, 이미다졸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜, 피라졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 이소티아졸로피리딜, 피롤로피리미딜, 푸로피리미딜, 티에노피리미딜, 이미다졸로피리미딜, 옥사졸로피리미딜, 티아졸로피리미딜, 피라졸로피리미딜, 이속사졸로피리미딜, 이소티아졸로피리미딜, 피롤로피라지닐, 푸로피라지닐, 티에노피라지닐, 이미다졸로피라지닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 피라졸로피라지닐, 이속사졸로피라지닐, 이소티아졸로피라지닐, 피롤로피리다지닐, 푸로피리다지닐, 티에노피리다지닐, 이미다졸로피리다지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐, 피라졸로피리다지닐, 이속사졸로피리다지닐 또는 이소티아졸로피리다지닐이고, 상기 기술된 바와 같이 선택적으로 치환되고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환된다.

화합물의 예는 하기와 같다:

1R-(4-[1'-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-[4,4']비피페리딘-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-피롤리딘-1-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-모폴린-4-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-메타논;

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 2-메틸-피리딘-3-일 에스테르;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 5-클로로-피리딘-3-일 에스테르;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 6-메틸-피리딘-3-일 에스테르;

(E)-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-3-티오펜-2-일-프로페논;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[4-메틸-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-[1,3,5]트리아진-2-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-에톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-에틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1S-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타논;

1RS-(4-[4-[2-(1RS-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-모폴린-4-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6R-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-(4-모폴린-4-일-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R*,6S*-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타논;

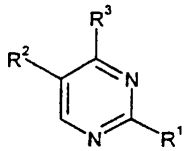
1-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올; 및

1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올.

하기 화학식 IA의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 IA

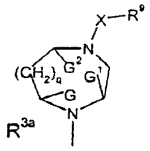
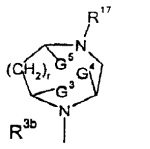
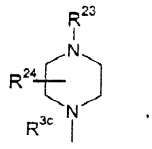


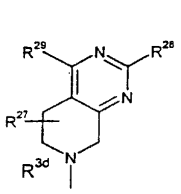
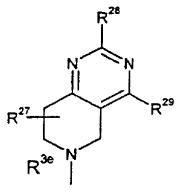
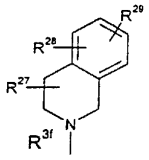
상기 식에서,

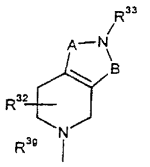
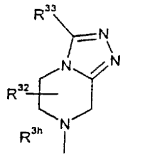
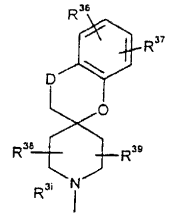
R^1은 -C(OR^{80})R^4R^5이되, R^{80}은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, 벤질, (C_1-C_6)알킬카보닐 또는 페닐카보닐(여기서, 상기 벤질 및 페닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로 또는 니트로로 선택적으로 치환된다)이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬이고;

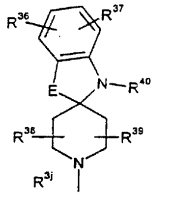
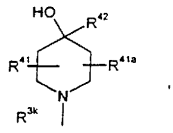
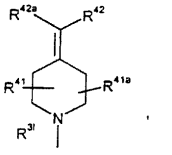
R^2는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

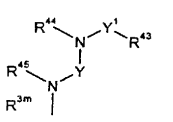
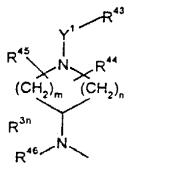
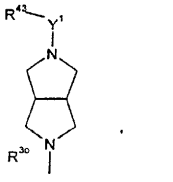
R^3은 식

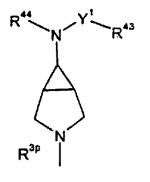
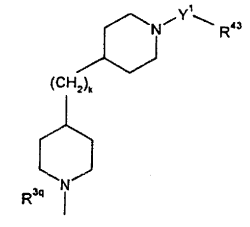

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


또는


의 라디칼이되, 여기서

식 R^{3a} 의 라디칼은 R^6, R^7 또는 R^8에 의해 치환되고,

식 R^{3b} 의 라디칼은 R^{18} , R^{19} 또는 R^{20} 에 의해 치환되고,

G, G^1 및 G^2는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^6의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2는 수소이거나,

G^1 및 G^2는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, -(C=NR^{10})-, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 비닐레닐설포닐, 설피닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 설포닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐이되, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 각각 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 비닐레닐설포닐 및 비닐레닐카보닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, Ar^1-(C_0-C_3)알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이되, 단 q가 0이고 X가 공유결합, 옥시카보닐 또는 (C_1-C_4)알킬레닐카보닐인 경우, R^9는 (C_1-C_6)알킬이 아니고,

Ar 및 Ar^1은 독립적으로, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 선택적으로 갖는, 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 고리; 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 2개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 비사이클릭 고리; 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 3개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 트리사이클릭 고리이되, 상기 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 고리, 비사이클릭 고리 또는 트리사이클릭 고리는 탄소상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹 또는 황상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹을 선택적으로 갖고,

Ar 및 Ar^1은, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환기로, 탄소 또는 질소상에서, 잔기가 모노사이클릭인 경우 하나의 고리상에서, 잔기가 비사이클릭인 경우 하나 또는 2개의 고리상에서, 또는 잔기가 트리사이클릭인 경우 하나, 2개 또는 3개의 고리상에서 선택적이고 독립적으로 치환되되, 상기 R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 서로 구별되며 각각 독립적으로, 할로, 포르밀, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬레닐옥시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, C(OH)R^{15} R^{16}, 나프틸, 페닐, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 모폴리닐, (C_0-C_4)알킬설파모일, N-(C_0-C_4)알킬카바모일, N,N-디-(C_1-C_4)알킬카바모일, N-페닐카바모일, N-(C_1-C_4)알킬-N-페닐카바모일, N,N-디페닐 카바모일, (C_1-C_4)알킬카보닐아미도, (C_3-C_7)사이클로알킬카보닐아미도, 페닐카보닐아미도, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 시아노, 벤즈이미다졸릴, 아미노, 아닐리노, 피리미딜, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 8-(C_1-C_4)알킬-3,8-디아자[3.2.1]비사이클로옥틸, 3,5-디옥소-1,2,4-트리아지닐, 페녹시, 티오페녹시, (C_1-C_4)알킬설파닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 나프틸, 페닐, 피리딜, 피페리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 티오페녹시, 아닐리노 및 페녹시는 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피롤리디닐은 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, (C_0-C_4)알킬설파모일, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 트리아졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 테트라졸릴은 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 하이드록시-(C_2-C_3)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 페닐 및 피리딜은 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{11} 및 R^{12} 는 함께 인접한 탄소원자상에 존재하며 $-CH_2OC(CH_3)_2OCH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$이고,

R^{13} 및 R^{14} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

p는 1, 2 또는 3이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며, R^{15} 는 수소이고 R^{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤족사졸릴이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 함께 (C_3-C_6)알킬렌이고,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 및 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 $Ar^2-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, 피리미딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

Ar^2 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{24} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

Ar^3 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 2개 이하의 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

D는 CO, CHOH 또는 CH_2 이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{38} , R^{39} 및 R^{40} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

Ar^4 는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37} 은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$ 이되, t는 1, 2 또는 3이고,

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44} , R^{45} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-C_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

Ar^6 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{41} 및 R^{41a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

화학식 IA의 화합물의 예는 하기와 같다:

1R-(4-[4-[2-(1R-부티롤옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-(4-[4-[2-(1S-부티롤옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

1S-(4-[4-[2-(1R-부티롤옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

(E)-1R-(4-[4-[2-메틸-32-페닐-아크릴로일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트;

(R)-1-[4-[4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트;

1R-(4-[4-[2-(1RS-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

1RS-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

1R-[4-[3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

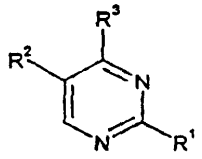
1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트; 및

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

하기 화학식 IB의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 IB

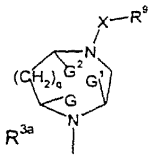
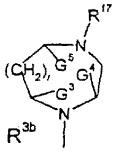
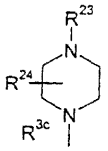


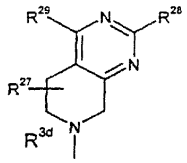
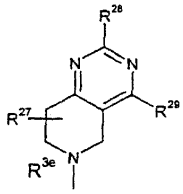
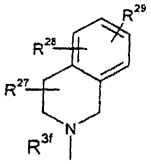
상기 식에서,

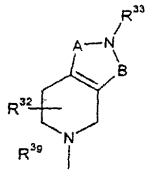
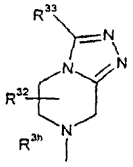
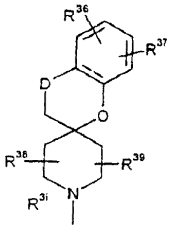
R^1은 $-C(OR^{81})R^4R^5$이되, R^{81}은 독립적으로 카복실산 알도스 리덕타제 저해제의 아실 라디칼이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬이고;

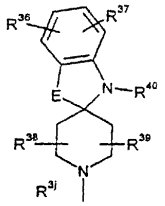
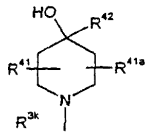
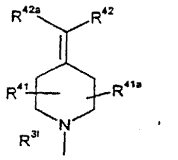
R^2는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

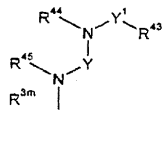
R^3은 식

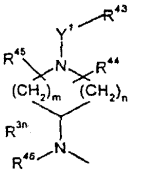
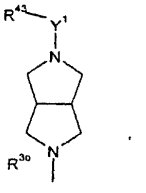

,

,

,

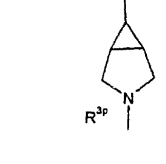
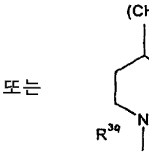

,

,

,


,

,

,

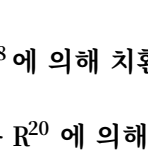

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,


또는

의 라디칼이되, 여기서

식 R^{3a} 의 라디칼은 R^{6}, R^{7} 또는 R^{8} 에 의해 치환되고,

식 R^{3b} 의 라디칼은 R^{18} , R^{19} 또는 R^{20} 에 의해 치환되고,

G, G^1 및 G^2 는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^6 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1 은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2 는 수소이거나,

G^1 및 G^2 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, -(C=NR^{10})-, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 비닐레닐설포닐, 설피닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 설포닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐이되, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 각각 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 비닐레닐설포닐 및 비닐레닐카보닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^9 는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, Ar^1-(C_0-C_3)알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이되, 단 q가 0이고 X가 공유결합, 옥시카보닐 또는 (C_1-C_4)알킬레닐카보닐인 경우, R^9 는 (C_1-C_6)알킬이 아니고,

Ar 및 Ar^1 은 독립적으로, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 선택적으로 갖는, 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 고리; 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 2개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 비사이클릭 고리; 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 3개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 트리사이클릭 고리이되, 상기 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 고리, 비사이클릭 고리 또는 트리사이클릭 고리는 탄소상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹 또는 황상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹을 선택적으로 갖고,

Ar 및 Ar^1은, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환기로, 탄소 또는 질소상에서, 잔기가 모노사이클릭인 경우 하나의 고리상에서, 잔기가 비사이클릭인 경우 하나 또는 2개의 고리상에서, 또는 잔기가 트리사이클릭인 경우 하나, 2개 또는 3개의 고리상에서 선택적이고 독립적으로 치환되되, 상기 R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 서로 구별되며 각각 독립적으로, 할로, 포르밀, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬레닐옥시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, C(OH)R^{15} R^{16}, 나프틸, 페닐, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 모폴리닐, (C_0-C_4)알킬설파모일, N-(C_0-C_4)알킬카바모일, N,N-디-(C_1-C_4)알킬카바모일, N-페닐카바모일, N-(C_1-C_4)알킬-N-페닐카바모일, N,N-디페닐 카바모일, (C_1-C_4)알킬카보닐아미도, (C_3-C_7)사이클로알킬카보닐아미도, 페닐카보닐아미도, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 시아노, 벤즈이미다졸릴, 아미노, 아닐리노, 피리미딜, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 8-(C_1-C_4)알킬-3,8-디아자[3.2.1]비사이클로옥틸, 3,5-디옥소-1,2,4-트리아지닐, 페녹시, 티오페녹시, (C_1-C_4)알킬설파닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 나프틸, 페닐, 피리딜, 피페리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 티오페녹시, 아닐리노 및 페녹시는 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및R^{14} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피롤리디닐은 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, (C_0-C_4)알킬설파모일, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 트리아졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 테트라졸릴은 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 하이드록시-(C_2-C_3)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 페닐 및 피리딜은 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{11} 및 R^{12} 는 함께 인접한 탄소원자상에 존재하며 $-CH_2OC(CH_3)_2OCH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$이고,

R^{13} 및 R^{14} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

p는 1, 2 또는 3이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며, R^{15} 는 수소이고 R^{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤족사졸릴이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 함께 (C_3-C_6)알킬렌이고,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 및 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 Ar^2-(C_0-C_4)알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, 피리미딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

Ar^2 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{24} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

Ar^3 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 2개 이하의 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

D는 CO, CHOH 또는 CH_2 이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{38} , R^{39} 및 R^{40} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

Ar^4 는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37} 은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$ 이되, t는 1, 2 또는 3이고,

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44} , R^{45} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-C_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

Ar^6 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{41} 및 R^{41a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

화학식 IB의 화합물내의 바람직한 군은, R^{81} 이 포날레스태트, 톨레스태트, 제나라스태트, 조폴레스태트, 에팔레스태트, ZD5522 또는 소르비닐의 아실 라디칼인 군이다.

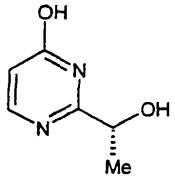
화학식 IB의 화합물의 예는 하기와 같다:

(E)-[4-옥소-3-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일]-아세트산 1R-[4-[4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 에스테르, 및

(E)-[4-옥소-3-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일]-아세트산 1R-[4-[4-(3-티오펜-2-일-아크릴오일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 에스테르.

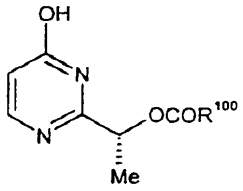
본 발명은 또한 하기 화학식 Z의 중간체 화합물에 관한 것이다:

화학식 Z



본 발명은 또한 하기 화학식 ZZ의 중간체 화합물(AA군으로 지칭됨)에 관한 것이다:

화학식 ZZ



상기 식에서,

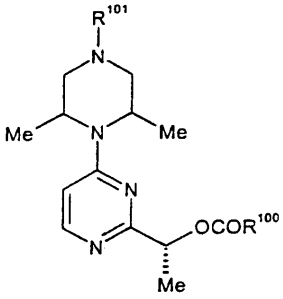
R^{100} 은 (C_1-C_8)알킬, 벤질 또는 페닐이되, 상기 벤질 및 페닐은 3개 이하의 할로 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된다.

AA군내의 화합물의 바람직한 군(AB군으로 지침됨)은 R^{100} 이 (C_1-C_4)알킬인 화합물의 군이다.

AB군내의 더욱 바람직한 화합물은 R^{100} 이 n-부틸 또는 에틸인 화합물이다.

본 발명은 또한 하기 화학식 ZZZ의 화합물에 관한 것이다:

화학식 ZZZ



상기 식에서,

R^{100} 은 (C_1-C_8)알킬, 벤질 또는 페닐이되, 상기 벤질 및 페닐은 3개 이하의 할로 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고,

R^{101} 은 수소 또는 적합한 아민 보호기이다.

화학식 ZZZ의 화합물의 바람직한 군(AC군으로 지침됨)은 R^{100} 이 (C_1-C_4)알킬이고 R^{101} 이 벤질 또는 3급-부틸옥시카보닐인 화합물의 군이다.

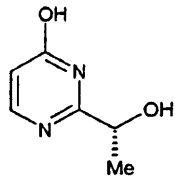
AC군내의 화합물중 바람직한 군은 R^{100} 이 n-부틸 또는 에틸이고 R^{101} 이 벤질인 화합물의 군이다.

AC군내의 화합물중 다른 바람직한 군은 R^{100} 이 n-부틸 또는 에틸이고 R^{101} 이 3급-부틸옥시카보닐인 화합물의 군이다.

본 발명은 또한 a) R-(+)-2-하이드록시-프로피온아미드를 0 ℃ 내지 주위 온도에서 10 분 내지 24 시간 동안 반응

불활성 용매중에서 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트와 반응시켜 상응하는 이미데이트를 형성시키는 단계, b) 상기 상응하는 이미데이트를 0 ℃ 내지 주위 온도에서 2 내지 24 시간 동안 반응 불활성 용매중에서 무수 암모니아와 반응시켜 R-(+)-2-하이드록시-프로피온아미딘 하이드로클로라이드를 형성시키는 단계, 및 c) 상기 R-(+)-2-하이드록시-프로피온아미딘 하이드로클로라이드를 반응 불활성 용매중에서 에틸 3-하이드록시-아크릴레이트 소듐 염 및 적합한 염기와 반응시켜 하기 화학식 Z의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하는, 화학식 Z의 화합물의 제조방법에 관한 것이다:

화학식 Z



본 발명은 또한 청구의 범위 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(glycogen phosphorylase inhibitor, GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물(조성물 AA로 지칭됨)에 관한 것이다.

본 발명은 또한 a) 제 1 유닛 투여 형태의, 청구의 범위 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염; b) 제 1 유닛 투여 형태의, 글리코겐 포스포릴라제 저해제(GPI), 그의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염; 및 c) 용기로 구성된 키트에 관한 것이다.

본 발명은 조성물 AA의 약학 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 조성물 AA의 약학 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 고혈당증(hyperglycemia)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 조성물 AA의 약학 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 허혈을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 조성물 AA의 약학 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 당뇨병 합병증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 고혈당증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 허혈을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 1에 인용된 것과 동일하지만 하나 이상의 원자는 통상적으로 본래 알려진 원자량 또는 원자수와 상이한 원자량 또는 원자수를 갖는 원자에 의해 치환된 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물내에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^{2}H,^{3}H,^{13}C,^{14}C,^{15}N,^{18}O,^{17}O,^{31}P,^{32}P,^{35}S,^{18}F 및^{36}Cl이 포함된다. 상기 동위원소 및/또는 기타 원자의 기타 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 그의 선구약제, 및 이들 화합물 또는 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 범주내에 포함된다. 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예컨대 ^{3}H 및^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 3중수소, 즉 ^{3}H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소가 제조 및 검출 용이성에 비추어 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더욱 무거운 동위원소로 치환되면 대사 안정성이 더욱 커져, 예를 들면, 생체내 반감기가 증가되거나 투여량 요구가 감소되어, 특정 치료 이점을 제공할 수 있으므로, 어떤 환경에서는 바람직할 수 있다. 본 발명의 화학식 1의 동위원소-표지된 화합물 및 그의 선구약제는, 일반적으로, 비동위원소-표지된 시약을 쉽게 구입가능한 동위원소-표지된 시약으로 치환시킴으로써 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조예에 기술된 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

" 저하" 라는 용어에는, 실질적인 모든 예방과 더불어, 전혀 화합물을 섭취하지 않거나 플라세보를 섭취함으로 인한 결과보다는 크지만 100% 미만인 예방 또는 부분 예방이 포함되는 것이다.

본원에 사용된 " 허혈로부터 초래된 손상" 이라는 용어는 목적 조직으로 혈액을 공급하는 혈관의 막힘 또는 장애, 및 이러한 조직으로의 저하된 산소 이동, 감소된 조직 성능, 조직 기능부전 및/또는 괴사와 같은 것으로 인해 조직으로의 감소된 혈류와 직접 관련된 상태를 지칭한다. 다르게는, 혈류 또는 기관 관류(灌流, perfusion)의 양이 적정한 경우, 혈액 또는 기관 관류 매질의 산소 운반능은 조직으로의 산소 공급이 저하되어 감소된 조직 성능, 조직 기능부전 및/또는 조직 괴사가 뒷따르도록 예컨대 저산소 분위기에서 감소될 수 있다.

본원에 사용된 " 치료" 또는 " 치료함" 이라는 용어는 예방적 치료 및 경감 치료를 포함한다.

본원에 사용된 " 약학적으로 허용가능한 염" 이라는 용어는 배합물의 다른 성분과 상용적이어야 하는 담체, 희석제, 부형제 및/또는 염을 의미하는 것으로, 그의 수용체에 해를 끼치지 않는다.

" 선구약제" 라는 표현은 투약되는 약제의 전구체이고, 생체내에서 임의의 화학적 과정 또는 생리적 과정을 통해 방출되는 화합물을 지칭한다(예컨대, 생리적 pH로 되거나, 효소 작용을 통해 목적하는 약제 형태로 전환되는 선구약제).

본 발명은 또한 알도스 리덕타제 저해제 및 소르비톨 디하이드로게나제 저해제의 공동의 선구약제인 화합물에 관한 것이다. 공동의 선구약제는 2개의 활성 성분을 함유하는 화합물을 의미하는 것으로, 이 경우 이후에 투여되는 알도스 리덕타제 저해제 및 소르비톨 디하이드로게나제 저해제가 분해되어 각각의 개별 활성 성분을 방출하게 된다. 알도스 리덕타제 저해제 및 소르비톨 디하이드로게나제 저해제의 이러한 공동의 선구약제는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 표준 에스테르화 조건하에서 형성된다.

알킬렌은 수소원자가 말단의 탄소 각각으로부터 제거되는 포화 탄화수소(직쇄형 또는 분지형)를 의미한다. 이러한 그룹의 예(지정된 길이는 특정 예에 포함되어 있는 것으로 가정함)로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 , 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌이 있다.

할로는 클로로, 브로모, 요오도 또는 플루오로를 의미한다.

알킬은 직쇄형 포화 탄화수소 또는 분지형 포화 탄화수소를 의미한다. 이러한 알킬 그룹의 예(지정된 길이는 특정 예에 포함되어 있는 것으로 가정함)로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, 3급 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 헥실, 이소펙실, 헵틸 및 옥틸이 있다.

알콕시는 산소를 통해 결합된 직쇄형 포화 알킬 또는 분지형 포화 알킬을 의미한다. 이러한 알콕시 그룹의 예(지정된 길이는 특정 예에 포함되어 있는 것으로 가정함)로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 3급 부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 3급 펜톡시, 헥속시, 이소헥속시, 헵톡시 및 옥톡시가 있다.

카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 잔기가 탄소원자 또는 예컨대 3가 질소원자를 통해서든 상관없이 특정 결합 지점을 정하지 않고 모든 지점이 가능한 상이한 고리 원자를 통해 지정된 기질에 결합될 수 있는 것으로 생각된다. 예를 들면, "피리딜" 이라는 용어는 2-, 3- 또는 4-피리딜을 의미하고, "티에닐" 이라는 용어는 2- 또는 3-티에닐 등을 의미한다.

"약학적으로 허용가능한 염" 이라는 표현은 음이온을 함유하는 비독성 음이온성 염, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 메탄설포네이트 및 4-톨루엔-설포네이트을 지칭하되 이에 한정되지 않는다. 하나 이상의 염기성 잔기가 존재하는 경우, 상기 표현은 다중 염(multiple salts)(예컨대, 이염(di-salt))을 포함한다. 상기 표현은 또한 비독성 양이온성 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 또는 양성자화된 벤자틴(N,N'-디벤질에틸렌디아민), 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글라민(N-메틸-글루카민), 베네타민(N-벤질펜에틸아민), 피페라진 또는 트로메타민(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올)을 지칭하되 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "반응 불활성 용매" 및 "불활성 용매" 라는 표현은 목적하는 생성물의 수율에 부정적인 영향을 미치는 방식으로 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 상호작용하지 않는 용매 또는 용매 혼합물을 지칭한다.

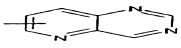
통상의 숙련된 화학자는, 본 발명의 화학식 I의 특정 화합물이 특정 입체 화학 또는 기하형태를 가져 입체이성체 및 기하학적 이성체를 생성시킬 수 있는 하나 이상의 원자를 함유할 것이라는 것을 인식할 것이다. 모든 이러한 이성체 및 이들의 혼합물은 본 발명에 속한다. 화학식 I의 화합물은 키랄성일 수 있다. 이러한 경우, R^1이 R 형태를 갖는 이성체가 바람직하다. 본 발명의 화학식 I의 화합물의 수소화물이 또한 포함된다.

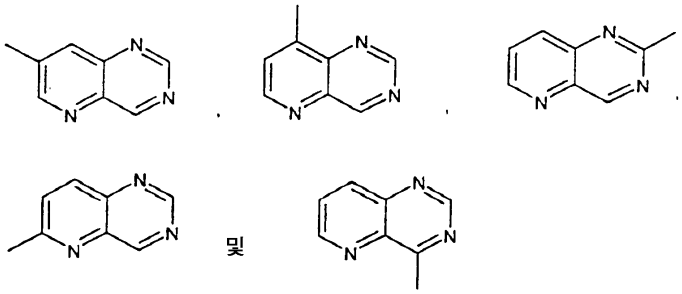
당해 분야의 숙련자인 화학자는 또한 본 발명의 화학식 I의 특정 화합물이 호변이성체 형태를 취할 수 있다, 즉 서로 신속하게 평행을 이루는 2개의 이성체 사이에서 평행을 이루고 있다. 호변이성체화의 통상적인 예는 케토-에놀 호변이성체화이다, 즉 아래와 같다:

호변이성체로서 존재할 수 있는 화합물의 예로는 하이드록시피리딘, 하이드록시피리미딘 및 하이드록시퀴놀린이 포함된다. 다른 예들은 당해 분야의 숙련자에게 인식되어 있다. 이러한 모든 호변이성체 및 그의 혼합물은 본 발명에 속한다.

DMF는 N,N-디메틸포름아미드를 의미한다. DMSO는 디메틸설폭사이드를 의미한다. THF는 테트라하이드로푸란을 의미한다.

사이클릭 라디칼의 구조가 고리의 바깥쪽으로부터 고리의 안쪽까지로 유입된 결합으로 도시되는 경우라면, 당해 분야의 숙련자는 상기 결합이 결합가능한 부위를 갖는 고리상에 임의의 원자에 결합될 수 있는 것으로 이해할 것이다. 사이클릭 라디칼이 비사이클릭 또는 트리사이클릭 라디칼이라면, 결합은 결합가능한 부위를 갖는 고리상에 임의의 원자에 결합될 수 있다.

예를 들면, 식  은 하기 라디칼중 부분 또는 모두를 나타내고 있다:

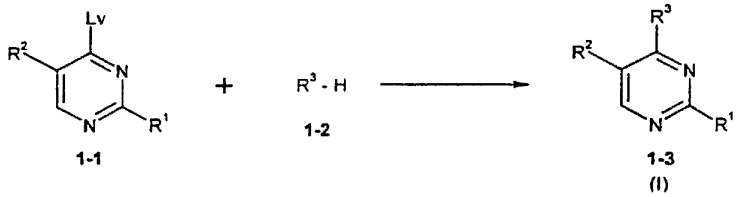


다른 특징 및 잇점은 본 발명을 기술하는 명세서 및 청구의 범위로부터 자명할 것이다.

발명의 상세한 설명

일반적으로, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 본원에 포함된 설명을 견주어 보면 특히 화학 분야에 공지된 공정을 포함하는 공정들에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물의 특정 제조방법은 본 발명의 추가 특징으로서 제공되고, 하기 반응식에 의해 예시되고 있다. 다른 공정은 실험 부분에서 기술되고 있다.

반응식 1



식 1-3(즉, 화학식 I)의 화합물은 반응식 1에 기술된 바와 같이, 구체적으로 하기에 기술되는 바와 같이 제조된다.

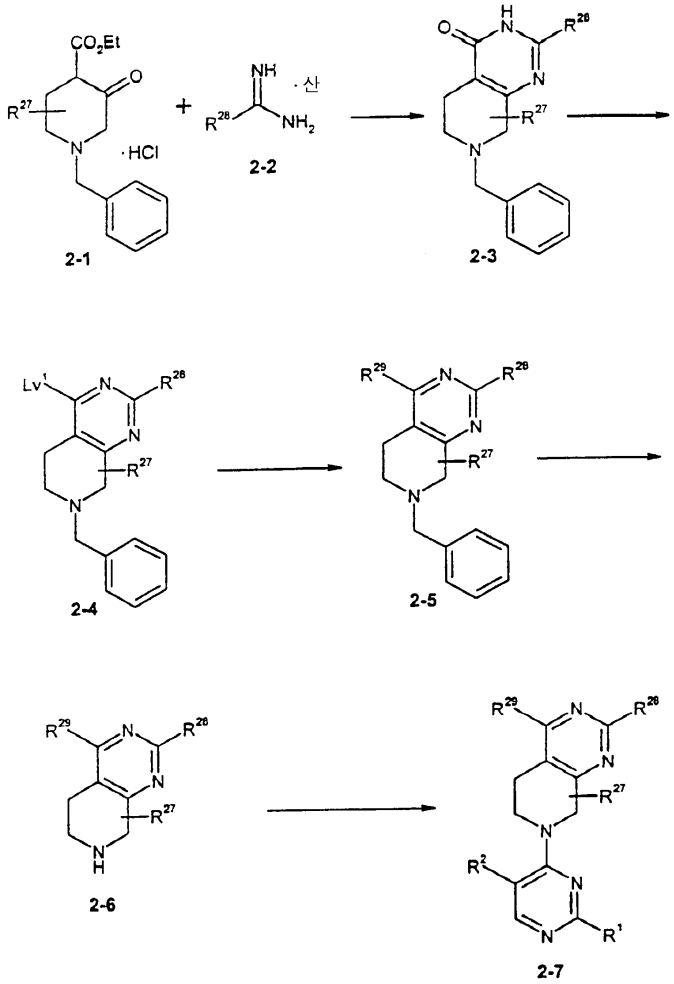
식 1-3의 화합물은 R^1 및 R^2가 본원에서 정의된 바와 같은 식 1-1의 피리미딘의 치환반응에 의해 제조된다. Lv는 바람직하게는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 티오메틸, 메틸설폰, OSO_2J(여기서, J는 (C_1-C_6)-저급 알킬이다), 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 페닐(이는 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 니트로 또는 할로로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 이탈기이다. 이탈기(Lv)는 R^3이 상기 정의된 바와 같은 식 1-2의 아민에 의해 치환된다. 반응은 비수성 염기, 바람직하게는 유기 아민 또는 무기 염기의 존재하에서 수행된다. 바람직한 유기 아민으로는 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘 및 N,N'-디이소프로필에틸아민(후니그의 염기(Hunig's base))이 포함된다. 바람직한 무기 염기로는 알칼리 금속 탄산염 및 중탄산염, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 및 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨이 포함된다. 특히 바람직한 무기 염기는 탄산칼륨이다. 특히 바람직한 유기 아민은 트리에틸아민이다. 다르게는, 과량의 반응성 아민(1-2)은 이 반응의 염기로서 사용될 수 있다. 반응은 용매의 부재하에서 또는 반응 불활성 용매중에서 수행될 수 있다. 본원에 사용된 " 반응 불활성 용매" 라는 용어는 목적하는 생성물의 수율에 부정적인 영향을 미치는 방식으로 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 상호작용하지 않는 용매를 지칭한다. 바람직한 반응 불활성 용매로는 수성 매질, 피리딘, (C_1-C_4)알콜, (C_2-C_6)글리콜, 할로카본, 지방족/방향족 탄화수소, 에테르성 용매, 극성 비양성자성 용매, 케톤성용매 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 반응 시간은 15 분 내지 3 일이고, 반응 온도는 0 내지 180 ℃이다. 편리하게, 반응은 사용된 용매의 환류 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게, 반응은 주위 압력에서 수행된다. 본원에 사용된 " 주위 압력" 이라는 용어는 반응이 수행되는 반응실의 압력을 지칭한다. 본원에 사용된 " 주위 온도" 라는 용어는 반응이 수행되는 반응실의 온도를 지칭한다.

R^1이 하이드록시 그룹인 경우, 하이드록실 그룹은 보호되거나 보호되지 않을 수 있다. 하이드록실 그룹이 보호되는 경우, 보호기는 임의의 적합한 하이드록실 보호기일 수 있다. 식 1-3의 화합물중 R^1내에 함유된 이러한 선택적 하이드록실 보호기를 제거하는데 사용되는 조건은 하기와 같다. 보호기가 에스테르인 경우, 이러한 에스테르 보호기를 제거하면 무기 수산화물 또는 탄수화물, 바람직하게는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 탄산칼륨을 사용하는 염기성 조건하에서 수행된다. 반응은 반응 불활성 용매, 바람직한 알콜성 용매중에서 수행된다. 물, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 공동 용매와 혼합된 메탄올, 또는 메탄올이 특히 바람직하다. 반응 시간은 15 분 내지 24 시간이고, 반응 온도는 0 내지 100 ℃이거나 사용하는 용매의 환류 온도이다. 다르게는, 에스테르 분해는 산성 조건하에서 달성될 수 있다. 공동용매를 사용하거나 사용하지 않고 수성 염산, 일반적으로 농축된 2N 염산을 사용하는 것이 바람직하다. 공동용매가 사용되는 경우, 디옥산 또는 메탄올이 바람직하다. 반응 시간은 4 시간 내지 3 일이고, 반응 온도는 0 내지 60 ℃이다.

보호기가 알킬 에테르인 경우, 이러한 알킬 에테르 보호기를 제거하면 잘 공지된 탈알킬화 조건을 사용하여 수행된다. 예를 들면, 알킬 에테르는 반응 불활성 용매, 바람직하게는 할로카본 용매중에서 보론 트리브로마이드 또는 디에틸보론 브로마이드와의 반응에 의해 분해될 수 있다. 당해 분야의 숙련자에게는 트리에틸아민과 같은 완충액이 반응을 촉진시키리라는 것을 인식하고 있다. 반응 시간은 15 분 내지 24 시간이고, 반응 온도는 0 내지 60 ℃이다. 또한, 벤질 에테르 보호기는 탄소상 팔라듐과 같은 팔라듐 촉매를 사용하여 표준 또는 이동 수소첨가분해(hydrogenolysis)를 통해 제거될 수 있다. 수소첨가분해 반응은 반응 불활성 용매, 바람직하게는 메탄올중에서 주위 압력 내지 50 psi에서 수소 분위기하에서 수행된다. 수소 원료는 수소, 암모늄 포르메이트 또는 트리알킬암모늄 포르메이트 또는 사이클로헥센일 수 있다. 반응 온도는 실온으로부터 사용되는 용매의 환류 온도까지이다. 반응 온도는 15 분 내지 24 시간이다.

실릴 에테르 보호기가 사용되는 경우, 이러한 실릴 에테르 보호기는 산성 조건, 바람직하게는 1 N 내지 6 N 염산과 같은 수성 염산을 갖는 산성 조건하에서 제거된다. 탈보호는 메탄올 또는 테트라하이드로푸란과 같은 공동용매의 존재하에서 수행될 수 있다. 반응 시간은 2 내지 48 시간이고, 반응 온도는 0 내지 100 ℃이다. 다르게는, 실릴 에테르 보호기는 플루오라이드-중재 탈보호를 통해 제거될 수 있다. 이런 경우, 탈보호는 반응 불활성 용매중에서 다양한 하이드로플루오르산 원료중 하나 또는 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 수행된다. 디에틸 에테르, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란과 같은 에테르성 용매를 사용하는 것이 바람직하고, 테트라하이드로푸란이 특히 바람직하다. 반응 시간은 2 내지 48 시간이고, 반응 온도는 0 ℃로부터 사용된 용매의 환류 온도까지이다. 전술된 보호기의 다른 제거방법은 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있거나, 또는 그리네(Greene, T.W.) 및 우츠(Wuts, P.G.M.)의 문헌 " Protective Groups in Organic Synthesis, 2 nd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991" 에서 알 수 있다. 다른 적합한 하이드록실 보호기 및 이의 제거방법은 또한 상기 문헌에서 알 수 있다. 반응식 1의 방법은 R^3 이 $R^{3k, l, m, n, o, p}$ 및 q 인 경우가 바람직하다. 따라서, 식 1-2의 화합물은 식 1-1의 화합물과 반응한다. R^3 이 $R^{3k, l, m, n, o, p}$ 및 q 인 식 1-2의 화합물은 통상적으로 허용가능하거나, 또는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 2



식 2-7의 화합물은 반응식 2에 기술된 바와 같이, 특히 하기에 기술되는 바와 같이 제조된다.

R^{27} 이 H 또는 에틸 1-벤질-3-옥소-4-피페리딘-카복실레이트 하이드로클로라이드인 경우, 알드리치(Aldrich)로부터 구입가능한 식 2-1의 화합물은 식 2-2의 화합물로 축합시켜 식 2-3의 화합물을 수득한다. R^{27} 이 H이지 않은 식 2-1의 화합물은 당해 분야에 잘 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 반응은 비수성 염, 유기 아민 및 무기 염기를 포함하는 과량의 염의 존재하에서 수행된다. 바람직한 유기 아민으로는 트리에틸아민 및 피리딘이 포함된다. 바람직한 비수성 염기로는 알칼리 금속 (C_1-C_4)알콕사이드가 포함된다. 바람직한 무기 염기로는 탄산칼륨이 포함된다. 반응은 반응 불활성 용매중에서 수행된다. 바람직하게는, 이러한 용매로는 (C_1-C_4)알콜, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 극성 비양성자성 용매, 할로카본 및 에테르성 용매가 포함된다. (C_1-C_4)알콜이 특히 바람직하다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이다. 반응 온도는 주위온도로부터 사용된 용매의 환류온도까지이다. 반응은 주위 압력에서 수행되는 것이 바람직하지만, 250 psi 이하의 압력에서 수행될 수 있다.

식 2-4의 화합물은 식 2-3의 화합물로부터 상기 식 2-3의 화합물을 식 2-4의 활성화된 화합물(여기서, Lv^1은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메탄설포네이트, (C_1-C_6)알킬설포네이트 또는 페닐설포네이트이되, 상기 페닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 할로 또는 니트로로 선택적으로 치환된다)로 전환시킴으로써 제조된다. 이 반응은 식 2-3의 화합물을 염소화제(예: 포스포러스 옥시클로라이드 및/또는 포스포러스 펜타클로라이드)와반응시켜 식 2-4의 화합물(여기서, Lv^1은 클로로이다)을 수득함으로써 달성된다. 이 반응은 용매의 부재하에서 또는 반응 불활성 용매중에서 주위 압력하에서, 바람직하게는 주위온도로부터 180 ℃까지의 온도에서 할로카본 용매중에서 수행된다. 이렇게 형성된 클로로 화합물을 필수 미네랄 산으로 처리하면, 식 2-4의 화합물(여기서, Lv^1은 브로모 또는 요오도이다)을 수득한다. 식 2-4의 설포네이트는 식 2-3의 화합물을 유기 아민 염기, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재하에서 설폰산 클로라이드 또는 무수물과 반응시킴으로써 제조된다. 당해 분야의 숙련자에게 인식된 특정의 경우, 상기 반응에 촉매 첨가를 필요로 한다. 이들 경우, 바람직한 촉매는 4-디메틸아미노피리딘이다. 이 반응은 반응 불활성 용매, 바람직하게는 피리딘, 할로카본(예: 클로로포름, 디클로로메탄 또는 카본 테트라클로라이드), 방향족 또는 지방족 탄화수소, 에테르성 용매 또는 그의 혼합물중에서 주위 압력에서 수행된다. 반응 온도는 -20 내지 100 ℃이고, 반응 시간은 15 분 내지 1일이다.

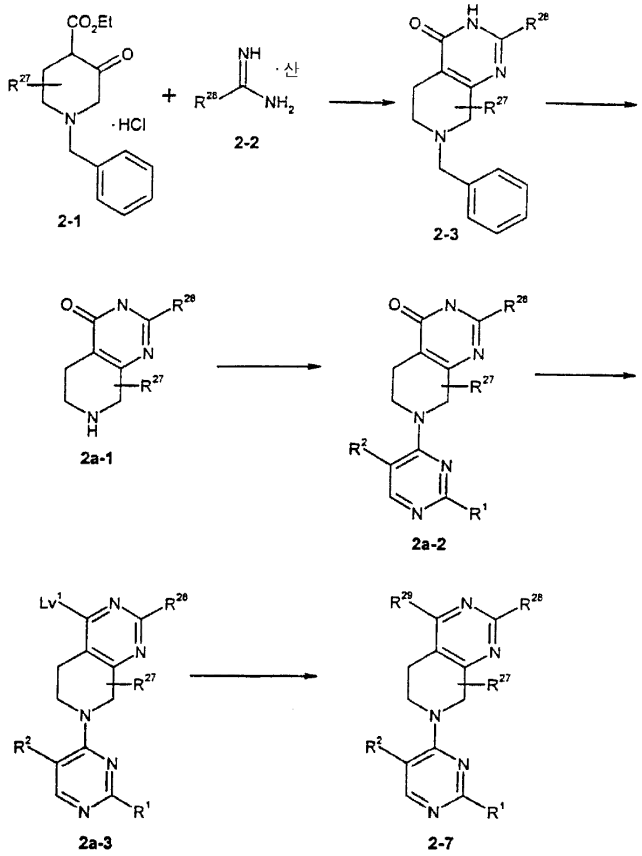
식 2-5의 화합물(여기서, R^{29}는 상기 정의된 바와 같다)은 환원 반응 또는 친핵제와의 Lv^1의 치환반응에 의해 식 2-4의 화합물로부터 제조된다. 상기 반응은 반응 불활성 용매중에서 환원제, 바람직하게는 암모늄 포르메이트 또는 수소 기체를 사용하여 수행된다. 상기 환원반응은 주위 압력에서 또는 50 psi 이하의 수소 압력하에서 팔라듐 촉매의 존재하에서 수행된다. 바람직한 용매로는 (C_1-C_4)알콜(예:메탄올 및 에탄올) 및 에테르성 용매(예: 디에틸 에테르, 디옥산 및 테트라하이드로푸란)가 포함된다. 친핵성 치환반응은 친핵제를 직접 첨가하거나 친핵제를 별도로 또는 동일반응계에서 친핵성 전구체로부터 예비형성시킴으로써 수행될 수 있다. 바람직한 친핵제로는 오르가노알루미늄, 오르가노보론, 오르가노코퍼, 오르가노틴, 오르가노징크 또는 그리그나드 시약; R^{29}-H; 또는 R^{29}가 하이드록실 또는 티올 그룹을 함유하는 R^{29}의 음이온이 포함된다. 당해 분야의 숙련자에게는 전이 금속 촉매가 특정 치환 반응에서 효과적으로 반응을 일으키는데 필요하다는 것을 인식하고 있다. 필요한 경우, 이러한 전이 금속 촉매는 팔라듐(0), 팔라듐(II), 니켈(0), 및 니켈(II) 착체를 포함할 수 있다. 팔라듐(II) 비스(비페닐포스피노부탄)디클로라이드는 이러한 촉매중 바람직한 것이다. 또한, 수성 또는 비수성 염기는 치환 반응에서 요구될 수 있다. 이러한 바람직한 염기로는 탄산나트륨, 수소화나트륨, 트리에틸아민 및 소듐 3급-부톡사이드가 포함된다. 반응은 반응 불활성 용매, 예컨대 할로카본, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 에테르 또는 극성 비양성자성 용매 또는 그의 혼합물중에서 주위 압력에서 수행된다. 특정의 경우, (C_1-C_4)알콜은 용매 또는 공동용매로서 사용된다. 반응 온도는 -20 ℃로부터 사용된 용매의 환류 온도까지의 온도이다. 반응 시간은 1 시간 내지 3 일이다.

식 2-6의 화합물은 식 2-3 또는 2-5의 화합물로부터 벤질 보호기를 제거함으로써 제조된다. 이런 변형은 표준 또는 이동 수소첨가분해 조건하에서 자유 염기 또는 바람직하게는 미리 형성된 하이드로클로라이드 또는 유사 염을 사용하여 달성된다. 수소첨가분해 반응에 사용될 수 있는 촉매로는 탄소상의 팔라듐, 탄소상의 팔라듐 하이드록사이드 및 팔라듐(IV) 옥사이드가 포함되되 이에 한정되지 않는다. 반응은 반응 불활성 용매, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올, 및 실온으로부터 사용된 용매의 환류 온도까지의 반응 온도에서 수행된다. 수소 원료는 수소 기체, 암모늄 포르메이트, 트리알킬암모늄 포르메이트 또는 사이클로헥산이다. 반응 시간은 15 분 내지 3 일이다. 일반적으로, 반응은 주위 압력에서 수행되지만, 50 psi 이하의 압력에서도 사용될 수 있다. 다르게는, 적절하다면, 벤질 보호기는 클로로포르메이트-유도된 아실러티브(acylative) 탈알킬화 반응을 통한 2개의 단계에서 제거된다. 이 반응에는, 클로로포르메이트 유도체와 반응하여 카바메이트를 형성한 후, 상기 카바메이트의 분해가 뒷따르는 반응이 포함된다. 이 반응은 1-클로로에틸 클로로포르메이트 및 소듐 요오다이드 촉매를 사용하여 수행되는 것이 바람직하지만, 당해 분야의 숙련자라면, 촉매가 특정의 경우에 필요하지 않을 수 있음을 인식할 것이다. 반응은 반응 불활성 용매, 예컨대 할로카본, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 케톤, 에테르 또는 극성 비양성자성 용매중에서 주위 온도에서 수행된다. 반응 온도는 -78 ℃로부터 사용된 용매의 환류 온도까지이고, 반응 시간은 15 분 내지 1 일이다. 1-클로로에틸 클로로포르메이트와의 반응에 의해 형성된 카바메이트의 분해는, 주위 압력에서 메탄올 또는 에탄올에 노출시킴에 따라 달성되고, 이로써 하이드로클로라이드 염으로서의 식 2-6의 화합물을 수득한다. 반응은, 실온으로부터 사용된 용매의환류 온도까지의 온도, 및 15 분 내지 1 일의 반응 시간으로 진행된다. 다른 카바메이트의 탈보호 조건은 그리네 및 우츠의 문헌 "Protective Groups in Organic Synthesis, 2 nd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991, pp 315-348" 에서 알 수 있다.

식 2-7의 화합물은, 아민(2-6)이 R^{29}-NH에 해당하는 반응식 1에 기술된 바와 같은 아민(2-6)의 치환반응으로부터 제조된다.

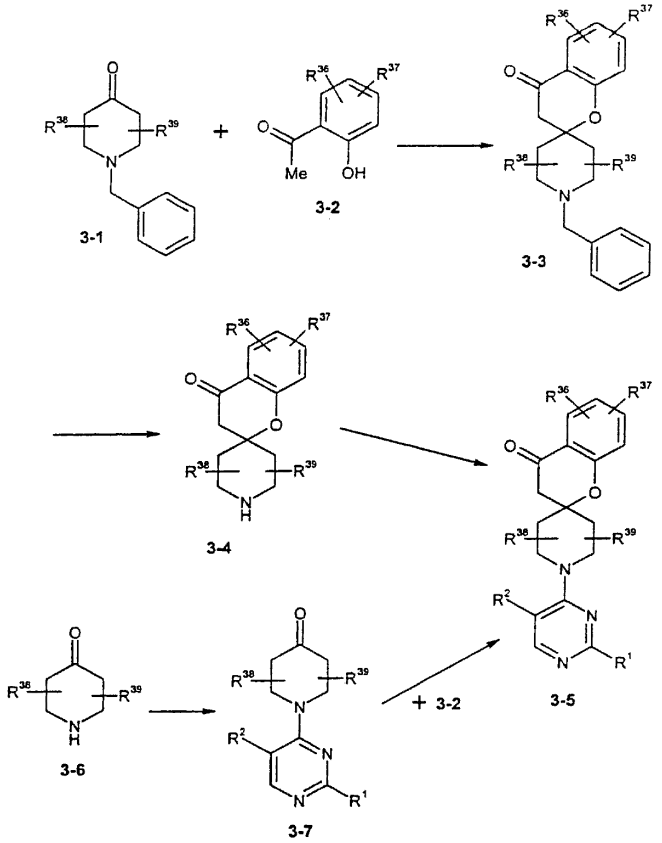
다르게는, 식 2-7의 화합물(여기서, R^{29} 는 상기 정의된 바와 같다)은 하기 반응식 2a에 개략적으로 설명된 순서에 따라 식 2-3의 화합물로부터 제조되되, 여기서 R^{29} 는 OH이고, 조건은 반응식 2에 기술된 바와 같다.

반응식 2a



상기 반응식 2 및 2a에 사용된 식 2-2의 화합물은 시판중이거나, 또는 마치(March, J.)의 문헌 "Advanced Organic Chemistry, 3 rd ed.; John Wiley and Sons.: New York, 1985, 374" 에 기술된 바와 같이 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 방법에 따라 제조된다.

반응식 3



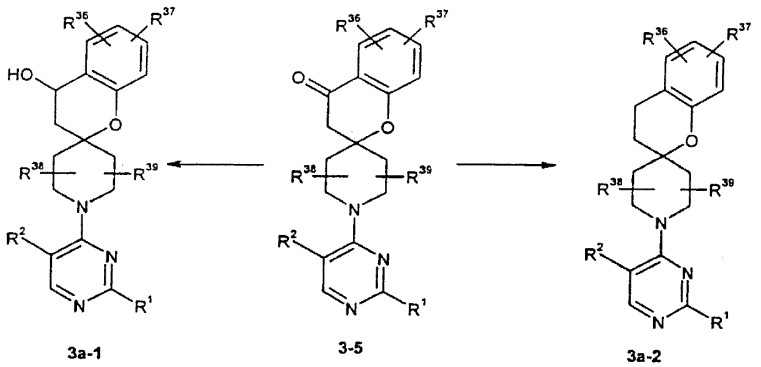
식 3-5의 화합물은 상기 반응식 3에 기술된 바와같이 제조되고, 더욱 구체적으로는 하기에 기술되는 바와 같다.

식 3-3의 화합물은 식 3-1의 화합물을 식 3-2의 화합물로 축합시킴으로써 제조된다. R 38 및 R39 가 각각 H인 경우, 식 3-1의 화합물은 1-벤질-4-피페리돈이며, 이는 알드리치로부터 시판중이다. 식 3-2의 화합물은 시판중이거나, 또는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 방법, 구체적으로 마치의 문헌 "Advanced Organic Chemistry, 3 rd ed.; John Wiley and Sons.: New York, 1985, pp 499-500" 에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 반응은 2급 아민의 존재하에서 주위 압력에서 수행된다. 일반적으로, 과량의 2급 아민, 바람직하게는 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린 또는 디에틸아민이 사용된다. 특히 바람직한 2급 아민은 피롤리딘이다. 반응은 반응 불활성 용매, 바람직하게는 (C_1-C_4)알콜, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 극성 비양성자성 용매, 할로카본 또는 에테르중에서 수행된다. 특히 바람직한 용매는 에탄올이다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이고, 반응 온도는 주위 온도로부터 사용된 용매의 환류 온도까지이다.

식 3-4의 화합물은 식 3-3의 화합물로부터 벤질 보호기를 제거함으로써 제조된다. 이런 변형은 상기 식 2-6의 화합물의 제조를 위해 기술된 절차와 유사한 방식으로 수행된다.

식 3-5의 화합물은 반응식 1에 기술된 바와 같되 아민(3-4)은 R 3 -NH에 해당하는 아민(3-4)의 치환 반응으로부터 제조된다.

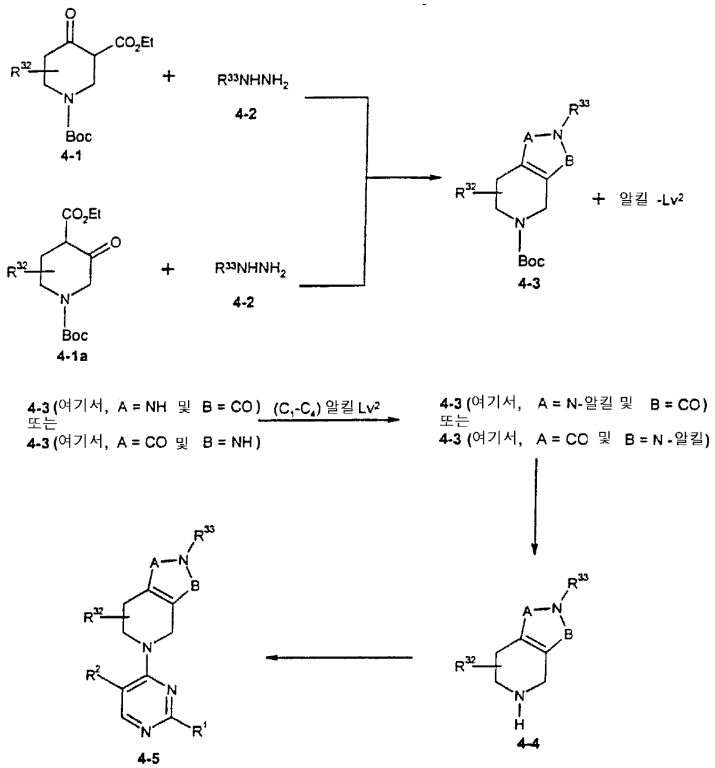
반응식 3a



식 3a-1 및 3a-2의 화합물은 반응식 3a에 도시된 바와 같이 식 3-5의 화합물로부터 제조된다. 따라서, 식 3a-1의 화합물을 제조하기 위해, 식 3-5의 화합물은 통상의 환원제, 예컨대 소듐 보로하이드라이드, 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 사용하여 환원된다. 케톤을 알콜로 환원시킬 수 있는 다른 환원제는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다(예컨대, 라로크(Larock, R.D.) 문헌 "Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, pp 527-547"). 유사하게, 식 3a-2의 화합물은 케톤을 메틸렌 그룹으로 완전히 환원시킬 수 있는 환원제를 사용하여 환원시킴으로써 식 3-5의 화합물로부터 제조된다. 이러한 바람직한 환원제는 알루미늄 트리클로라이드/보란-3급-부틸아민 착체이다. 이러한 다른 환원제는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다(예컨대, 문헌 "J. Org. Chem. 1989, 54, 4350" ; 라로크의 문헌 "Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, pp 35-37"). 당해 분야의 숙련자라면 식 3-5의 화합물의 식 3a-1 또는 3a-2의 화합물로의 변형이 반응식 3에서 특정 시스템의 역학에 따라 상이한 지점에서 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

다르게는, 식 3-5의 화합물(여기서, R^{38} 및 R^{39} 는 수소이다)은 반응식 1에 기술된 절차와 유사하되 아민(3-6)이 R^3-NH에 해당하여 식 3-7의 화합물을 수득하는 방식으로 4-피페리돈 모노하이드레이트 모노클로라이드로부터 제조될 수 있다. 식 3-7의 화합물은 식 3-3의 화합물의 합성을 위해 기술된 절차와 유사한 방식으로 식 3-2의 화합물과 반응하여 식 3-5의 화합물을 수득할 수 있다.

반응식 4



식 4-5의 화합물은 상기 반응식 4에 따라 제조되고, 더욱 구체적으로는 하기에 기술되는 바와 같다.

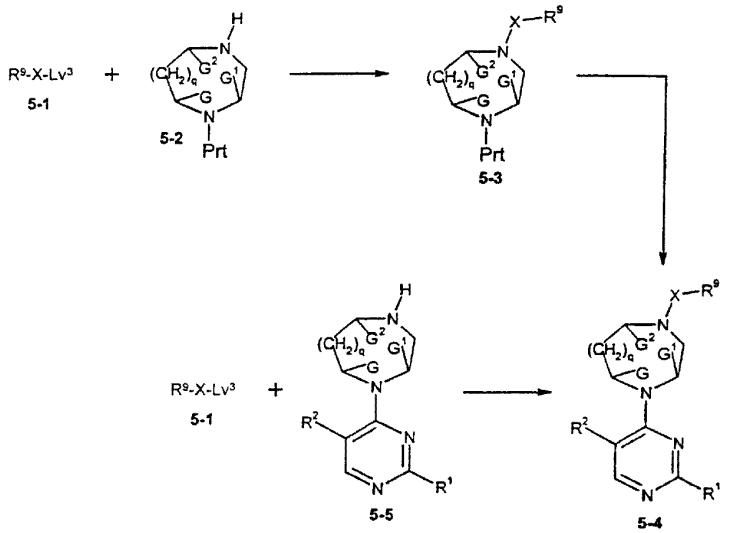
식 4-3의 화합물은 식 4-2의 화합물을 식 4-1 또는 4-1a의 화합물과 반응시킴으로써 제조된다. 식 4-1 및 4-1a의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 방법에 따라 제조된다. R^{32}가 H인 경우, 4-옥소-피페리딘-1,3-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 3-에틸 에스테르는 식 4-2의 화합물을 사용하여 축합시켜 식 4-3의 화합물을 수득한다. 상기 식 4-2의 화합물은 시중의 판매업자로부터 쉽게 구입가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 표준 조건하에서 합성된다. 식 4-1의 화합물(여기서, A는 CO이고, B는 NH이다)로부터 또는 식 4-1a의 화합물(여기서, A는 NH이고, B는 CO이다)로부터 식 4-3의 화합물을 제조하는데 바람직한 조건은 마치의 문헌 "Advanced Organic Chemistry, 3 rd ed.; John Wiley and Sons.: New York, 1985, pp 1163" 에서 알 수 있다. 상기 반응은 반응 불활성 용매중에서 주위 압력에서 수행된다. 이러한 바람직한 용매로는 수성 매질, (C_1-C_4)알콜, 빙초산, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 극성 비양성자성 용매, 할로카본 또는 에테르, 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이고, 반응 온도는 주위 온도로부터 사용된 용매의 환류 온도까지이다. 수성 또는 비수성 염기를 사용하는 선택적 제 2 단계는 당해 분야의 숙련자에게 인식되어 있는 특정 경우에 사용될 수 있다. 이 제 2 단계는 반응 불활성 용매중에서 주위 압력에서 수행된다. 이러한 바람직한 용매로는 수성 매질, (C_1-C_4)알콜, 빙초산, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 극성 비양성자성 용매, 할로카본 또는 에테르, 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이고, 반응 온도는 주위 온도로부터 사용된 용매의 환류 온도까지이다.

식 4-3의 화합물(여기서, B는 CO이고 A는 N-알킬이거나, 또는 B는 N-알킬이고 A는 CO이다)은 식 4-3의 화합물(여기서, B는 CO이고 A는 NH이거나, 또는 B는 NH이고 A는 CO이다) 각각의 알킬화에 의해 제조된다. 식 4-3의 화합물의 음이온은 적절한 염기와의 반응에 의해 형성된다. 이러한 바람직한 염기로는 숙련자에 의해 결정하여 조건이 충족된다면 다른 염기도 사용될 수 있지만 수소화나트륨 및 소듐 헥사메틸디실라자이드가 포함된다. 반응은 반응 불활성 용매, 바람직하게는 에테르, 예컨대 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 디옥산 또는 디글림 또는 극성 비양성자성 용매, 예컨대 디메틸포름아미드중에서 수행된다. 반응은 주위 온도 및 -100 ℃ 내지 주위 온도에서 진행시킨다. 반응 시간은 10 분 내지 2 시간이다. (C_1-C_4)알킬 할라이드 또는 (C_1-C_4)알킬설포네이트, 예컨대 메실레이트, 토실레이트 또는 노실레이트를 주위 온도 및 -20 내지 50 ℃에서 음이온(4-3)에 첨가한다. 반응 시간은 10 분 내지 1 일이다.

식 4-4의 화합물은 반응 불활성 용매중에서 또는 용매의 부재하에서 표준 조건, 예컨대 염산 또는 트리플루오로아세트산하에서 Boc 카바메이트의 산-촉진된 탈보호화를 통해 식 4-3의 화합물(여기서, A는 N-알킬이고 B는 CO이거나, 또는 A는 CO이고 B는 N-알킬이다)로부터 제조된다. 이러한 조건은 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다. 조건의 예는 그리네 및 우츠의 문헌 "Protective Groups in Organic Synthesis, 2 nd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991, pp 327-330" 에 기술되어 있다.

식 4-5의 화합물은 반응식 1에 기술된 바와 같되 아민(4-4)이 R^3-H에 해당하는 아민(4-4)의 치환 반응에 의해 제조된다.

반응식 5



식 5-4의 화합물(여기서, X는 공유결합이고, G, G^1, G^2, q, R^1, R^2, R^6, R^7 및 R^8은 상기 정의된 바와 같다)은 상기 반응식 5에 따라 제조되고, 더욱 구체적으로는 하기에 기술되는 바와 같다.

식 5-3의 화합물은 식 5-1의 화합물을 식 5-2의 화합물(여기서, Prt는 벤질 및 CO_2R^{90}으로부터 선택된 선택적 아민 보호기이되, R^{90}은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알릴, 트리클로로에틸, 및 2개 이하의 (C_1-C_4)알콕시에 의해 치환된 벤질로부터 선택된다)과 반응시킴으로써 제조된다. 식 5-1의 화합물(여기서, R^9는 Ar^1이고, Lv^3은 할로, (C_1-C_4)알킬설파이드, (C_1-C_4)알킬설폰, 트리플루오로메탄설포네이트, (C_1-C_6)알킬설포네이트 또는 페닐설포네이트이되, 상기 페닐은 3개 이하의 할로, 니트로 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된다)은 시판중이거나, 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 방법에 따라 쉽게 제조된다. 예를 들면, 식 5-1의 화합물(여기서, Lv^3은 클로로이다)을 제조하기 위해, 식 Ar^1-OH의 화합물 또는 그의 Ar^1-(=O) 호변이성체는 염소화제, 예컨대 포스포러스 옥시클로라이드 및/또는 포스포러스 펜타클로라이드와 반응시킨다. 이 염소화 반응은 주위 온도 내지 180 ℃에서 용매의 부재하에서 또는 반응 불활성 용매, 바람직하게는 할로카본 용매중에서 주위 압력에서 수행된다. 클로로 화합물을 필수 미네랄 산을 사용하여 처리하면, 식 5-1의 화합물(여기서, Lv^3은 브로모 또는 요오도이다)이 수득된다. 식 5-1의 화합물(여기서, Lv^3은 트리플루오로메탄설포네이트, (C_1-C_6)알킬설포네이트 또는 페닐설포네이트이다)은 염기, 바람직하게는 유기 아민(예; 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민, 디메틸아미노피리딘 또는 피리딘)의 존재하에서 설폰산 클로라이드 또는 무수물과 반응시킴으로써 식 Ar^1-OH의 화합물 또는 그의 Ar^1-(=O) 호변이성체로부터 제조된다. 특정의 경우, 당해 분야의 숙련자라면 촉매가 반응시키는데 필수적이다는 것을 인식하고 있다. 이들의 경우, 바람직한 촉매는 4-디메틸아미노피리딘이다. 이 반응은 반응 불활성 용매, 예컨대 피리딘, 할로카본, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 에테르 또는 이들의 혼합물중에서 주위 압력에서 수행된다. 반응 온도는 -20 내지 100 ℃이고, 반응 시간은 15 분 내지 1 일이다. 식 5-1의 화합물(여기서, Lv^3은 티오메틸이다)은 식 Ar^1-OH의 화합물 또는 그의 Ar^1-(=O) 호변이성체를 무기 염기, 바람직하게는 탄산칼륨의 존재하에서 메틸 요오다이드 또는 디메틸설페이트와 반응시킴으로써 제조된다. 이들 반응은 반응 불활성 용매, 바람직하게는 에테르 또는 극성 비양성자성 용매중에서 주위 압력하에서 수행된다. 0 내지 100 ℃에서 특히 바람직한 극성 비양성자성 용매는 디메틸포름아미드이다. 식 5-1의 화합물(여기서, Lv^3은 메틸설폰이다)은 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 절차에 따라, 구체적으로는 마치의 문헌 "Advanced Organic Chemistry, 3rd ed.; John Wiley and Sons.: New York, 1985, pp 1089-1090" 에 기술된 바와 같이 식 5-1의 화합물(여기서, Lv^3은 티오메틸이다)을 산화시킴으로써 그로부터 제조된다.

시판중이거나 문헌의 절차와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있는 식 5-1의 화합물의 대표적인 세트로는, 4-클로로피리딘(미국 위스콘신주 53201 밀와우키 피오박스 355 소재의 알드리치), 3-클로로-6-메틸-피리다진(미국 사우쓰 캐롤라이나주 29464 마운트 플레즌트 수트 디 롱 포인트 로드 443 소재의 메이브리지 라이언 사이언티픽(Maybridge, c/o Ryan Scientific)), 2-클로로-피라진(알드리치), 2,6-디클로로-피라진(알드리치), 3-클로로-2,5-디메틸피라진(알드리치), 2,4-디클로로-피리미딘(알드리치), 4,6-디클로로-피리미딘(알드리치), 4-클로로-2-메틸-피리미딘(문헌 "Chem. Ber.1904, 37, 3641"), 4-클로로-6-메틸-피리미딘(문헌 "Chem. Ber.1899, 32, 2931"), 4-클로로-2,6-디메틸-피리미딘(문헌 "J. Am Chem. Soc.1946, 68, 1299"), 4-클로로-2,6-비스(트리플루오로메틸)-피리미딘(문헌 "J. Org. Chem.1961, 26, 4504"), 4-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘(알드리치), 4-클로로-2-메톡시메틸-피리미딘(미국 특허 제 5 215 990 호), 1-클로로-이소퀴놀린(문헌 "J. Am Chem. Soc.1946, 68, 1299"), 2-클로로-퀴놀린(알드리치), 4-클로로-퀴나졸린(문헌 "J. Am Chem. Soc.1909, 31, 509"), 2-클로로-퀴녹살린(미국 특허 제 2 537 870 호), 2-클로로-3-메틸-퀴녹살린(알드리치), 2,6,7-트리클로로-퓌녹살린(문헌 "J. Chem. Soc., Chem. Commun.1956, 4731"), 4-클로로-프테리딘(문헌 "J. Chem. Soc., Chem. Commun.1954, 3832"), 7-클로로-프테리딘(문헌 "J. Chem. Soc., Chem. Commun.1954, 3832") 및 6-클로로-9H-퓨린(알드리치)이 포함된다. 식 5-1의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 방법을 사용하여 제조되거나 선행의 참고문헌에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

식 5-3의 화합물은 식 5-1의 화합물을 식 5-2의 아민과 치환 반응시켜 제조한다. 반응은 비-수성 염기, 바람직하게는 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민 또는 N,N'-디이소프로필에틸아민과 같은 유기 아민; 탄산칼륨 또는 탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 또는 중탄산나트륨과 같은 무기 염기; 또는 칼륨 t-부톡사이드와 같은 알칼리금속 알콕사이드의 존재하에 수행한다. 다른 방법으로는, 첨가된 염기 대신에 과량의 반응성 아민(5-2)이 사용될 수 있다. 이탈기 Lv^3 이 비활성화된 경우, 또는 본 기술분야의 숙련자들이 인지하고 있는 특정한 경우에는, 반응을 실시하기 위해서는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(BINAP)과 같은 포스핀계 리간드와 함께 팔라듐(0), 팔라듐(II), 니켈(0) 또는 니켈(II)와 같은 전이금속 촉매를 사용하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 반응에 관한 보다 구제적인 내용은 문헌 "J. Org. Chem.1997, 62, 1264;J. Org. Chem.1997, 62, 1568;SynLett1997, 329" 에서 입수할 수 있다. 이러한 반응은 용매의 부재하에 또는 반응 불활성 용매중에서 수행할 수 있다. 바람직한 반응 불활성 용매로는 수성 매질, (C_1-C_4)알콜, (C_2-C_6)글리콜, 할로카본, 지방족 또는 방향족 탄화수소, 에테르, 극성 비양성자성 용매, 케톤 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 반응 시간은 15 분 내지 3 일이며, 반응 온도는 0 ℃ 내지 180 ℃ 또는 사용된 용매의 환류 온도이다. 반응은 바람직하게는 주위 압력에서 수행한다.

본 기술분야의 숙련자들이 알고 있는 특정한 경우, 화합물(5-3)의 Ar^1 내에 존재하는 작용기를 변형시켜 식 5-4의 화합물을 생성시키는 것이 필요할 수 있다. 이는 특히는, 예를 들면, 화합물(5-3)내의 R^9 가 방향족 또는 헤테로방향족 할라이드, (C_1-C_4)알킬설포네이트 또는 트리플레이트를 함유하는 그러한 경우를 포함한다. 친핵제를 사용하여 할라이드, (C_1-C_4)알킬설포네이트 또는 트리플레이트를 환원 반응시키거나 또는 치환 반응시켜 Ar^1 이 할라이드, (C_1-C_4)알킬설포네이트 및 트리플레이트중에서 선택된 2개 이하의 치환기를 함유하는 상기 식 5-3의 화합물을 상기 할라이드, (C_1-C_4)알킬설포네이트 또는 트리플레이트가 다른 작용기로 변형된 일반식 Ar^1 의 화합물로 전환시킬 수 있다. 환원 반응은 반응 불활성 용매중에서 환원제, 바람직하게는 암모늄 포르메이트 또는 수소 가스를 사용하여 수행한다. 환원 반응은 주위 압력 또는 50 psi 이하의 수소 압력에서 팔라듐 촉매의 존재하에 수행한다. 바람직한 용매로는 메탄올 및 에탄올과 같은 (C_1-C_4)알콜, 및 디에틸 에테르, 디옥산 및 테트라하이드로푸란과 같은 에테르 용매가 있다. 친핵 치환 반응은 친핵제를 직접 첨가하거나 또는 친핵 전구물질로부터 친핵제를 별도로 또는 동일반응계에서 예비-형성시킴으로써 수행할 수 있다. 바람직한 친핵제로는 유기알루미늄, 유기붕소, 유기구리, 유기주석, 유기아연 또는 그리나드 시약; R^{11}-옥사이드 또는 R^{11}-티옥사이드; 또는 아닐리노가 R^{11} 의 범주내에 속하는 경우에는 아닐리노를 들 수 있다. 본 기술분야의 숙련자들은 특정의 치환 반응에 있어서 반응을 수행하는데 전이금속 촉매가 필요하다는 것을 알고 있을 것이다. 필요한 경우, 이러한 전이금속 촉매는 팔라듐(0), 팔라듐(II), 니켈(0) 또는 니켈(II) 착체를 포함할 수 있다. 이러한 촉매로서 바람직한 것은 팔라듐(II) 비스(디페닐포스피노부탄) 디클로라이드이다. 부수적으로, 치환 반응에는 수성 또는 비수성 염기가 요구될 수 있다. 이러한 바람직한 염기로는 탄산나트륨, 수소화나트륨, 트리에틸아민 및 나트륨 t-부톡사이드를 들 수 있다. 반응은 할로카본, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 에테르 또는 극성 비양성자성 용매 또는 이들의 혼합물과 같은 반응 불활성 용매중 주위 압력에서 수행한다. 특정한 경우에는, (C_1-C_4)알콜이 용매 또는 공용매로서 사용된다. 반응 온도는 -20 ℃ 내지 사용된 용매의 환류 온도이다. 반응 시간은 1 시간 내지 3 일이다.

식 5-3의 화합물에 존재할 수 있는 임의의 보호기는 상기 설명된 방법에 따라, 또는 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는 방법, 특히는 문헌 " Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.Protecive Groups in Organic Synthesis,2nd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991" 에 설명되어 있는 방법에 따라 제거한다.

식 5-4의 화합물은 반응식 1에 기술되어 있는 바와 같이 아민(5-3)(아민(5-3)은 R^3-NH와 등가이다)을 치환 반응시켜 제조한다. 시판되고 있거나 문헌에 공지된 절차에 의해 제조할 수 있는 식 5-3의 아민중에서 대표적인 예로는 1-페닐-피페라진(Aldrich), 1-피리딘-2-일-피페라진(Aldrich), 3-피페라진-1-일-벤조[d]이속사졸(J. Med. Chem.,1986,29, 359), 3-피페라진-1-일-벤조[d]이소티아졸(J. Med. Chem.,1986,29, 359), 2-피페라진-1-일-퀴녹살린(J. Med. Chem.,1981,24, 93), 1-나프탈렌-2-일-피페라진(cf.Tetrahedron Lett.1994, 35, 7331) 및 1-(3,5-디메틸페닐)-피페라진(cf.Tetrahedron Lett.1994, 35, 7331)을 들 수 있다. 다른 식 5-3의 화합물은 본 기술분야의 숙련자에게 알려져 있는 방법을 이용하거나 상기 참조문헌에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조한다.

다른 방법으로는, 식 5-4의 화합물은 화합물(5-3)의 제조와 관련하여 상기 설명한 조건을 이용하여 식 5-1의 화합물을 식 5-5의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 식 5-5의 화합물은 식 1-3의 화합물을 제조하는데 사용된 방법과 유사한 방법으로 제조한다.

X가 옥시카보닐, 비닐렌일카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알케닐카보닐, 비닐렌일설포닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬렌일카보닐인 식 5-4의 화합물(여기서, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_3-C_4)알케닐카보닐, 비닐렌일설포닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬렌일카보닐은 각각 임의로 및 독립적으로 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 치환되고; X의 정의에서 상기 비닐렌일설포닐 및 상기 비닐렌일카보닐은 각각 임의로 및 독립적으로 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 치환된다)도 또한 반응식 5에 따라, 특히 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

X가 바로 앞의 단락에서 정의된 바와 같은 식 5-4의 화합물은 식 5-5의 화합물을 R^9가 상기에서 기술된 바와 같고, X가 바로 위에서 정의된 바와 같으며, Lv^3가 클로로인 식 5-1의 화합물과 반응시켜 제조한다. 반응은 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민 및 피리딘, 및 이들의 유도체와 같은 유기 아민을 포함하는 비-수성 염기의 존재하에 무수 조건하에서 수행한다. 이러한 반응은 일반적으로 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 바람직한 용매로는 할로카본, 지방족 또는 방향족 탄화수소, 에테르, 에틸 아세테이트, 피리딘 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 반응 시간은 15 분 내지 24 시간이며, 반응 온도는 0 ℃ 내지 80 ℃ 또는 사용된 용매의 환류 온도이다. 반응은 바람직하게는 0 ℃ 내지 주위 온도 및 주위 압력에서 수행한다. 임의의 보호기는 반응식 1에 기술된 바와 같이 제거한다.

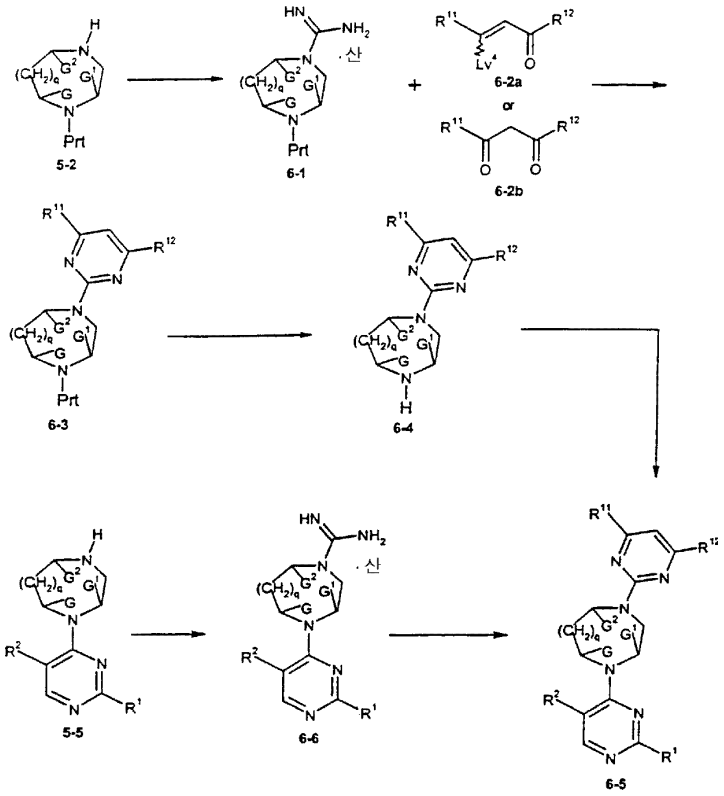
X가 비닐렌일카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_2-C_4)알케닐카보닐, 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬렌일카보닐인 식 5-4의 화합물(여기서, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_1-C_4)알킬렌일카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_2-C_4)알케닐카보닐은 각각 임의로 및 독립적으로 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 치환되고; X의 정의에서 상기 비닐렌일카보닐은 각각 임의로 및 독립적으로 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 치환된다)도 또한 상기 반응식 5에 따라, 특히 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

식 5-4의 화합물은 식 5-5의 화합물을 일반식 R^9-X-Lv^3 (여기서, R^9는 상기에서 기술된 바와 같고, X가 바로 위에서 정의된 바와 같으며, Lv^3는 OH이다)의 화합물과 반응시켜 제조한다. 반응은 문헌 "J. Amer. Chem. Soc.1996, 118, 4952" 에 기술되어 있는 바와 같이 커플링제, 바람직하게는 디사이클로헥실카보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드의 존재하에 수행한다. 이러한 반응은 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 바람직한 용매로는 할로카본, 지방족 또는 방향족 탄화수소 및 에테르를 들 수 있다. 특히 바람직한 용매는 디클로로메탄 및 클로로포름이다. 사용될 수 있는 다른 커플링제가 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있으며, 실례로는 다양한 포스핀 시약, 에틸 클로로포르메이트 및 N-하이드록시숙신이미드를 들 수 있지만 이들로 국한되는 것은 아니다. 이러한 시약 및 절차가 문헌 [" Compendium of Organic Synthetic Methods" (Ed., I. T. Harrison, John Wiley & Sons)]에 기술되어 있다. 다른 참고문헌은 문헌 "J. Org. Chem.,1971, 36, 1305" ; "Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 3034" ; "Bull. Chem. Soc. Japan,1971, 44, 1373" ; "Tetrahedron Lett.,1973, 28, 1595" ; "Tetrahedron Lett.,1971, 26, 2967" 및 "J. Med. Chem.,1968, 11, 534" 이다. 임의의 보호기는 반응식 1에 기술된 바와 같이 제거한다.

X가 공유결합이고, R^9가 (C_3-C_7)사이클로알킬 또는 Ar^1-(C_1-C_3)알킬렌일인 식 5-4의 화합물도 또한 상기 반응식 5에 따라, 특히 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

X가 공유결합이고, R^9가 (C_3-C_7)사이클로알킬 또는 Ar^1-(C_1-C_3)알킬렌일인 식 5-4의 화합물은 X가 공유결합이고, R^9가 (C_3-C_7)사이클로알킬 또는 Ar^1-(C_1-C_3)알킬렌일이며, Lv^3이 할로, 메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트 또는 트리플루오로메탄설포네이트인 식 5-1의 화합물을 반응시켜 제조한다. 이러한 반응은 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민 및 피리딘, 및 이들의 유도체와 같은 유기 아민을 포함하는 비-수성 염기의 존재하에 무수 조건하에서 수행한다. 이러한 반응은 일반적으로 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 바람직한 용매로는 할로카본, 지방족 또는 방향족 탄화수소, 에테르, 에틸 아세테이트, 피리딘 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 반응 시간은 15 분 내지 24 시간이며, 반응 온도는 -20 ℃ 내지 80 ℃ 또는 사용된 용매의 환류 온도이다. 반응은 바람직하게는 사용된 용매의 주위 온도 및 주위 압력에서 수행한다. 임의의 보호기는 반응식 1에 기술된 바와 같이 제거한다.

반응식 6



G, G^1, R^2, q, R^1, R^2, R^6, R^{97} 및 R^{98} 이 상기 정의된 바와 같은 식 6-5의 화합물은 반응식 6에 설명된 바와 같이, 특히 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

식 6-1의 화합물은 Prt가 벤질 및 CO_2R^{90} (여기서, R^{90} 은 2개 이하의 (C_1-C_4)알콕시로 치환된 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알릴, 트리클로로에틸 및 벤질중에서 선택된다)중에서 선택된 임의의 아민 보호기인 식 5-2의 아민으로부터 제조한다. 식 6-1의 화합물을 제조하는 바람직한 절차는 문헌 "Tetrahedron Lett.,1993, 48, 7767 및J. Org. Chem. 1997, 62, 1540" 에서 알 수 있다.

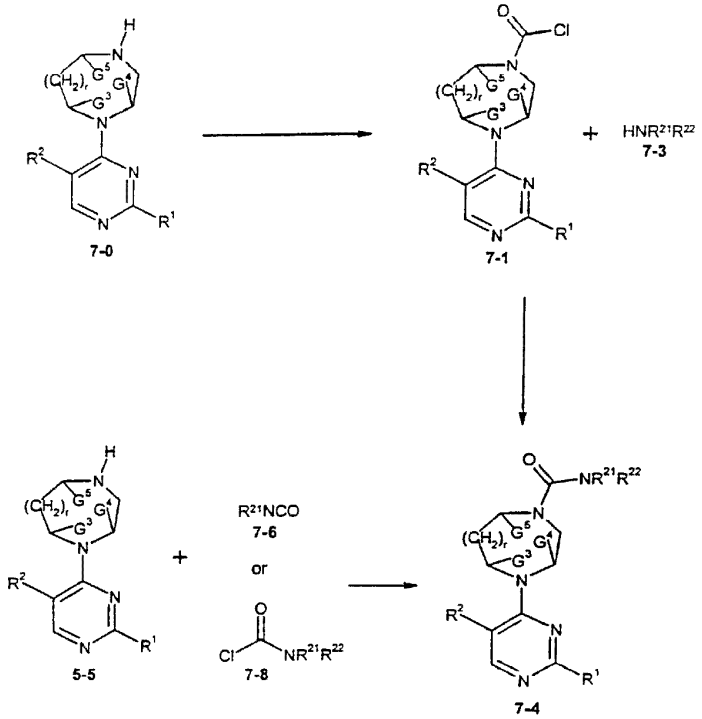
식 6-3의 화합물은 R^{11} 및 R^{12} 가 독립적으로 상기에서 설명된 바와 같이 치환된 식 6-2b의 β-디케톤 또는 β-케토에스테르, 또는 Lv^4가 예를 들면 하이드록시, 클로로 또는 디메틸아미노인 식 6-2a의 화합물을 식 6-1의 구아니딘과 축합시켜 제조한다. 반응은 수성 또는 비수성 염기, 바람직하게는 수산화칼륨 또는 수산화나트륨, 칼륨 또는 나트륨 (C_1-C_4)-알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 또는 중탄산나트륨의 존재하에 수행한다. 이러한 반응은 반응 불활성 용매, 바람직하게는 수성 매질, (C_1-C_4)알콜, (C_2-C_6)디알콜, 방향족 탄화수소, 극성 비양성자성 용매 또는 이들의 혼합물중에서 수행한다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이며, 반응 온도는 실온에서 사용된 용매의 환류 온도까지이다. 이러한 반응은 바람직하게는 주위 압력에서 수행하지만, 250psi 이하의 압력에서 수행할 수도 있다.

상기에서 설명된 바와 같이 식 6-3의 화합물내의 임의의 보호기를 제거하여 식 6-4의 화합물을 수득한다.

식 6-5의 화합물은 반응식 1에 기술되어 있는 바와 같이 아민(6-4)(아민(6-4)은 R^3-NH와 등가이다)을 치환 반응시켜 제조한다.

다른 방법으로, 식 6-5의 화합물은 반응식 6에서 설정된 조건하에서 식 5-5의 화합물로부터 식 6-6의 화합물을 형성시키거나, 또는 식 5-5의 화합물을 식 6-2a 또는 식 6-2b의 화합물과 반응시켜 제조한다. 반응식 1에 기술된 바와 같이 임의의 보호기를 제거한다. 식 5-5의 화합물은 상기에서 설명된 바와 같이 제조한다.

반응식 7



G^3, G^4, G^5, r, R^1, R^2, R^{18}, R^{19} 및 R^{20} 이 상기에서 정의된 바와 같은 식 7-4의 화합물은 반응식 7에 설명되어 있는 바와 같이, 특히 아래에 기술된 바와 같이 제조한다.

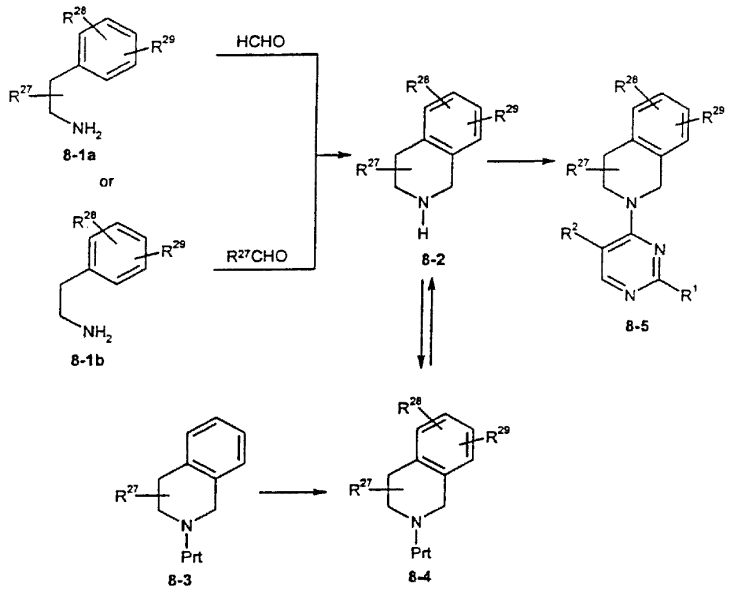
식 7-1의 화합물은 식 7-0의 아민을 포스겐, 또는 트리포스겐과 같은 포스겐 등가물과 반응시켜 제조한다. 클로로 그룹이 이미다졸릴 그룹으로 치환된 식 7-1의 화합물도 또한 이러한 반응에 유용하다. 이러한 화합물은 식 7-0의 아민을 카보닐 디이미다졸과 반응시켜 제조한다. 이러한 반응은 비수성 염기의 존재하에 무수 조건하에서 수행한다. 이러한 염기중에서 바람직한 것은 예를 들면 트리에틸아민 및 다른 3급 아민, 및 피리딘 및 이들의 유도체이다. 이러한 반응은 반응 불활성 용매중 -78 ℃ 내지 80 ℃에서, 또는 사용된 용매의 환류 온도에서 15 분 내지 24 시간 동안 수행한다. 이러한 반응에 바람직한 용매로는 할로카본, 지방족 또는 방향족 탄화수소, 에테르, 에틸 아세테이트, 피리딘 및 이들의 혼합물이 있다. 이러한 반응은 바람직하게는 0 ℃ 내지 주위 온도 및 주위 압력에서 수행한다.

식 7-4의 화합물은 식 7-1의 카바모일 클로라이드를 R^{21} 및 R^{22} 가 상기 정의된 바와 같은 식 7-3의 아민과 반응시켜 제조한다. 이러한 반응은 용매의 부재하에 또는 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 이러한 용매중 바람직한 것은 수성 매질, (C_1-C_4)알콜, (C_2-C_6)디알콜, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 할로카본, 에테르, 극성 비양성자성 용매, 케톤, 피리딘 또는 이들의 혼합물이다. 반응 시간은 15 분 내지 3일이며, 반응 온도는 0 ℃ 내지 사용된 용매의 환류 온도 범위이다. 이러한 반응은 바람직하게는 주위 압력에서 수행한다. 본 기술분야의 숙련자들은 반응을 실시하는데 염기 첨가를 필요로 한다는 것을 잘 알 것이다. 이러한 경우, 바람직한 염기의 예로는 수산화칼륨 또는 수산화나트륨, 트리에틸아민 및 다른 3급 아민, 피리딘 및 그의 유도체, 및 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 및 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨과 같은 무기 염기를 들 수 있다. R^1에 함유된 임의의 하이드록실 보호기는 반응식 1에 기술된 방법에 따라 제거한다.

다른 방법으로, 식 7-4의 화합물은 식 7-0의 화합물을 식 7-6의 이소시아네이트 또는 식 7-8의 카바모일 클로라이드와 반응시켜 제조한다. 상기 이소시아네이트는 시판되거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 본 기술분야의 숙련자에게 알려진, 특히 문헌 " March,J. Advanced Organic Chemistry,3 rd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1985, p 1166" 에 기술되어 있는 바와 같은 표준 조건하에 합성한다. 이러한 이소시아네이트를 제조하는 바람직한 방법은 적합한 아실 아지드의 커티우스 전위법(Curtius rearrangement)이다. 상기 카바모일 클로라이드는 반응식 7에서 식 7-1의 화합물을 제조하는 것과 유사한 방법을 이용하여 합성한다. R^1에 함유된 임의의 하이드록실 보호기는 반응식 1에 기술된 방법에 따라 제거한다.

라디칼 R^{3c}를 함유하는 화학식 I의 화합물은 반응식 7에 설명되어 있는 절차에 따라 상응하는 출발물질 및 시약을 사용하여 제조한다.

반응식 8



식 8-5의 화합물은 반응식 8에 설명되어 있는 바와 같이, 특히 아래에 기술된 바와 같이 제조한다.

식 8-2의 화합물은 픽테트-스펜글러(Pictet-Spengler) 조건하에 식 8-1a의 시판되는 펜에틸아민 및 포름알데히드 또는 식 R^{27}-CHO의 알데히드로부터 쉽게 제조된다. 픽테트-스펜글러 반응은 문헌 "Chem. Rev.1995, 95, 1797" 에 나타나 있다. 또한, 문헌 " March,J. Advanced Organic Chemistry,3 rd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1985, 495" 에 개시되어 있는 바와 같은 비쉴러-나피에랄스키 반응(Bischler-Napieralski reaction)에 이어 형성된 이민의 표준 환원 반응을 이용하는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린에 대한 유사한 경로를 이용할 수도 있다.

식 8-4의 화합물은 적절한 친전자성 시약을 사용하여 식 8-3의 화합물을 방향족 친전자성 치환시켜 제조한다. 이러한 유형의 반응에 대한 일반적인 내용을 문헌 " March,J. Advanced Organic Chemistry,3 rd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1985, 447-511" 에서 발견할 수 있다.

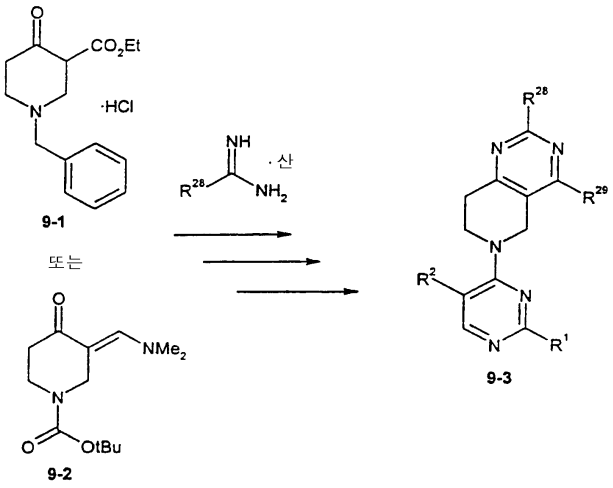
식 8-2의 화합물은 또한 식 8-4의 화합물로부터 보호기를 제거함으로써 제조한다. 이러한 보호기는 바람직하게는 반응 불활성 용매중에서 무기 하이드록사이드 또는 카보네이트를 사용하여 염기성 조건하에 제거할 수 있는 트리플루오로아세트아미드이다. 이러한 용매중 적합한 것은 (C_1-C_4)알콜, 바람직하게는 메탄올이다. 임의로는, 바람직하게는 물, 테트라하이드로푸란 및 디옥산중에서 선택된 하나 이상의 공용매(co-solvent)가 사용될 수 있다. 반응 시간은 15 분 내지 24 시간이며, 반응 온도는 0 ℃ 내지 100 ℃ 또는 사용된 용매 또는 용매 시스템의 환류 온도까지이다. 이러한 반응은 바람직하게는 주위 온도에서 수행한다. 트리플루오로아세트아미드의 탈보호를 위한 다른 조건 및 다른 적합한 보호기에 대한 탈보호 조건은 문헌 " Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.Protective Groups in Organic Synthesis,2 nd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991" 에서 발견할 수 있다.

식 8-4의 화합물은 식 8-2의 화합물에 보호기를 첨가하여 제조한다. 바람직하게, 보호기는 트리플루오로아세트아미드 또는 t-부톡시카보닐(BOC)이다. 보호기는 염기, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재하에 식 8-2의 화합물을 트리플루오로아세틸 클로라이드 또는 디-t-부틸 디카보네이트 또는 그의 등가물과 반응시켜 부착시킨다. 이러한 반응은 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 이러한 용매중 바람직한 것은 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 에테르; 디클로로메탄, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로카본; 및 벤젠, 톨루엔 또는 헥산과 같은 방향족 또는 지방족 탄화수소이다. 반응 시간은 15 분 내지 3 일이며, 반응 온도는 0 ℃ 내지 사용된 용매의 환류 온도이다. 이러한 반응은 바람직하게는 주위 압력에서 수행한다. 아민을 트리플루오로아세트아미드 또는 t-부톡시카보닐 그룹 뿐만 아니라 다른 적합한 보호기로 보호하기 위한 다른 조건은 문헌 " Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.Protective Groups in Organic Synthesis,2 nd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991" 에서 발견할 수 있다.

치환기 R^{28} 및 R^{29} 를 처리하여 달리 치환된 이소퀴놀린을 제공한다. 바람직하게는, R^{28} 또는 R^{29} 가 브로마이드 또는 트리플레이트인 식 8-4의 화합물의 천이금속-촉매화된 교차-커플링(cross-coupling)을 이용하여 R^{28} 또는 R^{29} 가 상기 설명된 바와 같은 식 8-4의 화합물을 제공한다. 이러한 반응은 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는, 특히 문헌 "Tetrahedron,1998, 54, 263 for Stille and Suzuki Reactions, and inAcc. Chem. Res.1998, 31, 805 for Buchwald Amination Reactions" 에 설명되어 있는 바와 같은 방법에 따라 수행한다.

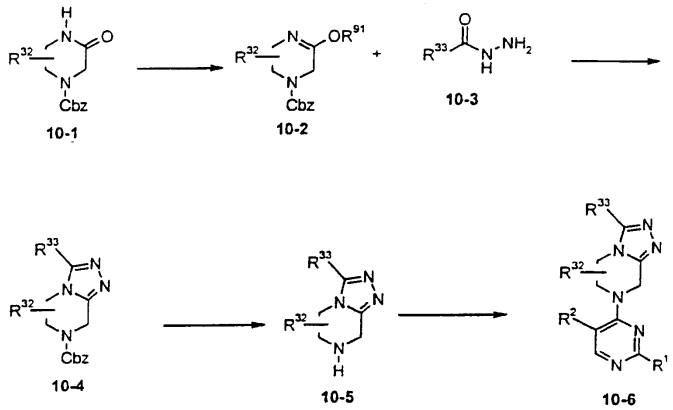
식 8-5의 화합물은 반응식 1에 기술되어 있는 바와 같이 아민(8-2)(여기서, 아민(8-2)은 R^3-NH와 등가이다)을 치환 반응시켜 제조한다.

반응식 9



식 9-3의 화합물은 반응식 2에 설명되어 있는 일반적 절차에 따라 에틸 1-벤질-4-옥소-3-피페리딘 카복실레이트 하이드로클로라이드(9-1)로부터 출발하여 제조한다. R^{29} 가 H인 특정의 경우에는, N-t-부톡시카보닐-3-(디메틸아미노메틸렌)-4-피페리돈(9-2, Chemical Abstracts 121:157661)이 출발물질로서 사용된다.

반응식 10



R^1, R^2, R^{32} 및 R^{33} 이 상기 정의된 바와 같은 식 10-6의 화합물은 반응식 10에 설명되어 있는 바와 같이, 더욱 구체적으로는 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

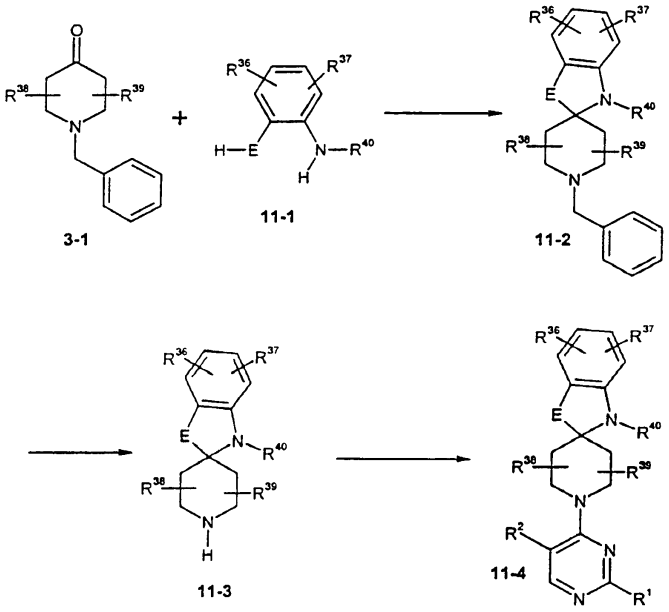
R^{91} 이 (C_1-C_4)알킬인 식 10-2의 화합물은 Cbz가 벤질옥시카보닐인 식 10-1의 화합물을 O-알킬화제와 반응시켜 제조한다. 바람직한 식 10-1의 화합물은 3-옥소-피페라진-1-카복실산 벤질 에스테르이다. 바람직한 O-알킬화제는 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트이다. 반응은 반응 불활성 용매중 주위 압력에서 수행한다. 바람직한 용매는 방향족 또는 지방족 탄화수소, 할로카본 및 에테르이다. 디클로로메탄이 특히 바람직하다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이며, 반응 온도는 -100℃ 내지 주위 온도이다.

식 10-4의 화합물은 식 10-2의 화합물을 식 10-3의 화합물과 축합시켜 제조한다. 상기 식 10-3의 화합물은 시판되거나, 문헌에 공지되거나, 또는 하이드라진 및 카복실산 클로라이드와 같은 활성화된 카복실산의 표준 아미드화에 의해 쉽게 제조된다. 이러한 반응은 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 축합반응은 바람직하게는 주위 압력에서 실시하지만, 경우에 따라서는 250 psi 이하의 더 높은 압력이 사용될 수도 있다. 반응은 바람직하게는 (C_1-C_4)알콜, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 극성 비양성자성 매질, 할로카본 및 에테르, 또는 이들의 혼합물중에서 선택된 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 반응은 주위 온도 내지 180 ℃ 범위의 온도에서 수행한다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이다.

식 10-5의 화합물은 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는, 특히 문헌 " Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.Protective Groups in Organic Synthesis,2nd ed.; John Wiley and Sons Inc.: New York, 1991, pp 335-338" 에 설명되어 있는 표준 조건하에서 Cbz 카바메이트의 루이스산-접촉 분해 또는 가수소분해를 통하여 식 10-4의 화합물로부터 제조한다.

식 10-6의 화합물은 반응식 1에 기술되어 있는 바와 같이 식 10-5의 아민(여기서, 아민(10-5)은 R^3-NH와 등가이다)을 치환 반응시켜 제조한다.

반응식 11



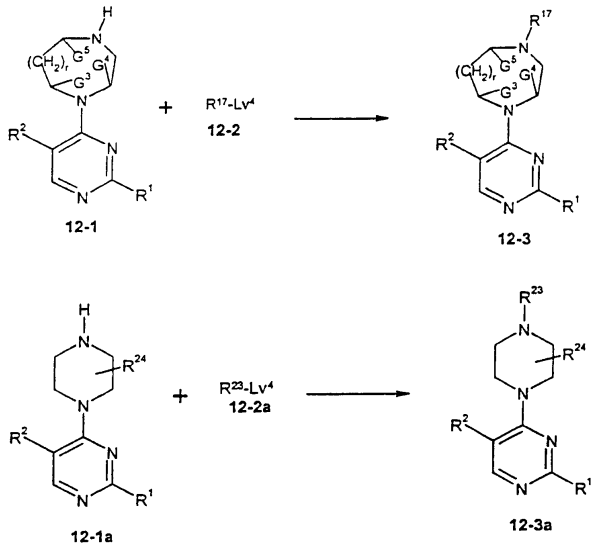
R^1, R^2, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39} 및 R^{40} 이 상기 정의된 바와 같은 식 11-4의 화합물은 반응식 11에 설명되어 있는 바와 같이, 더욱 구체적으로는 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

R^{38} 및 R^{39} 가 수소인 경우, 알드리히(Aldrich)사에서 입수할 수 있는 1-벤질-4-피페리돈(3-1)을 시판되거나 또는 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는 식 11-1의 화합물과 축합시켜 식 11-2의 화합물을 수득한다. R^{38} 및 R^{39} 가 수소가 아닌 경우에는, 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있는 방법에 따라 식 3-1의 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 용매의 부재하에 또는 반응 불활성 용매중 주위 압력에서 수행한다. 바람직한 용매는 예를 들면 (C_1-C_4)알콜, 방향족 또는 지방족 탄화수소, 극성 비양성자성 용매, 할로카본 및 에테르이다. 반응 시간은 2 시간 내지 3 일이며, 반응 온도는 주위 온도 내지 사용된 용매의 환류 온도이다. 보다 구체적인 조건은 문헌 "Indian J. Chem.1976, 14B, 984 andJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 11984, 2465" 에서 발견할 수 있다.

식 11-3의 화합물은 상술된 식 2-6의 화합물을 제조하는데 사용된 방법과 유사한 방법으로 식 11-2의 화합물로부터 벤질 보호기를 제거하여 제조한다.

식 11-4의 화합물은 반응식 1에 기술되어 있는 바와 같이 식 11-3의 아민(여기서, 아민(11-3)은 R^3-H와 등가이다)을 치환 반응시켜 제조한다.

반응식 12



R^{17} 및 R^{23} 이 (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, Ar^2-설포닐, 또는 Ar^2-설피닐인 식 12-3 및 12-3a의 화합물은 반응식 12에 따라, 특히는 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

R^{17} 및 R^{23} 이 바로 위에서 정의된 바와 같은 식 12-3 및 12-3a의 화합물은 식 12-1 및 12-1a의 화합물을 Lv^4가 클로로인 식 12-2 및 12-2a의 화합물과 각각 축합시켜 제조한다. 식 12-2 및 12-2a의 화합물의 예로는 (C_1-C_6)알콕시COCl, (C_1-C_6)알킬COCl, Ar^2-COCl, (C_1-C_6)알킬SO_2Cl, Ar^2-SO_2Cl, 또는 Ar^2-SOCl이 있다. 반응은 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민 및 피리딘 및 그들의 유도체와 같은 유기 아민을 포함한 비-수성 염기의 존재하에 무수조건하에서 수행한다. 반응은 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 이러한 반응에 바람직한 용매는 예를 들면 할로카본, 지방족 또는 방향족 탄화수소, 에테르, 에틸 아세테이트, 피리딘 및 이들의 혼합물이다. 반응 시간은 15분 내지 24 시간이며, 반응 온도는 0 ℃ 내지 80 ℃ 또는 사용된 용매의 환류 온도이다. 반응은 바람직하게는 0 ℃ 내지 주위 온도 및 주위 압력에서 수행한다. 임의의 보호기는 반응식 1에 기술된 바와 같이 제거한다.

R^{17} 및 R^{23} 이 (C_1-C_6)알킬카보닐 또는 Ar^2-카보닐인 식 12-3 및 12-3a의 화합물도 또한 상기 반응식 12에 따라, 특히는 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

R^{17} 및 R^{23} 이 (C_1-C_6)알킬카보닐 또는 Ar^2-카보닐인 식 12-3 및 12-3a의 화합물은 디사이클로헥실카보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드와 같은 커플링제의 존재하에 식 12-1 및 12-1a의 화합물을 Lv^4가 하이드록시인 식 12-2 및 12-2a의 화합물과 각각 축합반응시켜 제조한다. 반응은 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 이러한 반응에 바람직한 용매는 예를 들면 할로카본, 지방족/방향족 탄화수소 및 에테르이다. 특히 바람직한 용매는 디클로로메탄 및 클로로포름이다. 사용될 수 있는 다른 커플링제는 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있으며, 이들의 예로는 다양한 포스핀 시약, 에틸 클로로포르메이트 및 N-하이드록시숙신이미드를 들 수 있지만 이들로 국한되는 것은 아니다. 임의의 보호기는 반응식 1에 기술된 바와 같이 제거한다.

R^{17} 이 (C_1-C_6)알킬인 식 12-3의 화합물도 또한 반응식 12에 따라, 특히는 아래에 기술하는 바와 같이 제조한다.

R^{17} 이 (C_1-C_6)알킬인 식 12-3의 화합물은 식 12-1의 화합물을 R^{17} 이 (C_1-C_6)알킬이고 Lv^4가 Cl, Br, I, 메탄설포닐옥시, p-톨루엔설포닐옥시 또는 트리플루오로메탄설포닐옥시인 식 12-2의 화합물과 반응시켜 제조한다. 반응은 트리에틸아민, 후니그 염기(Hunig's base) 및 피리딘 및 그들의 유도체와 같은 유기 아민을 포함한 비-수성 염기의 존재하에 무수조건하에서 수행한다. 반응은 반응 불활성 용매중에서 수행한다. 이러한 반응에 바람직한 용매는 예를 들면 할로카본, 지방족 또는 방향족 탄화수소, 에테르, 에틸 아세테이트, 피리딘 및 이들의 혼합물이다. 반응 시간은 15 분 내지 24 시간이며, 반응 온도는 주위 온도 내지 80 ℃ 또는 사용된 용매의 환류 온도이다. 반응은 바람직하게는 주위 온도 및 주위 압력에서 수행한다.

상술된 화합물에 대한 출발 물질 및 시약도 또한 쉽게 입수할 수 있거나, 또는 유기 합성 분야에 통상적인 방법을 사용하여 본 기술분야의 숙련자들에 의해 쉽게 합성할 수 있다. 예를 들면, 본원에서 사용된 많은 화합물들이 과학적으로 많은 관심이 있고 상업적으로 요구되는, 문헌에 밝혀진 화합물과 관계가 있거나 또는 그로부터 유도되며, 따라서, 이러한 많은 화합물들은 시판되거나 또는 문헌에 보고되어 있거나 또는 문헌에 보고되어 있는 방법에 의해 다른 통상의 유용한 물질로부터 쉽게 제조한다.

본 발명의 화합물은 소르비톨 디하이드로게나제의 형성을 저해하며, 따라서 이러한 화합물은 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 미세혈관병증 및 당뇨병성 거대혈관병증, 및 당뇨병성 심근병증과 같은 당뇨병성 합병증의 치료에 효용이 있지만 이러한 합병증으로 국한되는 것은 아니다. 포유동물(예를 들면, 인간)에 있어서 본원에서 상세히 설명한 질환, 예를 들면, 당뇨병성 심근병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 미세혈관병증 및 당뇨병성 거대혈관병증과 같은 당뇨병성 합병증을 치료하는데 있어서의 본 발명 화합물의 약제로서의 효용은 통상적인 분석에 있어서의 본 발명의 화학식 I의 화합물의 활성에 의해 증명된다. 이러한 분석은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물의 활성을 다른 공지된 화합물의 활성과 비교할 수 있는 수단을 제공한다. 이러한 비교의 결과는 이러한 질환을 치료하기 위하여 인간을 비롯한 포유동물에 있어서의 투여 수준을 결정하는데 유용하다.

SDH 활성의 측정SDH 활성의 측정

이러한 실험에는 웅성 스프라그-돌리 래트(male Sprague-Dawley rat)(350-400g)를 사용한다. 일부의 래트에 스트렙토조신 85㎎/㎏을 꼬리 정맥 주사하여 당뇨병을 유발시킨다. 24 시간 후, 4 그룹의 당뇨병성 래트에 본 발명의 화학식 I의 시험 화합물(0.001 내지 100㎎/㎏)을 단일 용량으로 경구투여하였다. 투여 4 내지 6시간 후에 동물을 치사시켜 혈관 및 좌골 신경을 수거한다. 6% 과염소산을 사용하여 조직 및 세포를 추출한다.

알. 에스. 클레멘츠(R. S. Clements) 등의 문헌 " Science,166: 1007-8, 1969" 의 방법을 변형하여 적혈구 및 신경내의 소르비톨을 측정한다. 조직 추출물의 정제수(aliquots)를 0.033M 글리신, pH 9.4, 800mM β-니코틴 아데닌 디뉴클레오티드, 및 4 단위/㎖의 소르비톨 디하이드로게나제의 최종 시약 농도를 갖는 분석 시스템에 첨가한다. 실온에서 30 분간 배양한 후, 366 ㎚에서 여기되고 452 ㎚에서 방출되는 형광 분광 광도계상에서 샘플 형광을 측정한다. 적절한 블랭크를 공제한 후, 조직 추출물과 동일한 방법으로 가공한 소르비톨 표준물의 선형 퇴행으로부터 각 샘플내의 소르비톨의 양을 측정한다.

문헌 " M. Ameyama,Methods in Enzymology,89: 20-25(1982)" 에 기술되어 있는 방법을 변형시켜 프럭토스를 측정한다. 레자주린(Resazurin)을 시안화제이철(ferricyanide)로 대체한다. 조직 추출물의 정제수를 1.2 M 시트르산, pH 4.5, 13mM 레자주린, 3.3 단위/㎖의 프럭토스 디하이드로게나제 및 0.068 % 트리톤 X-100의 최종 시약 농도를 갖는 분석 시스템에 첨가한다. 실온에서 60 분간 배양한 후, 560 ㎚에서 여기되고 580 ㎚에서 방출되는 형광 분광 광도계상에서 샘플 형광을 측정한다. 적절한 블랭크를 공제한 후, 조직 추출물과 동일한 방법으로 가공한 프럭토스 표준물의 선형 퇴행으로부터 각 샘플내의 프럭토스의 양을 측정한다.

문헌 " U. Gerlach,Methodology of Enzymatic Analyses, edited by H. U. Bergmeyer,3, 112-117(1983)" 에 기술되어 있는 방법을 변형시켜 SDH 활성을 측정한다. 혈청 및 뇨의 정제수를 0.1 M 인산칼륨 완충액, pH 7.4, 5 mM NAD, 20 mM 소르비톨, 및 0.7 단위/㎖의 소르비톨 디하이드로게나제의 최종 시약 농도를 갖는 분석 시스템에 첨가한다. 실온에서 10 분간 배양한 후, 340 ㎚에서 샘플 흡수율에 있어서의 평균 변화율을 측정한다. SDH 활성을 milliOD340단위/min(OD340= 340 ㎚에서의 광학 밀도)로서 나타내었다.

특정의 알도스 리덕타제 저해제가 복합 요법을 위한 본 발명의 제 2 화합물(활성 제제)로서 사용될 수 있다. 알도스 리덕타제 저해제란 용어는 글루코즈가 효소 알도스 리덕타제에 의해 촉매화된 소르비톨로 생전환(bioconversion)되는 것을 저해하는 화합물을 지칭한다. 본 기술분야의 숙련자들은 이러한 저해를 문헌 " J. Malone,Diabetes,29: 861-864, 1980, " Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control" " 에 기술되어 있는 표준 분석법에 따라 쉽게 측정한다. 다양한 알도스 리덕타제 저해제를 아래에서 기술하고 언급하지만, 본 기술분야의 숙련자들은 다른 알도스 리덕타제 저해제를 알고 있을 것이다. 하기에 열거된 미국 특허의 개시내용은 본원에서 참고로 인용한다. 또한, 통상의 화학 USAN 명칭 또는 다른 명칭은 화합물에 이들 화합물을 개시한 적절한 특허 문헌을 참고로 괄호안에 기입하였다.

조직내에서의 알도스 리덕타제 저해제의 활성은 조직 소르비톨을 저하(즉, 소르비톨이 더 생성되어 알도스 리덕타제를 차단하는 것을 저해함으로써)시키거나 또는 조직 프럭토스를 저하(즉, 소르비톨이 생성되어 알도스 리덕타제를 차단하고, 이어서 프럭토스가 생성되는 것을 저해함으로써)시키는데 필요한 알도스 리덕타제 저해제의 양을 시험함으로써 측정할 수 있다. 특정 이론이나 메카니즘에 국한시키려는 것은 아니지만, 알도스 리덕타제 저해제는 알도스 리덕타제를 저해함으로써 이하에서 기술하는 바와 같은 허혈성 손상을 방지하거나 감소시키는 것으로 생각된다.

따라서, 본 발명의 조성물 및 방법에 유용한 알도스 리덕타제 저해제의 예로는 아래의 것들이 있다:

1. 3-(4-브로모-2-플루오로벤질)-3,4-디하이드로-4-옥소-1-프탈라진아세트산(ponalrestat, US 4,251,528);

2. N[[(5-트리플루오로메틸)-6-메톡시-1-나프탈레닐]티옥소메틸]-N-메틸글리신(tolrestat, US 4,600,724);

3. 5-[(Z,E)-β-메틸신나밀리덴]-4-옥소-2-티옥소-3-티아졸리덴아세트산(epalrestat, US 4,464,382, US 4,791,126, US 4,831,045);

4. 3-(4-브로모-2-플루오로벤질)-7-클로로-3,4-디하이드로-2,4-디옥소-1(2H)-퀴나졸리딘아세트산(zenarestat, US 4,734,419, US 4,883,800);

5. 2R,4R-6,7-디클로로-4-하이드록시-2-메틸크로만-4-아세트산(US 4,883,410);

6. 2R,4R-6,7-디클로로-6-플루오로-4-하이드록시-2-메틸크로만-4-아세트산(US 4,883,410);

7. 3,4-디하이드로-2,8-디이소프로필-3-옥소-2H-1,4-벤즈옥사진-4-아세트산(US 4,771,050);

8. 3,4-디하이드로-3-옥소-4-[(4,5,7-트리플루오로-2-벤조티아졸릴)메틸]-2H-1,4-벤조티아진-2-아세트산(SPR-210, US 5,252,572);

9. N-[3,5-디메틸-4-[(니트로메틸)설포닐]페닐]-2-메틸-벤젠아세트아미드(ZD5522, US 5,270,342 및 US 5,430,060);

10. (S)-6-플루오로스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2,5'-디온(sorbinil, US 4,130,714);

11. d-2-메틸-6-플루오로-스피로(크로만-4',4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(US 4,540,704);

12. 2-플루오로-스피로(9H-플루오렌-9,4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(US 4,438,272);

13. 2,7-디-플루오로-스피로(9H-플루오렌-9,4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(US 4,436,745, US 4,438,272);

14. 2,7-디-플루오로-5-메톡시-스피로(9H-플루오렌-9,4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(US 4,436,745, US 4,438,272);

15. 7-플루오로-스피로(5H-인돌[1,2-b]피리딘-5,3'-피롤리딘)-2,5'-디온(US 4,436,745, US 4,438,272);

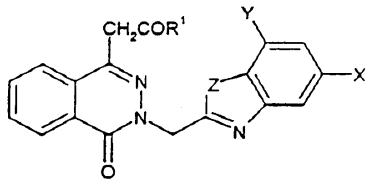
16. d-시스-6'-클로로-2',3'-디하이드로-2'-메틸-스피로-(이미다졸리딘-4,4'-4'H-피라노(2,3-b)피리딘)-2,5-디온(US 4,980,357);

17. 스피로[이미다졸리딘-4,5'(6H)-퀴놀린]-2,5-디온-3'-클로로-7',8'-디하이드로-7'-메틸-(5'-시스)(US 5,066,659);

18. (2S,4S)-6-플루오로-2',5'-디옥소스피로(크로만-4,4'-이미다졸리딘)-2-카복스아미드(US 5,447,946); 및

19. 2-[(4-브로모-2-플루오로페닐)메틸]-6-플루오로스피로[이소퀴놀린-4(1H),3'-피롤리딘]-1,2',3,5'(2H)-테트론(ARI-509, US 5,037,831).

다른 알도스 리덕타제 저해제로는 하기 식 ARI을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 있다:



상기 식에서,

Z는 O 또는 S 이고;

R^1은 하이드록시 또는 생체내에서 제거되어 R^1이 OH 인 식 ARI의 화합물을 생성시킬 수 있는 그룹이고;

X 및 Y는 동일하거나 상이하며, 수소, 트리플루오로메틸, 플루오로 및 클로로중에서 선택된다.

알도스 리덕타제 저해제의 상기 그룹내에 속하는 바람직한 아-그룹으로는 화합물 번호 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 및 17과 식 ARI의 하기 화합물이 있다:

20. 3,4-디하이드로-3-(5-플루오로벤조티아졸-2-일메틸)-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = F; Y = H];

21. 3-(5,7-디플루오로벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = Y = F];

22. 3-(5-클로로벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = Cl; Y = H];

23. 3-(5,7-디클로로벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = Y = Cl];

24. 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-트리플루오로메틸벤즈옥사졸-2-일메틸)프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = CF_3; Y = H];

25. 3,4-디하이드로-3-(5-플루오로벤즈옥사졸-2-일메틸)-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = F; Y = H];

26. 3-(5,7-디플루오로벤즈옥사졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = Y = F];

27. 3-(5-클로로벤즈옥사졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = Cl; Y = H];

28. 3-(5,7-디클로로벤즈옥사졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산[R^1 = 하이드록시; X = Y = Cl]; 및

29. 조폴레스타트(zopolrestat); 1-프탈라진아세트산, 3,4-디하이드로-4-옥소-3-[[5-(트리플루오로메틸)-2-벤조티아졸릴]메틸]-[R^1 = 하이드록시; X = 트리플루오로메틸; Y = H].

화합물 20 내지 23, 및 29에 있어서, Z는 S이다. 화합물 24 내지 28에 있어서, Z는 O이다.

상기 아-그룹들 중에서, 화합물 20 내지 29가 보다 바람직하며, 특히 바람직한 것은 화합물 29이다.

특히 바람직한 알도스 리덕타제 저해제는 1-나프탈라진아세트산, 3,4-디하이드로-4-옥소-3-[[(5-트리플루오로메틸)-2-벤조티아졸릴]메틸]-이다.

"카복실산 알도스 리덕타제 저해제의 아실 라디칼"이란 용어는 카복실산 그룹(카복실산 그룹은 카보닐 라디칼로 치환된다)을 함유하는 특정의 상기 언급된 알도스 리덕타제 저해제를 지칭한다.

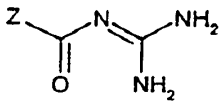
본 발명의 알도스 리덕타제 저해제 화합물은 용이하게 구입할 수 있거나, 또는 본 발명의 숙련자들은 특히 적절한 특허명세서에 기술되어 있는 통상의 유기 합성방법을 이용하여 쉽게 합성할 수 있다.

본 발명의 활성에 효과적인 양의 본 발명의 알도스 리덕타제 저해제가 사용될 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 알도스 리덕타제 저해제에 대한 효과적인 용량은 단일 용량 또는 분할 용량으로 약 0.1 ㎎/㎏/day 내지 100 ㎎/㎏/day, 바람직하게는 단일 용량 또는 분할 용량으로 0.1 ㎎/㎏/day 내지 20 ㎎/㎏/day이다.

임의의 나트륨 수소 이온 교환(NHE-1) 저해제가 복합 요법용의 본 발명의 제 2 화합물(활성 제제)로서 사용될 수 있다. NHE-1 저해제란 용어는 나트륨/양성자(Na^+/H^+) 교환 전달 시스템(transport system)을 저해하며, 따라서 나트륨/양성자(Na^+/H^+) 교환 전달 시스템이 가속됨으로써 야기되거나 악화된 질환, 예를 들면, 심혈관 질환[예를 들면, 동맥경화, 고혈압, 부정맥증(예를 들면, 허혈성 부정맥증, 심근경색에 기인한 부정맥증, 심근 기절, 심근 기능장애, PTCA후 또는 혈전 용해후의 부정맥증등), 협심증, 심장비대증, 심근경색증, 심부전증(예를 들면, 울혈성 심부전증, 급성 심부전증, 심장 비대증등), PTCA, PTCI, 쇼크(예를 들면, 출혈성 쇼크, 내독소성 쇼크등), 신장 질환(예를 들면, 당뇨병, 당뇨병성 신병증, 허혈성 급성 신부전증등)], 국소빈혈 또는 허혈성 재혈관류와 관련된 장기 질병[예를 들면, 심근 허혈성 재혈관류 관련 질병, 급성 신부전증, 또는 관상동맥 우회로술 이식술(CABG) 수술, 혈관 수술, 장기이식, 비심장성 수술 또는 경피 투광성 관상동맥 혈관확장술(PTCA)과 같은 외과적 치료에 의해 유발되는 질병], 뇌혈관 질환(예를 들면, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중등), 뇌 허혈성 질병(예를 들면, 뇌경색과 관련된 질병, 속발증으로서의 뇌졸중 발생후에 발생되는 질환), 또는 뇌부종과 같은 질환을 위한 치료제 또는 예방제로서 유용한 화합물을 지칭한다. NHE-1 저해제는 또한 관상동맥 우회로술 이식술(CABG) 수술, 혈관수술, 경피 투광성 관상동맥 혈관확장술(PTCA), 장기이식술, 또는 비심장성 수술도중의 심근경색 보호를 위한 약제로서 사용될 수도 있다. 포유동물(예를 들면, 인간)에 대하여 본원에서 상세히 기술한 바와 같은 질환, 예를 들면, 수술도중의 심근경색보호 또는 심장 또는 뇌 허혈성 질환을 나타내는 환자에 있어서의 심근경색보호 또는 진단된 관상동맥성 심장 질환을 나타내는 환자에 있어서의 만성 심장보호, 또는 관상동맥성 심장 질환, 심장 기능장애 또는 심근경색성 기절에 대한 리스크 치료시의 약제로서의 NHE-1 저해제의 효용은 통상의 증후발현전 심장보호 분석(preclinical cardioprotection assay)[참조 : 문헌 "in vivoassay in Klein, H. et al., Circulation 92:912-917(1995)" ; " the isolated heart assay in Scholz, W. et al., Cardio vascular Research 29:260-268(1995)" ; " the antiarrhythmic assay in Yasutake M. et al., Am. J. Physiol., 36:H2430-H2440(1994)" ; 및 " the NMR assay in Kolke et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112:765-775 (1996)"] 및 아래에서 기술하는 추가의 시험관내 및 생체내 분석에 있어서의 본 발명의 화학식 I의 화합물의 활성에 의해 입증된다. 이러한 분석은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물의 활성을 다른 공지된 화합물의 활성과 비교할 수 있는 수단을 제공한다. 이러한 비교의 결과는 인간을 비롯한 포유동물에 있어서 상기 질환을 치료하기 위한 용량 수준을 결정하는데 유용하다.

NHE-1 저해제는 모두 본원에서 참고로 인용된 미국 특허 제 5,698,581 호, 유럽 특허출원 공개 EP 803 501 A1 호, 국제출원 공개 WO 94/26709 호 및 PCT/JP97/04650 호에 개시되어 있다. 본원에 기술된 NHE-1 저해제는 본 발명의 조성물에서 효용이 있다. 상기 NHE-1 저해제는 본원에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

바람직한 NHE-1 저해제로는 하기 식 NHE의 화합물, 그의 선구약제 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다:



상기 식에서,

Z는 탄소에 결합되고, 2개의 연속되는 질소를 갖고 임의로는 R^1, R^2 및 R^3 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 일-, 이- 또는 삼치환된 5원, 디아자, 디불포화 고리이거나;

Z는 탄소에 결합되고, 임의로는 R^4 및 R^5 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 일- 또는 이치환된 5원, 트리아자, 디불포화 고리이고;

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬티오, (C_3-C_4)사이클로알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬카바모일, M 또는 M(C_1-C_4)알킬, 임의로 1 내지 9개의 불소원자를 갖는 상기 (C_1-C_4)알킬 잔기; 임의로 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬티오, (C_1-C_4)알킬설피닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, (C_1-C_4)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬카바모일 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노설포닐로 독립적으로 일- 또는 이치환된 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_4)사이클로알킬; 및 임의로 1 내지 7개의 불소를 갖는 (C_3-C_4)사이클로알킬이고;

M은 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화되거나 또는 완전히 불포화된 5 내지 8원 고리이거나, 또는 질소, 황 및 산소중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 2개의 융합된 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화되거나 또는 완전히 불포화된 3 내지 6-원 고리로 이루어진 비사이클릭 고리이고;

M은 잔기가 모노사이클릭인 경우에는 하나의 고리상에서, 또는 잔기가 비사이클릭인 경우에는 하나 또는 두 개의 고리상에서 R^6, R^7 및 R^8 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 탄소 또는 질소상에서 임의로 치환되고, 상기 R^6, R^7 및 R^8 중의 하나는 임의로는 (C_1-C_4)알킬로 임의 치환된 산소, 황 및 질소중에서 독립적으로 선택된 1내지 3개의 헤테로원자를 갖는 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화되거나 또는 완전히 불포화된 3- 내지 7-원 고리이고, 또한 상기 R^6, R^7 및 R^8는 임의로는 하이드록시, 니트로, 할로, (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬, 포르밀, (C_1-C_4)알카노일, (C_1-C_4)알카노일옥시, (C_1-C_4)알카노일아미노, (C_1-C_4)알콕시카보닐아미노, 설폰아미도, (C_1-C_4)알킬설폰아미도, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N,-(C_1-C_4)알킬아미노, 카바모일, 모노-N- 또는 디-N,N,-(C_1-C_4)알킬카바모일, 시아노, 티올, (C_1-C_4)알킬티오, (C_1-C_4)알킬설피닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노설포닐, (C_2-C_4)알케닐, (C_2-C_4)알키닐 또는 (C_5-C_7)사이클로알케닐이며;

상기 (C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_7)알카노일, (C_1-C_4)알킬티오, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노 또는 (C_3-C_7)사이클로알킬 R^6, R^7 및 R^8 치환기는 임의로는 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알카노일, (C_1-C_4)알카노일아미노, (C_1-C_4)알카노일옥시, (C_1-C_4)알콕시카보닐아미노, 설폰아미도, (C_1-C_4)알킬설폰아미도, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N,-(C_1-C_4)알킬아미노, 카바모일, 모노-N- 또는 디-N,N,-(C_1-C_4)알킬카바모일, 시아노, 티올, 니트로, (C_1-C_4)알킬티오, (C_1-C_4)알킬설피닐, (C_1-C_4)알킬설포닐 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노설포닐로 독립적으로 일치환되거나, 또는 1 내지 9개의 불소로 임의로 치환된다.

특히 바람직한 NHE-1 저해제로는 하기와 같으며, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 있다:

[1-(8-브로모퀴놀린-5-일)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(6-클로로퀴놀린-5-일)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(인다졸-7-일)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(벤즈이미다졸-5-일)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(1-이소퀴놀릴)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-사이클로프로필-1-(4-퀴놀리닐)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-사이클로프로필-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-사이클로프로필-1-(퀴놀린-8-일)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(인다졸-6-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(인다졸-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(벤즈이미다졸-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(1-메틸벤즈이미다졸-6-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(5-퀴놀리닐)-5-n-프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(5-퀴놀리닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-에틸-1-(6-퀴놀리닐)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-메틸벤즈이미다졸-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(1,4-벤조디옥산-6-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(벤조트리아졸-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(3-클로로인다졸-5-일)-5-에틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(5-퀴놀리닐)-5-부틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-프로필-1-(6-퀴놀리닐)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-이소프로필-1-(6-퀴놀리닐)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로-4-메틸설포닐페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-브로모페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-플루오로페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로-5-메톡시페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로-4-메틸아미노설포닐페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2,5-디클로로페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2,3-디클로로페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로-5-아미노카보닐페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로-5-아미노설포닐페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-플루오로-6-트리플루오로메틸페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로-5-메틸설포닐페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로-5-디메틸아미노설포닐페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-트리플루오로메틸-4-클로로페닐)-5-사이클로프로필-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[1-(2-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-메틸-1-(2-트리플루오로메틸페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-에틸-1-페닐-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

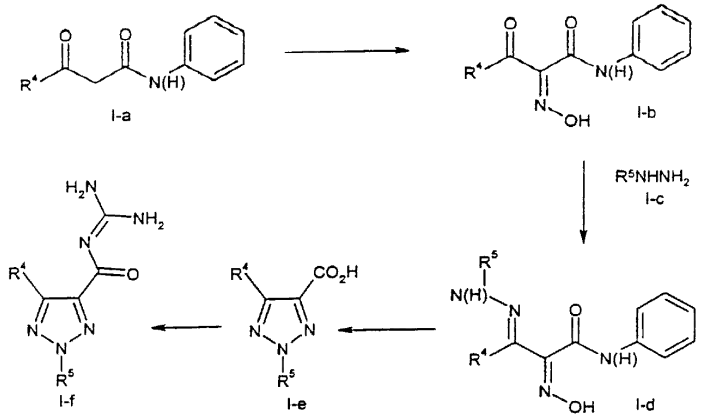
[5-사이클로프로필-1-(2-트리플루오로메틸페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘;

[5-사이클로프로필-1-페닐-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘; 및

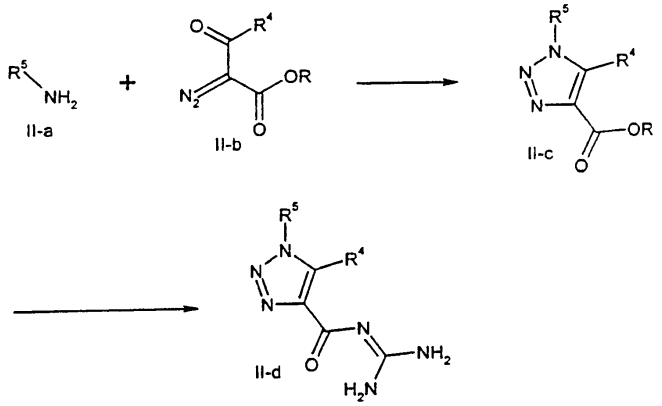
[5-사이클로프로필-1-(2,6-디클로로페닐)-1H-피라졸-4-카보닐]구아니딘.

상기 2개의 단락에서 기술된 바람직하고 특히 바람직한 NHE-1 저해제는 국제 특허출원 제 PCT/IB99/00206 호에 설명되어 있고 아래에서 설명하는 바와 같은 방법에 따라 제조할 수 있으며, 하기 반응식 및 설명에서 변수는 단지 NHE-1 화합물에 대한 것만을 지칭한다.

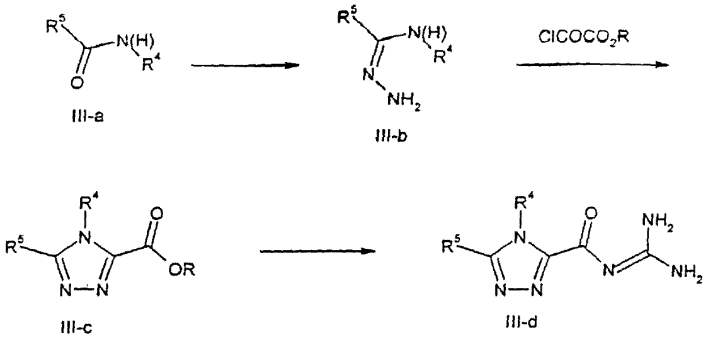
반응식 I



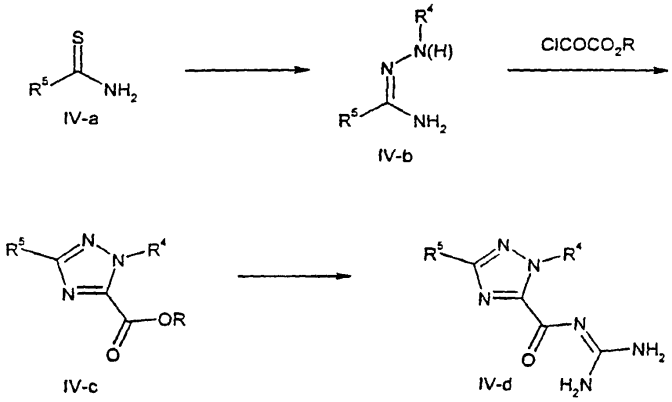
반응식 II



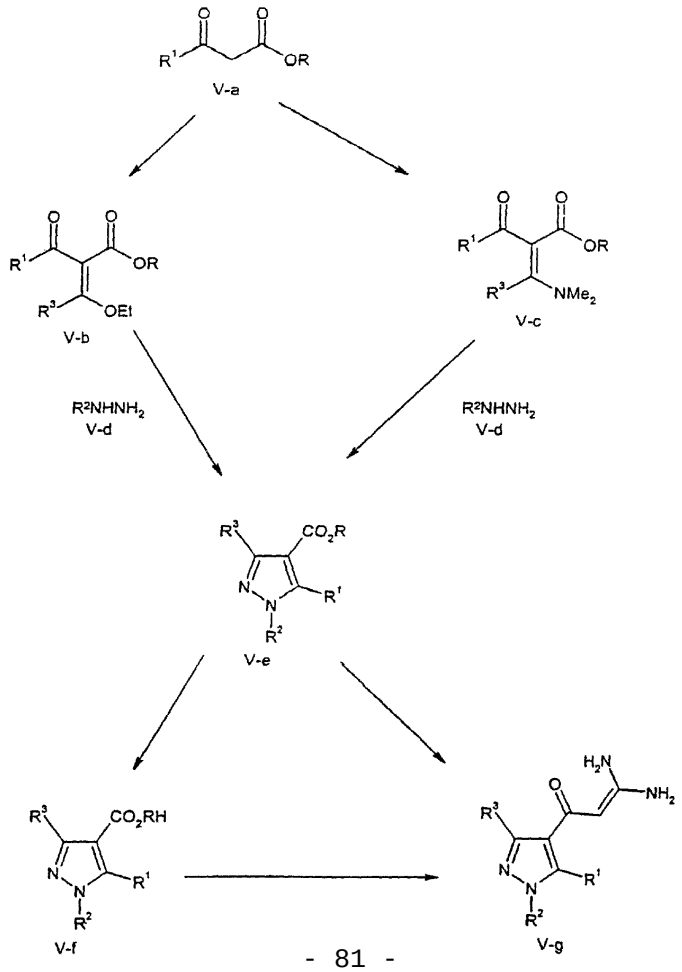
반응식 III



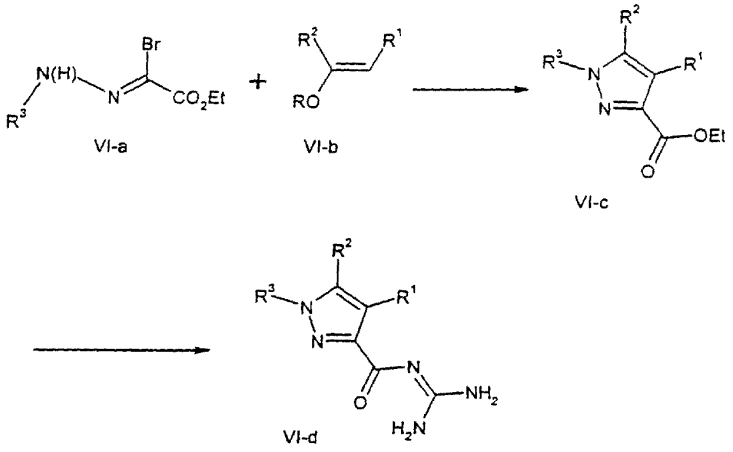
반응식 IV



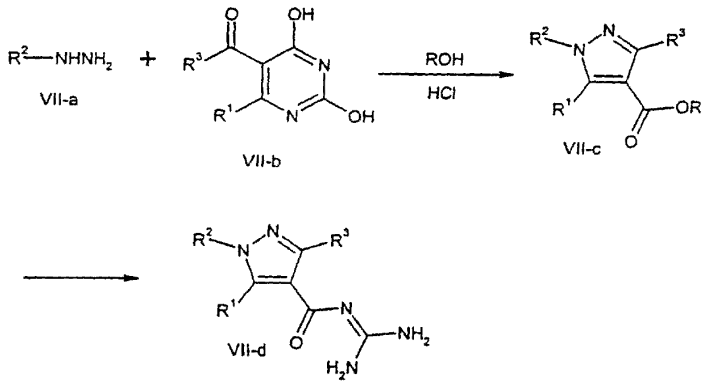
반응식 V



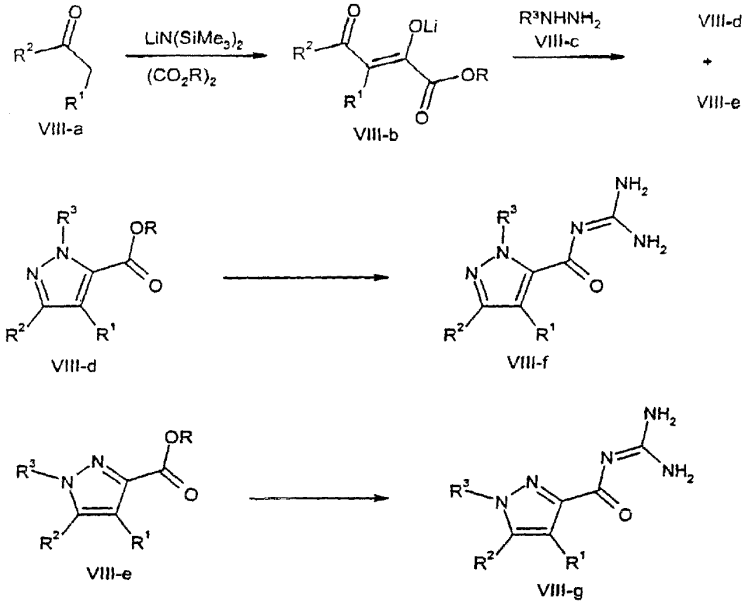
반응식 VI



반응식 VII



반응식 VIII



반응식 I에 따르면, R^4가 식 NHE의 화합물에 대하여 상기 정의한 바와 같은 식 I-a의 화합물을 알칼리금속 수산화물 수용액(예를 들면, 1 N 수산화나트륨)중에 아질산나트륨과 함께 용해시키거나 현탁시킨 다음, 생성된 혼합물을 약 0 ℃ 내지 약 5 ℃의 온도에서 약 30 분 내지 약 1 시간 동안 약 0의 pH에서 수성 산성 용액(예를 들면, 10 % v/v 황산)에 첨가한다. 생성된 혼합물을 여과하여 식 I-b의 옥심을 얻는다. 다른 방법으로는, 식 I-a의 화합물을 1:1 아세트산/프로피온산에 용해시킨 다음 고상 아질산나트륨을 약 0 ℃에서 첨가한다. 반응 혼합물을 약 0 ℃에서 약 2 시간 동안 교반하여 빙수에 쏟아 부은 다음 여과하여 식 I-b의 옥심을 얻는다.

식 I-b의 화합물을 약 50 ℃ 내지 약 110 ℃의 온도에서 약 10 분 내지 약 1 시간 동안 에탄올과 같은 양성자성 용매중에서 R^5가 식 NHE의 화합물에 대하여 상기 정의한 바와 같은 식 I-c의 화합물과 반응시켜 식 I-d의 하이드라존을 형성시킨다.

식 I-d의 하이드라존을 2-에톡시에탄올과 같은 알콜성 용매중에서 염기성 조건(예를 들면, 수산화칼륨)하에 약 100 ℃ 내지 약 175 ℃의 온도에서 약 1/2 시간 내지 약 2 시간 동안 식 I-e의 트리아졸로 환화시키고 가수분해시킨 다음 산성화시켜 식 I-e의 트리아졸 산을 수득한다.

식 I-e의 트리아졸 산을 적합한 커플링제의 존재하에 구아니딘과 커플링시킨다. 적합한 커플링제는 카복실산을 아민과 반응하여 아미드 결합을 형성하는 반응성 종으로 변형시키는 것이다.

커플링제는 카복실산 및 구아니딘과 함께 혼합되었을 때 원 포트 공정(one pot process)에서 이러한 축합에 효과적인 시약일 수 있다. 커플링 시약의 예는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드-하이드록시벤조트리아졸(EDC/HBT), 디사이클로헥실카보디이미드/하이드록시벤조트리아졸(HBT), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 및 디에틸포스포릴시아나이드이다. 커플링은 불활성 용매, 바람직하게는 비양성자성 용매중 약 -20 ℃ 내지 약 50 ℃의 온도에서 약 1 시간 내지 약 48 시간 동안 염기로서의 과량의 구아니딘의 존재하에 수행한다. 이러한 용매의 예로는 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 및 클로로포름, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다.

커플링제는 또한 카복실산을 제 1 단계에서 단리되고/되거나 형성되어 제 2 단계에서 구아니딘과 반응하는 활성화된 중간체로 전환시키는 시약일 수도 있다. 이러한 커플링제 및 활성화된 중간체의 예는 산 클로라이드를 형성하는 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드, 산 플루오라이드를 형성하는 시아누릭 플루오라이드 또는 (3급 아민 염기와 함께) 카복실산의 혼합된 무수물을 형성하는 이소부틸 또는 이소프로펜일 클로로포르메이트 또는 프로판포스폰산 무수물(프로판포스폰산 무수물, PPA)과 같은 알킬 클로로포르메이트, 또는 아실이미다졸을 형성하는 카보닐디이미다졸이다. 커플링제가 옥살릴 클로라이드인 경우에는, 소량의 디메틸포름아미드를 공용매로서 (디클로로메탄과 같은) 다른 용매와 함께 사용하여 산 클로라이드의 형성을 촉진시키는 것이 유리하다. 이러한 활성화된 산 유도체를 적절한 용매중에서 적절한 염기와 함께 과량의 구아니딘과 혼합함으로써 커플링시킬 수 있다. 적절한 용매/염기의 조합은, 예를 들면, 염기로서의 과량의 구아니딘 존재하에서의 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물이다. 다른 적절한 용매/염기의 조합은 물 또는 (C_1-C_5)알콜 또는 이들의 혼합물을 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 공용매 및 반응시에 유리된 산을 소모시키기에 충분한 양의 나트륨, 칼륨 또는 리튬 수산화물과 같은 염기와 함께 포함한다. 이러한 커플링제를 사용하고 용매 및 온도를 적절히 선택하는 것은 본 기술분야의 숙련자에게 알려져 있거나, 또는 문헌으로부터 쉽게 결정할 수 있다. 카복실산을 커플링시키는데 유용한 이들 및 다른 예시적인 조건들이 문헌 " Houben-Weyl, Vol XV, part II, E Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart; M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin 1984; 및 The Peptide, Analysis, Synthesis and Biology(ed. E. Gross and J. Meienhofer), vols 1-5(Academic Press, NY 1979-1983)]에 기술되어 있다.

반응식 II에 따르면, R^5가 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같은 식 II-a의 1급 아민을 문헌 " Eguchi S. et al.,Synthesis1993, 793" 에 기술된 방법과 유사하게 사염화티탄의 존재하에 R^4가 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같고 R이 저급 알킬인 식 II-b의 α-디아조-β-케토-에스테르와 반응시켜 식 II-c의 트리아졸 카복실산 에스테르를 형성시킨다. 식 II-c의 에스테르를 알콜성 용매중 약 60 ℃ 내지 약 110 ℃의 온도에서, 바람직하게는 메탄올을 환류시키면서 8 내지 20 시간 동안 구아니딘과 반응시켜 아실구아니딘(II-d)로 직접 전환시킨다.

반응식 III에 따르면, R^4 및 R^5가 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같은 식 III-a의 화합물을 디메톡시에탄과 같은 비양성자성 용매중 약 20 ℃ 내지 약 120 ℃의 온도에서 약 1 내지 8 시간 동안 로우슨 시약(Lawesson's reagent)(즉, 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드)으로 처리한다. 생성된 티오아미드를 아세톤과 같은 극성 불활성 용매중에서, 편리하게는 주위 온도에서 약 8 시간 내지 약 48 시간 동안 알킬화제로 처리한다. (문헌 " Doyle and Kurzer,Synthesis 1974, 583" 에 기술된 바와 유사하게) 생성된 화합물을 알콜성 용매중 약 0 ℃ 내지 약 25 ℃의 온도에서 약 1 내지 8 시간 동안 무수 하이드라진과 반응시켜 식 III-b의 화합물을 제공한다.

식 III-b의 화합물을 비양성자성 용매중 약 25 ℃ 내지 약 50 ℃의 온도에서 약 1 내지 8 시간 동안 모노알킬옥살릴 클로라이드와 반응시켜 R이 저급 알킬인 식 III-c의 카복실산 에스테르 화합물을 제공한다. 식 III-c의 카복실산 에스테르를 알콜성 용매중 약 60℃ 내지 약 110℃의 온도에서, 바람직하게는 메탄올을 환류시키면서 8 내지 20 시간 동안 구아니딘과 직접 커플링시켜 식 III-d의 트리아졸 카보닐 구아니딘을 제조한다.

반응식 IV에 따르면, R^5가 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같은 식 IV-a의 화합물을 불활성 용매중에서, 편리하게는 주위 온도에서 약 4 내지 24 시간 동안 메틸 요오다이드로 처리한다. (문헌 " Doyle and Kurzer,Synthesis 1974, 583" 에 기술된 바와 유사하게) 생성된 화합물을 알콜성 용매중 약 0℃ 내지 약 25℃의 온도에서 약 1 내지 8 시간 동안 무수 R^4-하이드라진(여기서, R^4는 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같다)과 반응시켜 식 IV-b의 아미드라존 화합물을 제공한다.

식 IV-b의 화합물을 비양성자성 용매중 약 25℃ 내지 약 50 ℃의 온도에서 약 1 내지 8 시간 동안 모노알킬옥살릴 클로라이드로 처리하여 R이 저급 알킬인 식 IV-c의 카복실산 에스테르 화합물을 제공한다. 식 IV-c의 에스테르를 알콜성 용매중 약 60 ℃ 내지 약 110 ℃의 온도에서, 바람직하게는 메탄올을 환류시키면서 8 내지 20 시간 동안 구아니딘과 직접 커플링시켜 식 IV-d의 트리아졸 카보닐 구아니딘을 제조한다.

반응식 V에 따르면, R^1이 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같은 식 V-a의 화합물을 임의로는 p-톨루엔설폰산과 같은 산 촉매의 존재하에, 약 90 ℃ 내지 약 110 ℃의 온도에서 약 1 내지 약 2 시간 동안 과량의 $(CH_3O)_2C(R^3)N(CH_3)_2$ (N,N-디메틸 아미드 디메틸 아세탈)(여기서, R^3는 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같다)과 배합시켜 상기 식 V-c의 화합물을 제조한다.

식 V-c의 화합물을 에탄올과 같은 불활성 용매중 약 20 ℃ 내지 약 30 ℃의 온도에서 약 5 분 내지 약 1 시간 동안 R^2가 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같은 식 V-d의 화합물과 환화시킨 다음, 약 70 ℃ 내지 약 110 ℃의 온도에서 약 2 시간 내지 약 4 시간 동안 가열하여 식 V-f의 피라졸을 형성시킨다.

이와는 달리, 반응식 V에 따르면, R^1이 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같은 식 V-a의 화합물을 약 120℃ 내지 약 150℃의 온도에서 약 2 시간 내지 약 5 시간 동안 트리에틸오르토에스테르(즉, $R^3C(OEt)_3$ (여기서, R^3는 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같다))과 배합시켜 상기 식 V-b의 화합물을 제조한다.

식 V-b의 화합물을 R^2가 식 NHE의 화합물에 대하여 상술한 바와 같은 식 V-d의 화합물과 환화시켜 식 V-c의 피라졸을 형성시킨다.

식 V-c의 피라졸을 물 및/또는 메탄올 및/또는 THF와 같은 용매중에서, 편리하게는 주위 온도에서 또는 승온(예를 들면, 환류 온도)에서 약 1 시간 내지 약 5 시간 동안 수산화나트륨 또는 수산화리튬과 같은 염기로 가수분해시켜 식 V-f의 산을 제조한다.

상기 식 I-e의 산과 구아니딘의 결합에서 기술한 바와 같이 적합한 커플링제의 존재하에서 식 V-f의 산을 구아니딘과 결합한다. 한 양태에서, 식 V-f의 산을 약 15 분 내지 약 2 시간 동안 약 60 내지 약 90 ℃의 온도에서 티오닐 클로라이드로 활성화시킨다. 생성된 활성화된 산 클로라이드를 무수 테트라하이드로푸란 및 임의로 메탄올 및/또는 물중에서 구아니딘 하이드로클로라이드 및 무기 염기(예: 수산화나트륨)와 혼합한다. 상기 용액을 약 1 시간 내지 약 8 시간 동안 환류에서 손쉽게 가열하여 식 V-g의 화합물을 제조한다.

한편으로, 반응식 V에 따라서, 식 V-e의 화합물을 다수의 방법에 의해 식 V-g의 화합물로 바로 전환시킬 수 있다. 예컨대, 식 V-e의 화합물은 약 1 내지 약 72 시간 동안 환류시켜 손쉽게 적합한 온도에서 극성 양성자성 용매(메탄올 또는 이소프로판올)중의 과량의 구아니딘의 존재하에서 가열될 수 있다. 또한 약 1 내지 약 100 mmHg의 압력 및 약 25 내지 약 95 ℃의 온도에서 식 V-e의 화합물과 과량의 구아니딘의 혼합물로부터 용매를 반복적으로 제거함으로써, 예컨대 에탄올 또는 톨루엔을 약 4회 제거함으로써 변형시킬 수 있다. 이 반응은 또한 약 100 내지 약 180 ℃의 온도, 임의로 약 5 분 내지 약 8 시간 동안 약 1 내지 약 100 mmHg의 압력에서 식 V-e의 화합물과 과량의 구아니딘의 혼합물을 가열함으로써 용매의 부재하에서 수행될 수 있다.

반응식 VI에 따라서, 식 VI-a의 화합물(여기서, R^3는 상기 식 NHE의 화합물에 대해 기술한 바와 같다)은 식 VI-b의 화합물(여기서, R^1 및 R^2는 상기 식 NHE의 화합물에 대해 기술한 바와 같다)과 적절한 아민 염기(예: 트리에틸아민)의 존재하에서 약 2 시간 내지 약 24 시간 동안 약 0 내지 약 25 ℃의 온도에서 비극성 용매중에서 반응하여 식 VI-c의 화합물을 형성한다.

생성된 식 VI-c의 화합물은 가수분해되고 카보닐디이미다졸을 사용하는 방법과 같은, 상기 반응식중에 기술된 방법중의 하나를 사용하여 구아니딘과 결합하여 식 VI-d의 화합물을 형성한다.

반응식 VII에 따라서, 식 VII-a의 히드라진(여기서, R^2는 상기 식 NHE의 화합물에 대해 기술한 바와 같다)은 문헌 "Bajnati, A. and Hubert-Habart, M.Bull.Soc.Chim.France 1988,540" 에 기술된 방법에 따르는 적절한 식 VII-b의 화합물과 반응하여 식 VII-c)의 피라졸 에스테르를 형성한다(여기서, R은 저급알킬이다). 생성된 피라졸 에스테르는 전술한 가수분해 및 결합방법을 사용하여 식 VII-d) 아실 구아니딘으로 전환된다.

반응식 VIII에 따라서, 식 VIII-a의 화합물(여기서, R^2 및 R^1은 상기 식 NHE의 화합물에 대해 기술한 바와 같다)은 문헌 "J.Het.Chem.1989,26,1389" 에 기술된 방법에 따라 식 VIII-b)의 리튬 염(여기서, R은 저급 알킬이다)으로 변형된다. 식 VIII-b)의 리튬 염은 약 5 분 내지 약 1 시간 동안 약 20 내지 약 30 ℃의 온도에서 가열한 다음 2 시간 내지 약 4 시간 동안 약 70 내지 약 110 ℃의 온도로 가열함으로써 미네랄산의 존재하에서 에탄올과 같은 불활성 용매중에서 식 VIII-c의 히드라진(여기서, R^3는 상기 식 NHE의 화합물에 대해 기술한 바와 같다)과 혼합하여 식 VIII-d와 식 VIII-e의 피라졸을 형성한다. 식 VIII-d와 식 VIII-e의 피라졸은 전술한 가수분해 및 결합방법을 사용하여 각각 식 VIII-f 및 식 VIII-g의 아실 구아니딘으로 전환된다. 본원에서 기술한 화합물의 제조에 유용한 몇가지 방법은 격리 작용성(예: 일차 아민, 이차 아민, 화학식 I의 전구체중의 카복실)의 보호를 필요로 할 수 있다. 이러한 보호의 필요성은 격리 작용성의 성질 및 제조방법의 조건에 따라 변할 수 있다. 이러한 보호의 필요성은 당업자에 의해 쉽게 측정된다. 이러한 보호/탈보호 방법의 사용은 또한 당해 분야의 기술내에 있다. 보호기 및 이의 용도에 대한 일반적인 기술은 문헌 "T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York,1991" 를 참고로 한다.

본 발명의 화학식 I의 화합물을 NHE-1 저해제와 조합하여 사용시 나트륨/양성자(Na^+/H^+) 교환 수송 시스템을 저해함으로써 나트륨/양성자(Na^+/H^+) 교환 수송 시스템의 촉진에 의해 야기되거나 악화되는 질환, 예를 들면 심혈관질환[예, 동맥경화, 고혈압, 부정맥증(예: 허혈성 부정맥증, 심근경색증에 기인한 부정맥증, 심근기절, 심근 기능장애, PTCA 또는 혈정용해후의 부정맥증 등), 협심증, 심장비대, 심근경색증, 심부전증(예: 울혈성 심부전증, 급성 심부전증, 심장비대 등), PTCA후의 리스테노시스, PTCl, 쇼크(예: 출혈성 쇼크, 내독소성 쇼크 등)], 신질환(예: 당뇨병, 당뇨병성 신병증, 허혈성 급성 신부전증 등), 국소빈혈 또는 허혈성 재관혈류 관련 장기 질병[예, 심근 허혈성 재관혈류 관련 질병, 급성 신부전증, 또는 관상동맥우회로술 이식술(CABG)와 같은 외과요법에 의해 유발되는 질환, 혈관수술, 장기 이식술, 비심장성 수술 또는 경피 투광성 관상동맥 혈관 확장술(PTCA)], 뇌혈관 질환(예: 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 등), 뇌허혈성 질병(예: 뇌경색증 관련 질환, 속발증으로서 뇌졸중후에 초래되는 질환 또는 뇌부종)에 대한 치료제 또는 예방제로서 유용하다.

바람직하게, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 관상동맥 우회로술 이식술(CABG) 수술, 혈관수술, 경피 투광성 관상동맥 혈관확장술(PTCA), 장기 이식술 또는 비심장성 수술이전, 도중 또는 이후에 심근 보호를 위한 제제로서 NHE-1 저해제와 조합하여 사용될 수 있다.

바람직하게, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 심장(급성 관상동맥 증후군(예: 심근 경색증 또는 불안정 협심증) 또는 뇌 허혈성 증상(예: 뇌졸중))을 겪는 환자의 심근 보호를 위한 제제로서 NHE-1 저해제와 조합하여 사용될 수 있다.

바람직하게, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 진단된 관상동맥성 심장 질환(예: 이전에 심근 경색증 또는 불안정 협심증)을 갖는 환자 또는 심근 경색증(65세 이상 및 관상 동맥성 심장 질환에 대해 둘이상의 위험 요소)에 대해 높은 위험을 갖는 환자의 만성 심근 보호를 위한 제제로서 NHE-1 저해제와 조합하여 사용될 수 있다.

추가로, NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합은 세포의 증식(예: 혈관의 섬유모세포의 증식 및 민무늬 근육세포의 증식)을 강하게 저해하는 효과를 갖는다. 이러한 이유로, 본 발명의 NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합은 질환에 사용하기 위한 귀중한 치료제이고, 세포증식은 일차 또는 이차적으로 야기되어, 따라서 항죽상 경화성제 및 당뇨병성 만기 장해, 암성 질환, 폐섬유증, 간 섬유증 또는 신장 섬유증과 같은 섬유성 질환 및 사구체 신경화증, 장기 비대 또는 과다형성, 특히 전립선의 과다형성 또는 비대, 폐섬유증, 당뇨병성 장해 또는 PTCA후의 반복성 협착, 또는 내피 세포 손상에 의해 초래되는 질환에 대한 제제로서 사용될 수 있다.

본원에서 포유동물(예: 인간)(예: 수술도중의 심근 보호 또는 진단된 관상 동맥성 심장 질환을 갖는 환자의 심장 또는 뇌 허혈성 질환 또는 만성 심장 보호, 또는 관상동맥성 심장 질환, 심장 기능장해 또는 심근 기절에 대한 위험)에서 질환을 치료하기 위한 의료 제제로서 NHE-1 저해제와 본 발명의 화합물의 조합의 용도는 통상적인 증상 발현전의 심장 보호 효력검정에서 상기 조합의 활성[문헌 " in vivo assay in Klein, H.et al., Circulation 92:912-917(1995); the isolated heart assay in Scholz, W. et al., Cardiovascular Research 29:260-268(1995); the antiarrhythmic assay in Yasutake M. et al., Am. J.Physiol.,36:H2430-H2440(1994); the NMR assay in Kolke et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg.112: 765-775(1996)"] 및 추가로 하기의 시험관내 및 생체내 시험에서 나타낸다.

이러한 효력검정은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물의 활성이 다른 공지된 화합물의 활성에 비교될 수 있는 수단을 제공한다. 이들 비교 결과는 상기 질환의 치료를 위해 포유동물(인간포함)의 투여량을 측정하는데 유용하다.

인간 NHE-1 저해 활성의 측정

인간 NHE-1 활성 및 저해제 효능의 측정을 위한 방법론은 문헌 " Watson et al., Am.J.Physiol., 24:G229-G238, 1991" 에 공개된 것을 기본으로 하고, 세포내의 pH의 NHE-중재 회수는 세포내 산성화에 따라 측정된다. 따라서, 인간 NHE-1을 안정하게 나타내는 섬유모세포(Counillon; L.et al., Mol. Pharmacol., 44:1041-1045(1993))는 콜라겐 피복된 96 측벽 판(50,000/측벽)상에 펼쳐지고, 성장 매질(DMEM: 고글루코즈, 10% 태아 소과 혈청, 50 u/ml 페니실린 및 스트렙토마이신)중에 합류로 성장한다. 융합 판은 pH 민감성 형광성 프로브 BCECF(5 μM; 오레곤주 유겐 소재의 몰러큘러 프로브스에서 시판함)와 37 ℃에서 30 분 동안 배양한다. BCECF 하중세포는 산 하중 매질(70 mM 콜린 클로라이드, 50 mM $NHCl_4$, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1.8 mM $CaCl_2$, 5 mM 글루코즈, 10 mM HEPES, pH7.5)중에서 37 ℃에서 30 분 동안 배양한 다음 형광성 상 플레이트 판독기(캘리포니아주 소재의 몰러큘러 디바이스에서 시판함)에 놓는다. BCECF 형광성은 각각 485 nM 및 525 nM의 여기 및 방출 파장을 사용하여 관측한다. 세포내 산화는 회수 매질(120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1.8 mM $CaCl_2$, 5 mM 글루코즈, 10 mM HEPES, pH 7.5±시험 조합)과 산하중 매질의 급속한 변위를 통해 초기화되고, 세포내 pH의 NHE-중재 회수는 연속적인 시간 의존성이 BCECF 형광성을 증가시킴으로써 관측된다. NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합의 효능은 50 %(IC_{50})씩 세포내 pH의 회수를 감소시키는 농도로서 계산된다. 이들 조건하에서, NHE 저해제 아밀로라이드 및 HOE-642는 각각 50 μM 및 0.5 μM 인간 NHE-1에 대한 IC_{50} 값을 가졌다.

배경 정보로서, 심근허혈성다음으로 관상동맥 우회로술 재혈관류의 명백한 기간은 계속적인 심각한 심근허혈성으로부터 심장을 보호하는 것으로 알려져 있다(문헌 " Murry et al., Circulation 74:1124-1136, 1986").

허혈성 손상으로부터 초래되는 심장 조직 손상을 방지하는데 NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합의 치료학적 효과는 본원에서 상세하게 기술한 바와 같이, 리우(Liu) 등의 문헌 " Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994" 에 기술된 시험관내에서 증명될 수 있다. 경색된 심근의 감소에 의해 나타나는 바와 같이, 심장 보호는 심근 허혈성 전처리(리우 등의 문헌 " Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994")의 시험관내 모델로서 격리된 역행하는 살포된 래트 심장에 아데노신 수용체 근을 사용하여 약학적으로 유도될 수 있다. 후술하는 시험관내 시험은 시험 화합물 또는 이 경우에 시험 조합(즉, NHE-1 길항근체와 화학식 I의 화합물의 조합)은 또한 래트 격리된 심장에 투여시 심장보호를 약학적으로 유발한다, 즉 감소된 심근경색증 크기를 갖는다. 상기 시험 조합의 효과는 허혈성 전처리 및 A1/A3 아데노신 근과 비교되고, APNEA(N^6-[2-(4-아미노페닐)에틸]아데노신)은 래트 격리된 심장중에 심장보호를 약학적으로 유발한다 (리우 등의 문헌 " Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994). 정확한 방법론은 후술하는 바와 같다.

이들 실험에 대해 사용된 프로토콜은 리우 등의 문헌 " Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994" 에 기술된 것에 근접하게 따른다. 뉴질랜드 웅성 백색 래트(3 내지 4 kg)는 나트륨 펜토바비탈(30 mg/kg, i,v.)로 마취시킨다. 상기 래트를 깊게 마취시킨후(시각상 반짝임 반사가 없음에 의해 구별함), 관을 삽입하고, 양극 압력 통풍기를 사용하여 100 %의 O_2로 통풍시킨다. 좌측 개흉을 수행하고, 심장을 노출시키고, 올가미(2 내지 0 실크)를 심장의 정점쪽으로 약 2/3의 거리로 좌측 관상동맥의 돌기 분지둘레에 너슨하게 놓는다. 가슴으로부터 심장을 제거하고 신속히(30초 미만) 란겐도르프 장치상에 놓는다. 심장을 80 mmHg의 일정 압력 및 37 ℃의 온도에서 개질된 크레브스 용액(NaCl 118.5 mM, KCl 4.7 mM, $MgSO_4$ 1.2 mM, KH_2PO_4 1.2 mM, $NaHCO_3$ 24.8 mM, $CaCl_2$ 2.5 mM 및 글루코즈 10 mM)로 비-재순환 방법으로 역행적으로 관혈류시킨다. 관혈류 pH는 95 % O_2/5 % CO_2로 기포화시킴으로써 7.4 내지 7.5에서 유지된다. 심장 온도는 생리수용 가열 저장고 및 관혈류 튜브 및 격리된 심장둘 레의 물 자켓을 사용함으로써 엄격하게 조절된다. 심장속도 및 좌측 심실 압력은 좌측 심실에 삽입되고 압력 변환기에 스테인레스 스틸 튜브를 접속시킨 라텍스 풍선을 통해 측정된다. 심실내 풍선은 팽창되어 80 내지 100 mmHg의 심장수축압력 및 10 mmHg 이하의 심장확장 압력을 제공한다. 전체 관상 흐름은 또한 관내 흐름 프로브를 사용하여 계속 관측하고, 심장 중량에 대해 표준화된다.

심장은 30 분 동안 평형화되고, 심장은 상기 파라미터내의 안정한 좌측 심실 압력을 나타내어야 한다. 심장 속도가 허혈성 영역의 30 분 전에 임의의 시간에서 180 bpm미만으로 떨어지면 심장은 실험의 잔여부에 대해 약 200 bpm의 속도를 갖는다. 허혈성 전처리는 5 분 동안 심장 관혈류(포괄적인 허혈성)의 전체 중지 및 10 분 동안 재관혈류에 의해 유발된다. 허혈성 영역은 관상 동맥 분지둘레의 올가미를 단단하게 함으로써 제공한다. 30 분의 허혈성 영역후에, 올가미를 풀고 추가의 120 분 동안 심장을 재관혈류시킨다.

약학적 심장 보호는 30 분의 허혈성 영역 이전에 30 분 동안 출발하고, 120 분의 재관혈류 기간의 말기까지 계속하는 소정의 농도에서 시험 조합, 즉 NHE-1과 화학식 I의 화합물의 조합을 주입함으로써 유발된다 시험 조합을 수용하는 심장은 허혈성 전처리 기간을 겪지 않는다. 참고 화합물, APNEA(500nM)는 30분의 허혈성 영역이전에 10 분 말단의 5 분 동안 심장을 통해 관혈류된다(시험 화합물을 수용하지 않는다).

120 분 재관혈류의 말단에서 관상 동맥 올가미를 단단하게 하고, 형광성 아연 카드뮴 설페이트 입자의 0.5 % 현탁액(1 내지 10 uM) (듀크 사이언티픽 코포레이션(캘리포니아주 팔로알토 소재))를 심장을 통해 관혈류시키고, 이는 경색 현상에 대해 위험 영역을 제외하고 모든 심근을 오염시킨다. 심장을 란겐도르프 장치로부터 제거하고, 건조시키고, 알루미늄 호일로 싸고 -20 ℃에서 밤새 저장한다. 다음날, 심장을 심실의 정점으로부터 최상부로 횡방향 단면으로 2 mm로 절단한다. 상기 절단으로 37 ℃에서 20 분 동안 포스페이트 완충 염수중에 1 %의 트리페닐 테트라졸륨 클로라이드(TTC)로 오염시킨다. TTC가 살아있는 조직(NAD 의존성 디하이드로게나제 함유)과 반응하기 때문에 이 오염은 살아있는(적색 오염) 조직과 죽은 조직(오염되지 않은 경색 조직)과는 차이가 있다. 경색 영역(오염되지 않음) 및 위험 영역(형광성 입자를 갖지 않음)은 미리 눈금을 잰 상 분석기를 사용하여 각각의 좌측 심실의 절단에 대해 계산한다. 심장사이의 위험영역의 차이에 대해 허혈성 손상을 표준화하기 위해, 데이터는 경색영역대 위험영역(%IA/AAR)의 비로서 나타낸다. 모든 데이터는 평균 ±SE로서 나타내고, 복수 비교에 대한 본페로니 보정을 갖는 만-휘트니 비-파라미

터 시험을 사용하여 통계적으로 비교된다. 중요도는 $p < 0.05$로 나타낸다.

상기 시험관내 시험으로부터의 결과는 NHE-1과 본 발명의 화합물의 조합이 비교 그룹에 비해 상당한 심장보호를 유발하는 것을 나타낸다.

허혈성 손상으로부터 초래되는 심장 조직 손상을 방지하기 위해 NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합의 치료학적 효과는 본원에서 기술한 리우 등의 문헌 " Circulation, Vol.84:350-356, 1991" 에 나타낸 생체내 시험에서 나타낼 수 있다. 생체내 검정은 염수 담체를 수용하는 비교 그룹에 비해 시험 조합, 즉 NHE-1 저해제와 함께 화학식 I의 화합물의 심장보호를 시험한다. 경색된 심근의 감소에 의해 나타내어지는 심장보호는 심근 허혈성 전처리의 자체 모델로서 연구된 경색 마취된 래트중에 정맥내로 투여된 아데노신 수용체 근을 사용하여 약학적으로 유발될 수 있다(리우의 문헌 " Circulation 84:350-356, 1991"). 상기 생체내 시험은 NHE-1 저해제와 화학식 I의 화합물의 즉시 조합이 손상되지 않은 마취된 래트에 비경구적으로 투여될 때 심장보호, 즉 감소된 심근 경색 크기를 약학적으로 유발할 수 있다. NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합의 효과는 자체로 연구된 손상되지 않은 마취된 래트중에 심장보호를 약학적으로 유발하기 위해 나타내는 A1 아데노신 근, N^6-1-(페닐-2R-이소프로필)아데노신(PIA)을 사용하여 허혈성 전처리와 비교할 수 있다. 방법론은 하기 기술된다.

수술: 뉴질랜드 백색 웅성 래트(3 내지 4 kg)을 나트륨 펜토바비탈(30 mg/kg, i.v.)으로 마취시킨다. 복부 배지느러미 중앙선 경부 절개를 통해 기관절개시키고, 양극 압력 통풍기를 사용하여 100 % 산소로 래트를 통풍시킨다. 약물 투여를 위해 좌측 경정맥 및 혈압 측정을 위해 좌측 경동맥에 카세터를 놓는다. 이어서 심장을 좌측 개흉을 통해 노출시키고, 올가미(00 실크)를 좌측 관상동맥의 돌기 분지둘레에 놓는다. 허혈성은 올가미를 단단하게 잡아당기고, 고정시킴으로써 유발된다. 올가미를 풀어 침범 영역을 재관혈류시킨다. 심근 허혈성은 치아노제 영역에 의해 나타나고, 재관혈류는 반응성 충혈에 의해 나타난다.

프로토콜: 동맥 압력 및 심장 속도가 30 분 이상 동안 안정하면 시험을 시작한다. 허혈성 전처리는 관상동맥을 5 분 동안 폐색시키고, 10 분 동안 재관혈류시킴으로써 유발된다. 약학적 전처리는 예컨대, 5 분 동안 및 추가의 개입이전에 10 분 동안 시험 조합, 즉 NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합을 주입하거나 아데노신 근 PIA(0.25 mg/kg)을 주입함으로써 유발된다. 허혈성 전처리, 약학적 전처리 또는 비처리(미처리된 담체 비교용)에 따라, 동맥은 30 분 동안 폐색된다음 2시간 동안 재관혈류되어 심근경색을 유발한다. 시험 조합 및 PIA는 염수 또는 다른 적합한 담체중에서 용해되고, 각각 1 내지 5 mg/kg에서 전달된다.

오염(리우 등의 문헌 " Circulation 84:350-356, 1991"): 2 시간의 재관혈류 기간의 말단에서, 심장을 빨리 제거하고, 란겐도르프 장치상에 매달고, 체온(38℃)로 가열된 보통 염수로 1 분 동안 분출시킨다. 이어서 올가미로서 사용된 실크 봉합선을 동맥이 재폐색되기 전에 단단히 묶고, 듀크 사이언티픽 코포레이션(캘리포니아주 팔로알토소재)으로부터 입수가능한 형광성 아연 카드뮴 설페이트 입자(1 내지 10 um) 0.5% 현탁액을 위험 영역(비형광성 심실)을 제외하고 모든 심근을 오염시키기 위한 관혈류로 주입된다. 이어서, 심장을 급속 냉동시키고 -20 ℃에서 밤새 저장한다. 다음날, 심장을 2 mm로 절단하고, 1 %의 트리페닐 테트라졸륨 클로라이드(TTC)로 오염시킨다. TTC가 살아있는 조직과 반응하기 때문에, 이 오염은 살아있는(적색 오염) 조직과 죽은 조직(오염되지 않은 경색 조직)을 구별한다. 경색된 영역(오염되지 않음) 및 위험영역(비형광 입자)는 미리 눈금을 잰 상 분석기를 사용하여 각각의 좌측 심실의 절단면에 대해 계산한다. 심장사이의 위험 여역중에 차이에 대한 허혈성 손상을 표준화하기 위해 데이터는 경색 영역 대 위험영역의 비(%IA/AAR)로서 나타낸다. 모든 데이터는 평균 ± SEM으로 나타내고, 단일 요소 ANOVA 또는 만 휘트니 비 파라미터 시험을 사용하여 통계적으로 비교된다. 중요도는 $p < 0.05$로 나타낸다.

NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합은 비 심장 조직(예: 뇌 또는 간)에 허혈성 손상을 감소시키거나 방지하고, 과학 문헌에 교시된 이용절차에 대해 시험할 수 있다. 이러한 시험에 NHE-1과 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합은 바람직한 경로 및 투여 담체 및 허혈성 에피소드 이전, 허혈성 에피소드 도중, 허혈성 에피소드(재관혈류 기간) 후 또는 후술하는 임의의 실험 단계에서 바람직한 투여 시간에서 투여될 수 있다.

NHE-1 저해제와 본 발명의 화학식 I의 화합물의 조합의 잇점은 예컨대 문헌 " Park, et al(Ann. Neurol. 1988;24:543-551)" 의 방법을 사용하여 포유동물에서 나타날 수 있다. 파크등의 절차에 따라서, 웅성 스프라그 돌리 래트는 2 %의 할로탄으로 초기에 마취되고, 이후에 산화질소-산소 혼합물(70 % : 30 %)을 함유하는 0.5 내지 1 %의 할로탄으로 기계적 통풍시킨다. 이어서 기관개구술을 실시한다. 통풍기의 스트로크 용적은 약 35 mmHg 및 적절한 동맥 산화(PaO_2 > 90 mmHg)에서 동맥 이산화탄소 장력을 유지하기 위해 조절된다. 체온은 직장 온도계에 의해 관측될 수 있고, 상기 동물은 필요한 경우에 외부 열에 의해 온도를 유지할 수 있다. 이어서, 상기 동물은 조작 현미경하에서 좌측 중간 대뇌 동맥(MCA)의 주 트렁크를 노출시키기 위해 일시적인 두개골 절개를 수행하고, 노출된 동맥은 뇌 코텍스 및 기저 신경절중에 큰 허혈성 장애를 발생시키기 위해 미세극성 응집으로 폐색시킨다. MCA 폐색의 3 시간 후에, 래트를 2 % 할로탄으로 깊게 마취시키고, 개흉을 수행하여 좌측 심실로 헤파린화 염수를 주입한다. 유출물을 우측 심박의 절개를 통해 수집한다. 염수 세척물은 약 200 ml의 40 % 포름알데히드, 빙초산 및 절대 메탄올 용액(FAM; 1:1:8, v/v/v)이고, 상기 동물은 방출하고, 머리를 24시간 동안 고정시켜 저장한다. 이어서, 뇌를 제거하고, 절개하고, 파라핀 왁스로 적층시키고, 접합시킨다(뇌당 0.2 mm의 약 100개의 접합부). 이어서, 접합부를 헤마톡실린-에오신으로 오염시키거나 크레실 바이오렛과 룩솔 패스트 블루의 조합으로 오염시키고, 광 현미경에 의해 조사시켜 확인하고 미리 눈금을 잰 상 분석기를 사용하여 허혈성 손상을 정량화한다. 허혈성 용적 및 영역은 절대 단위(mm^3 및 mm^2)로 나타내고, 조사된 전체 영역의 백분율로 나타낸다. MCA 폐색에 의해 유발된 허혈성 뇌 손상을 감소시키기 위한 본 발명의 조성물 및 방법의 효과는 플라세보-처리된 비교용의 래트로부터 뇌 접합에 비해 처리 그룹의 래트로부터 뇌 접합의 상대 또는 절대 허혈성 손상의 영역 또는 용적의 감소를 기준으로 한다.

한편으로, 허혈성 뇌 손상을 감소시키기 위해 본 발명의 잇점을 나타내는데 이용될 수 있는 다른 방법은 문헌 " Nakayama, et al. in Neurology 1988, 38:1667-1673; Memezawa, et al. in Stroke 1992, 23:552-559; Folbergrova, et al. in Proc. Natl. Acad. Sci 1995, 92:5057-5059; and Gotti, et al. in Brain Res. 1990, 522:290-307" 에 기술된 방법을 포함한다.

허혈성 간 손상을 감소시키기 위한 본 발명의 조성물 및 방법의 잇점은 예컨대 문헌 " Yokoyama, et al. (Am.J.Physiol. 1990;258:G564-G570)" 의 방법을 사용하여 포유동물에서 나타낼 수 있다. 요코야마 등의 절차에 따라서, 조숙한 웅성 스프라그 돌리 래트를 나트륨 펜토바비탈(40 mg/kg i.p.)로 마취시킨다음 상기 래트를 트라케오토마이즈시키고 실내 공기로 기계적으로 환기시킨다. 간을 적출하고, 일정 온도(37℃)에서 유지된 환경 챔버중에 놓은다음, 변형된 헤모글로빈이 없는 크레브스-헨셀레이트 완충기(mM: 118NaCl, 4.7KCl, 27$NaHCO_3$, 2.5$CaCl_2$, 1.2$MgSO_4$, 1.2KH_2PO_4, 0.05 EDTA 및 11 mM 글루코즈 + 300U 헤파린)으로 15 cm H_2O의 일정 압력에서 문맥을 통하여 살포한다. 살포물의 pH는 95 %의 O_2-5 %의 CO_2로 완충제를 기체화함으로써 7.4로 유지된다. 각각의 간은 30 분의 수세 및 평형 기간(예비허혈성기간)다음으로 2 시간의 포괄적인 허혈성 기간후에 예비-허혈성 기간과 동일한 조건하에서 2 시간의 재관혈류 동안 일회 통과 방법으로 20 ml/분의 유동속도에서 살포한다. 살포 샘플은 헤파토셀룰러 효소, 예컨대 아스파테이트 아미노-트랜스페라제(AST), 알라닌 아미노-트랜스페라제(ALT) 및 락테이트 디하이드로게나제(LDH)의 외관(이는 절차동안에 허혈성 간 조직 손상 정도를 정량적으로 반영한다)에 대해 분석한다. 살포물중의 AST, ALT 및 LDH 활성화는 문헌 " Nakano, et al.(Hepatology 1995;22:539-545)" 에 교시된 자동 코닥 에크타켐 500 분석기를 사용하는 반사광 측정 방법과 같은 수개의 방법에 의해 측정할 수 있다. 폐색에 의해 유발된 허혈성 간 손상을 감소시키기 위한 본 발명의 조성물 및 방법의 효과는 플라세보 처리된 비교 그룹의 래트로부터의 살포된 간에 비해 처리 그룹의 래트로부터 살포된 간의 폐색기간 및/또는 후허혈성 재살포 기간도중에 헤파토셀룰러 효소의 이완의 감소를 기본으로 한다.

허혈성 간 손상을 감소시키기 위한 본 발명의 조성물 및 방법의 효과를 나타내는데 이용되는 다른 방법 및 파라미터는 문헌 " Nakano, et al.(Hepatology 1995;22:539-545)" 에 기술된 것을 포함한다.

글리코겐 포스포릴라제 저해제는 본 발명의 제 2 화합물로서 사용될 수 있다. 글리코겐 포스포릴라제 저해제란 용어는

글리코겐 포스포릴라제의 효소 작용을 감소시키거나, 지연시키거나 제거하는 임의의 물질 또는 제제 또는 물질 및/또는 제제의 조합을 지칭한다. 오늘날 알려진 글리코겐 포스포릴라제의 효소 작용은 글리코겐 분자와 글루코스-1-포스페이트에 대한 포스페이트 및 원래 글리코겐 분자(글리코겐분해)보다 짧은 한 개의 글루코실 잔기인 글리코겐 분자의 가역적인 반응의 촉매의 글리코겐의 분해이다. 이러한 작용은 표준 분석법(예: 후술함)에 따라 당업자에 의해 쉽게 측정된다. 이들 각종 화합물은 하기 PCT 출원 공보 WO96/39384호 및 WO96/39385호에 기술된 것을 포함한다. 그러나, 다른 글리코겐 포스포릴라제 저해제는 당업자에게 공지될 것이다.

화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 알도스 리덕타제 저해제와 화학식 I의 화합물의 상호 선구약제, 상기 임의의 약학적으로 허용가능한 염 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 그의 선구약제 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염 및 (a) 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, (b) NHE-1 저해제, 그의 선구약제 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 글리코겐 포스포릴라제 저해제, 그의 선구약제 또는 상기 글리코겐 포스포릴라제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염은 이후 총칭하여 " 본 발명의 활성 화합물 및 조성물" 이라 칭한다.

본 발명의 활성 화합물은 경구, 비경구 및 국소적인 것을 비롯한 각종 편의적인 투여 형태에 의해 치료의 필요성이 있는 개체에게 투여할 수 있다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 일회 또는 수회 투여량으로 1일당 치료할 개체의 체중의 약 0.001 내지 10 mg/kg, 바람직하게 약 0.01 내지 10 mg/kg의 투여량에서 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 것이다. 화학식 I의 화합물 및 알도스 리덕타제 저해제의 상호 선구약제는 일반적으로 일회 또는 수회 투여량으로 1일당 치료할 개체의 체중의 약 0.001 내지 10 mg/kg, 바람직하게 약 0.01 내지 10 mg/kg의 투여량에서 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 것이다. 화학식 I의 화합물 및 알도스 리덕타제 저해제를 함유하는 조성물은 1일당 치료할 개체의 체중의 약 0.001 내지 약 100 mg, 바람직하게 약 0.01 내지 약 10 mg/kg의 각각의 활성 성분(즉, 화학식 I의 화합물 및 알도스 리덕타제 저해제)을 경구적으로 또는 비경구적으로 투여할 것이다. 화학식 I의 화합물 및 NHE-1 저해제를 함유하는 조성물은 일반적으로 1일당 치료해야할 개체 체중의 kg당 화학식 I의 화합물의 약 0.001 내지 100 mg 및 NHE-1 저해제의 약 0.001 내지 100 mg/kg/1일의 투여량에서 경구적으로 또는 비경구적으로 투여할 것이다. 특히 바람직한 투여량은 화학식 I의 화합물의 약 0.01 내지 10 mg/kg/1일 및 상기 NHE-1의 약 0.01 내지 50 mg/kg/1일을 함유한다. 화학식 I의 화합물 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제를 함유하는 조성물은 일반적으로 1일당 치료해야될 개체의 체중 kg당 화학식 I의 화합물의 약 0.001 내지 100 mg 및 상기 글리코겐 포스포릴라제 저해제 0.005 내지 50 mg/kg/1일, 바람직하게 화학식의 화합물의 0.01 내지 10 mg/kg/1일 및 상기 글리코겐 포스포릴라제 저해제의 0.01 내지 25 mg/kg/1일, 가장 바람직하게는 상기 화학식의 화합물의 0.01 내지 10 mg/kg/1일 및 상기 글리코겐 포스포릴라제 저해제의 0.1 내지 15 mg/kg/1일로 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 것이다. 그러나, 투여시 몇가지 변수는 치료될 개체의 상태에 따라 발생할 것이다. 투여에 책임이 있는 사람은 각 개체에 대한 적절한 투여량을 측정할 것이다.

본 발명의 활성 화합물 및 조성물은 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 일회 또는 수회 투여량으로 투여될 수 있다. 적합한 약학적 담체는 불활성 고형 희석제 또는 충전제, 살균 수용액 및 각종 유기 용매를 포함한다. 본 발명의 화학식 I의 활성 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 조합함으로써 형성된 약학적 조성물은 정제, 분말, 마름모꼴 정제, 시럽, 주사용액등과 같은 각종 투여 형태로 쉽게 투여된다. 이들 약학적 조성물은, 바람직하게는 조미료, 바인더, 부형제등과 같은 부가 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여를 위해, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산칼슘과 같은 각종 부형제를 함유하는 정제는 폴리비닐피롤리돈, 자당, 젤라틴 및 아카시아와 같은 바인딩제와 함께 전분, 알긴산 및 특정 착화합물 실리케이트와 같은 각종 붕괴제와 함께 사용될 수 있다. 추가로, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제는 가끔 정제 목적으로 유용하다. 유사한 형태의 고형 조성물은 또한 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다.

바람직한 물질은 락토즈 또는 우유 당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 또는 연금약액이 경구 투여에 대해 바람직한 경우에, 필수 활성 성분은 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 조합물과 함께 각종 감미료 또는 향료, 착색물질 또는 염료 및, 바람직하게는 유화제 또는 부유제와 조합될 수 있다.

비경구적 투여를 위해, 본 발명의 활성 화합물 및 조성물 용액은 참기름 또는 땅콩유, 프로필렌 글리콜 또는 살균 수용액이 사용될 수 있다. 이러한 수용액은 필요한 경우에 적합하게 완충되어야 하고, 액체 희석제는 먼저 충분한 염수 또는 글루코즈와 등장성을 부여해야 한다. 이들 특정 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복막내 투여에 적합하다. 이와 결부되어, 사용된 살균 수성 매질은 당해분야에 공지된 표준 기법에 의해 모두 쉽게 이용가능하다.

본 발명의 화학식 I의 화합물의 투여는 임의의 방법을 통해 바람직한 조직(예: 신경, 신장, 망막 및/또는 심장 조직)에 우선적으로 본 발명의 화합물을 전달할 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 비경구, 십이지장내 경로 등을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 1회(예: 1일 1회) 또는 다수의 투여량 또는 일정한 주입으로 투여된다.

NHE-1 저해제와 조합하여 화학식 I의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 예컨대, 허혈성 증상(예: 심근 경색)의 결과로서 허혈성/재관혈류 손상(예: 심장, 뇌, 폐, 신장, 간, 창자, 근육, 망막)에 감수성일 수 있는 임의의 조직에 바로 영향을 주는 손상을 감소시키거나 최소화시키는데 유용하다. 따라서, 상기 조성물은 허헐성(예: 심근 허혈성)의 위험을 갖는 환자의 조직 손상(예: 심근 조직)을 방지하고, 즉 둔하거나 저지하기 위해 예방적으로(예기적으로 또는 예방적으로) 유용하게 사용된다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 경구적으로 또는 비경구적으로(예: 정맥내, 근육내, 피하 또는 골수내)에 투여된다. 국소 투여는 또한 예컨대, 환자가 위장 질환을 겪거나 치료법이 수행하는 의사에 의해 측정되는 바와 같이 조직 또는 기관의 표면에 최상으로 적용되는 경우에 나타날 수 있다.

물론 투여되는 화합물의 양 및 시간은 처리되는 개체, 고통의 심각도, 투여 방법 및 처방 의사의 판단에 의존할 것이다. 따라서, 환자대 환자 변동성 때문에, 소정의 투여량은 가이드라인이 있고, 의사는 약물의 투여량을 적정하여 의사가 환자에 대해 적절한 치료를 할 수 있다. 바람직한 치료의 정도를 고려하여, 의사는 환자의 연령, 노출 질환의 존재 뿐만 아니라 다른 질환의 존재와 같은 각종 요인에 균형을 맞추어야 한다.

따라서, 예컨대 본 발명의 화학식 I의 화합물을 투여하는 한가지 형태는 심근 허혈성의 위험이 있는 수술이전(예: 수술(예: 심장 수술)이전에 24 시간 이내), 수술도중 또는 수술후(예: 수술후 24 시간 이내)에 바로 투여될 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 화합물은 또한 만성 1일 형태로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 본 발명의 화학식 I의 화합물중의 하나 이상을 포함하는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 임의의 편의적인 경구, 비경구, 직장 또는 피부 투여 형태로 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다.

피부(예: 국소) 투여의 목적으로, 희석 살균제, 수성 또는 부분적으로 수용액(보통 약 0.1 내지 5 %의 농도), 다르게는 상기 비경구 용액과 유사한 것이 바람직하다.

임의량의 활성 성분을 갖는 각종 약학 조성물을 제조하는 방법이 당업자에게 공지되어 있고, 또는 본 명세서의 내용에서 명확해질 것이다. 예컨대, 약학 조성물을 제조하는 방법은 문헌 "Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition(1995)" 을 참고로 한다.

본 발명에 따르는 약학 조성물은 예컨대 본 발명의 화합물(들)을 0.0001 내지 95 % 함유할 수 있다. 임의로, 투여되는 조성물 또는 배합물은 치료하는 개체의 질병/증상을 치료하기에 효과적인 양으로 본 발명에 따르는 화합물(들) 함량을 함유할 것이다.

본 발명의 조합의 2개의 상이한 화합물은 동시에 또는 임의의 순서로 계속, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 단일 약학 조성물 및 전술한 바와 같은 알도스 리덕타제 저해제 또는 전술한 글리코겐 포스포릴라제 저해제 또는 심장혈관제로서 투여될 수 있다.

본 발명은 개별적으로 투여될 수 있는 활성 성분의 조합과 본원에 기술된 질병/증상의 치료에 관한 양태를 갖고, 본 발명은 또한 개별 약학 조성물을 개별 키트 형태로 결합하는 것에 관한 것이다. 키트는 2개의 개별 약학 조성물, 즉 전술한 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제 또는 이러한 화합물 또는 선구약제의 염 및 제 2 화합물을 포함한다. 키트는 용기, 분리 병 또는 분리 호일 패킷과 같은 개별 조성물을 함유하는 수단을 포함한다. 전형적으로, 키트는 개별 성분의 투여를 위한 방향을 포함한다. 키트 형태는 특히 개별 성분이 바람직하게 상이한 투여 형태(예: 경구 및 비경구)로 투여되고, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 또는 조합의 개별 성분의 적정이 처방 의사에 의해 의도될 때 특히 유리하다.

이러한 예에서 키트는 소위 발포제 팩이다. 발포제 팩은 포장 산업에서 널리 공지되어 있고, 약학적 단위 투여 형태(정제, 캡슐 등)의 포장을 위해 광범위하게 사용된다. 발포제 팩은 일반적으로 바람직하게 투명한 가소성 물질의 호일로 덮힌 비교적 강성 물질의 시이트로 이루어진다. 포장 공정도중에 오목한 곳은 가소성 호일에 형성된다. 오목한 곳은 포장된 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태를 갖는다. 이어서, 정제 또는 캡슐은 오목한 곳에 놓이고, 비교적 강성 물질의 시이트는 오목한 곳이 형성되는 방향으로부터 반대인 호일의 면에서 가소성 호일에 대해 밀봉된다. 그 결과로서, 정제 또는 캡슐은 가소성 호일과 시이트사이의 오목한 곳에서 밀봉된다. 바람직하게, 시이트의 강도는 정제 또는 캡슐이 오목한 곳상에 압력을 수동적으로 가함으로써 발포제 팩으로부터 제거될 수 있고, 개방부는 오목한 곳에서 시이트에 형성된다. 정제 또는 캡슐은 상기 개방부를 통해 제거될 수 있다.

키트상에 기억 보조물, 예컨대 정제 또는 캡슐의 형태로 제공하는 것이 바람직할 수 있고, 여기서 수는 섭생의 일자에 해당하고, 규정된 정제 또는 캡슐은 섭취되어야 한다. 이러한 기억 보조물의 예로는 카드상에 날염된 칼렌다, 예컨대 " 첫째주, 월요일, 화요일 등... 둘째주, 월요일, 화요일... 등" 을 들 수 있다. 기억 보조물의 다른 변형은 쉽게 명백해질 것이다. " 1일 투여량" 은 소정의 날에 섭취되는 일회용 정제 또는 캡슐 또는 다수의 알약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 1일 투여량은 하나의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고, 제 2 화합물의 1일 투여량은 다수의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고, 그의 역도 가능하다. 기억 보조물은 이를 반영해야 한다.

본 발명의 다른 특정 양태에서, 의도하는 순서의 시간에서 1일 투여량을 분배하는 분배기가 제공된다. 바람직하게, 분배기는 섭생과 추가로 순응하기 위해 기억 보조물을 구비한다. 이러한 기억 보조물의 예로는 분배되는 다수의 1일 투여량을 나타내는 기계적 계수기이다. 이러한 기억 보조물의 다른 예로는 액정 판독기와 결합된 전지 마이크로칩 메모리, 또는 최근 1일 투여량을 섭취하고/섭취하거나 다음 투여량을 섭취할 때 하나가 남는 날을 기록하는 자동 암시 신호이다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 일반적으로 편리한 제형으로 투여될 것이다. 하기의 제형의 예는 단지 예시적인 것이고, 본 발명의 범주를 제한하는 것은 아니다.

제형에서, " 활성 성분" 은 본 발명의 화합물(들)을 의미한다.

제형 1: 젤라틴 캡슐

하기 성분을 사용하여 경질 젤라틴 캡슐을 제조한다:

성분	함량(mg/캡슐)
활성 성분	0.25 내지 100
전분(NF)	0 내지 650
전분 유동성 분말	0 내지 50
실리콘 유체 350센티스톡	0 내지 15

하기 성분을 사용하여 정제 제형을 제조한다:

제형 2: 정제

성분	함량(mg/정제)
활성 성분	0.25 내지 100
셀룰로즈(미세결정)	200 내지 650
이산화규소(발연)	10 내지 650
스테아르산	5 내지 15

상기 성분을 블렌드하고 압축하여 정제를 형성한다.

한편으로, 활성 성분 0.25 내지 100 mg을 각각 함유하는 정제는 하기와 같이 제조한다:

제형 3: 정제

성분	함량(mg/정제)
활성 성분	0.25 내지 100
전분	45
셀룰로즈(미세결정)	35
폴리비닐피롤리돈(물중에 10%용액)	4
나트륨 카복시메틸 셀룰로즈	4.5
마그네슘 스테아레이트	0.5
활석	1

활성성분, 전분 및 셀룰로즈는 45메쉬 U.S 체를 통과하여 철저히 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈 용액을 생성된 분말로 혼합한 다음 14메쉬 U.S 체를 통과시킨다. 제조된 과립을 50 내지 60 ℃로 건조시키고, 18메쉬 U.S 체를 통과시킨다. 60U.S 체를 이미 통과한 나트륨 카복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 활석을 과립에 가하고, 혼합한 다음 정제 기상에서 압축시켜 정제를 얻는다.

5 ml의 투여량당 활성성분 0.25 내지 100 mg을 각각 함유하는 현탁액을 하기와 같이 제조한다:

제형 4: 현탁액

성분	함량(mg/5ml)
활성 성분	0.25 내지 100mg
나트륨 카복시메틸 셀룰로즈	50mg
시럽	1.25mg
벤조산 용액	0.10ml
향료	q.v.
색	q.v.
정제수	5ml

활성성분을 45메쉬 U.S 체를 통과시키고 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 및 시럽으로 혼합하여 부드러운 페이스트를 형성한다. 벤조산 용액, 향료 및 색을 어느정도의 물로 희석시키고, 가하고, 교반시킨다. 이어서 충분한 물을 가하여 필요한 용적을 생성한다. 하기 성분을 함유하는 에어로졸 용액을 제조한다:

제형 5: 에어로졸

성분	함량(중량%)
활성 성분	0.25
에탄올	25.75
추진제22(클로로디플루오로메탄)	74.00

활성성분을 에탄올과 혼합하고, 혼합물을 추진제 22에 가하고, 30℃로 냉각시키고, 충진 장치로 운반한다. 이어서 필요량을 스테인레스 스틸 용기로 공급하고, 나머지 추진제로 희석시킨다. 이어서 밸브 유니트를 용기에 장착한다. 좌약을 하기와 같이 제조한다:

제형 6: 좌약

성분	함량(mg/좌약)
활성 성분	250
포화 지방산 글리세라이드	2000

활성성분을 60메쉬 U.S 체를 통과시키고 미네랄 필수 열을 사용하여 이미 용융된 포화 지방산 글리세라이드중에 현탁시킨다. 이어서 혼합물을 평균 2g 용량의 좌약 성형틀에 붓고 냉각시킨다.

정맥내 제형을 하기와 같이 제조한다:

제형 7: 정맥내 용액

성분	함량
활성 성분	25mg 내지 10,000mg
등장성 염수	1000ml

상기 성분의 용액은 환자에게 정맥내로 투여된다.

상기 활성 성분은 또한 제제의 조합일 수 있다.

일반적인 실험 절차

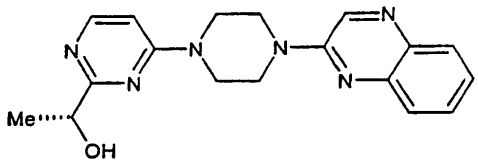
토마스-후버 모세관 융점 장치상에서 융점을 측정하고, 보정하지 않는다. ^{1}H NMR 스펙트럼을 양성자에 대해 250, 300 또는 400 MHz에서 약 23 ℃에서 브루커 AM-250(메사추세츠주 빌레리카소재의 브루커 캄파니), 브루커 AM-300, 바리안 XL-300(캘리포니아주 팔로알토소재의 바리안 캄파니) 또는 바리안 유니티 400상에서 얻었다. 화학적 변위를 내부 참고로서 잔여 클로로포름(7.26ppm), 디메틸설폭시드(2.49ppm) 또는 메탄올(3.30ppm)에 대해 ppm(δ)으로 기록한다. 패크 형태 또는 피크 형태에 대한 설명은 하기와 같이 정의한다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; c, 콤플렉스; br, 넓음; app, 명확함. 저공명 질량 스펙트럼을 피손스(마이크로매스) 트리오 1000 질량 스펙트럼(매사추세츠주 베벌리소재의 마이크로매스 인코포레이티드)상의 서모스프레이(TS) 조건하에서, 휴렛 패커드 5989A 입자 빔 질량 스펙트럼(캘리포니아주 팔로 알토소재의 휴렛 패커드 캄파니)상에 화학 이온화(CI)하에서 또는 피손스(마이크로매스) 플랫폼 II 스펙트럼상에서 기압 화학 이온화(APCI)하에서 얻었다. 지시 용매중에서 지시 농도에서 약 23 ℃에서 1dcm의 표준 경로 길이를 상요하여 퍼킨-엘머 241 MC 폴라리미터(코넥티컷주 노르워크소재의 퍼킨-엘머)상에서 광학 회전을 얻었다.

유리 컬럼중에 베이커 실리카 겔(40 ㎛, 뉴저지주 필립스버그소재의 제이.티.베이커) 또는 실리카겔 60(뉴저지주 깁스타운 소재의 이엠 사이언세스)상에서 지시 용매의 유동(플래쉬 크로마토그래피) 또는 상표명(플래쉬 40) 또는 상표명 플래쉬 12(버지니아주 챠로테스빌소재의 바이오타지) 카트리지중에 저급 질소 또는 공기압을 사용하여 액체 칼럼 크로마토그래피를 수행하였다. 크로마트론(캘리포니아주 팔로알토소재의 해리손 리서치)을 사용하여 방사상 크로마토그래피를 수행하였다. " 농축된" 및 " 증발된" 이란 용어는 50 ℃ 이하의 욕조 온도로 부치 B-171 바코복스(뉴욕주 웨스트베리 소재의 브링크만 인스트루먼츠 인코포레이티드) 또는 부치 B-177 바코복스에 의해 생성된 물 흡입기 압력 또는 유사한 압력에서 회전식 증발기를 사용하여 용매를 제거하는 것을 일컫는다. 1기압이상의 압력에서 수소기체의 사용을 필요로하는 반응은 파르 수소 장치(일리노이스주 몰린소재의 파르 인스트루먼트 캄파니)를 사용하여 수행하였다. 다른 규정이 없는한, 시판하는 공급원으로부터 시약을 얻었다. " d" , " h" 및 " min" 은 각각 " 일" , " 시간" 및 " 분" 을 지칭한다.

실시예

실시예 1

(R)-1-[4-(4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: (R)-1-(4-(4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트

이소프로판올(240 mL)중 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트 (제조방법 5에 따라 제조됨, 7.3 g, 36.2 mmol)의 용액에 트리에틸아민(10.1 mL, 72.4 mmol)을 첨가한 후 2-(1-피페라지닐) 퀴녹살린(10.1 g, 47.1 mmol; J. Med. Chem. 1981,24,93)을 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 농축하였다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(5x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 증발시키고 속성 칼럼 크로마토그래피(2% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 실시예 1 단계 A의 표제 화합물 12.4 g (91 %)을 황색 발포체로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.61 (td, 1H), 7.44 (td, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 3.96-3.84 (c, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.61 (d, 3H); MS (CI/NH_3) 379 (MH^+).

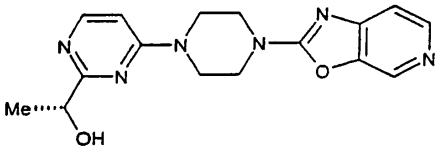
단계 B: (R)-1-[4-(4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올

테트라하이드로푸란/물/메탄올 3:1:1 혼합물(375 mL)중 (R)-1-[4-(4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트 (실시예 1, 단계 A에 따라 제조됨, 14.1 g, 37.2 mmol)의 용액에 수산화리튬 하이드레이트(4.7 g, 112 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 45분 동안 교반하고 농축하고 클로로포름으로 추출하였다(6x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(2x; 2% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 표제 화합물 11.3g(90%)을 헥산 적정 후 흐린 황색 고형물로서 수득하였다. mp: 106.5 - 108℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.61 (td, 1H), 7.44 (td, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.95-3.85 (c, 8H), 1.54 (d, 3H); MS (CI/NH_3) 337 (MH^+); $[\alpha]_D$ +15.3 (c 2.3, MeOH).

실시예 2

(R)-1-[4-(4-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: (R)-1-[4-(4-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

이소프로판올(38 mL)중 2-(1-피페라지닐)옥사졸로[5,4-c]피리딘(775 mg, 3.8 mmol; J. Org. Chem. 1995,60, 5721)의 용액에 (R)-l-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조방법 7에 따라 제조됨, 868 mg, 3.8 mmol)를 첨가하고 트리에틸아민 (1.6 mL, 11.4 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 밤새 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시켜 증발시켰다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(2x; 3% 메탄올/클로로포름 이어서 6→8% 메탄올/에틸 아세테이트, 본원에서 사용된 화살표 →는 구배를 의미한다)에 의해 정제하여 실시예 2, 단계 A의 표제 화합물 1.2 g (79%)을 흐린 황색 오일로서 수득하였고, 이는 정치시 고형화되었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 3.85 (s, 8H), 2.42 (t, 2H), 1.78 -1.61 (c, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.98 (t, 3H); MS (APCI) 397 (MH^+).

단계 B: (R)-1-[4-(4-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올

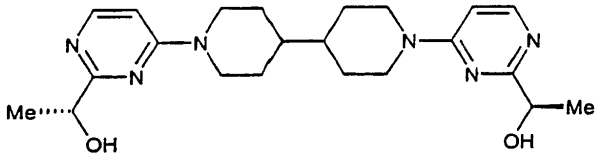
메탄올 (30 mL)중 (R)-1-[4-(4-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 2, 단계 A에 따라 제조됨, 1.2 g, 3.0 mmol)의 용액에 탄산칼륨(823 mg, 6.0 mmol)을 첨가하였다.

상기 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 포화된 수성 염화암모늄으로 희석하고 농축하여 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(6% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 헥산으로 적정한 후 표제 화합물 915 mg(94%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp : 181 - 183 ℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.54 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.71 (q, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.86-3.83 (c, 8H), 1.50 (d, 3H); MS (APCI) 327 (MH^+); $[\alpha]_D$ +15.3 (c 0.5, MeOH).

실시예 3

1R-(4-[1'-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-[4,4']비피페리디닐-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올



이소프로판올(3 mL)중 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에탄올(제조방법 10에 따라 제조됨, 100 mg, 0.63 mmol), 4,4'-비피페리딘 디하이드로클로라이드(76 mg, 0.32 mmol), 및 트리에틸아민(0.44 mL, 3.2 mmol)의 혼합물을 밤새 환류하고 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(4x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(Biotage Flash 40S™, 5% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 표제 화합물 110㎎(85%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp: 144-153℃

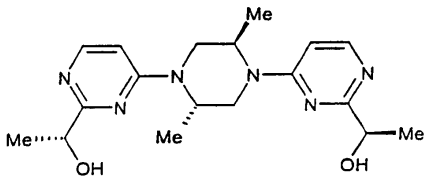
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.14 (d, 2H), 6.36 (d, 2H), 4.67 (q, 2H), 4.53-4.28 (c, 4H), 2.84 (t, 4H), 1.82 (d, 4H), 1.49 (d, 6H), 1.43-1.40 (c, 2H), 1.30-1.18 (c, 4H); MS (APCI) 413 (MH^+); $[\alpha]_D$ +22.6 (c 1.0, MeOH).

실시예 4 내지 8

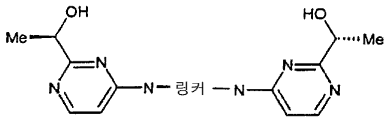
실시예 4 내지 8을 실시예 3의 방법과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.

실시예 4

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,5S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올mp: 153-155℃



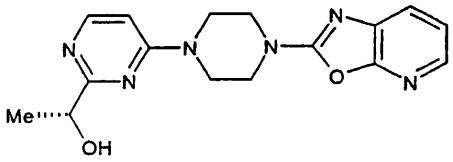
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, 2H), 6.40 (d, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.28 (dd, 2H), 3.51-3.45 (c, 4H), 1.51 (d, 6H), 1.23 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +18.6 (c 1.2, $CHCl_3$).



실시예	N-링커-N	mp (°C)	MS (MH^+)
5	N,N'-에틸렌디아민	141-143	333
6	[1,4]디아제판	136-138	345
7	4,4'-에틸렌비피페리딘		441
8	메틸-피페리딘-4-일메틸-아민		373

실시예 9

(R)-1-[4-(4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: 2-(1-피페라지닐)옥사졸로[5,4-b]피리딘

2-(티오메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘(9.2 g, 55.5 mmol; J. Org. Chem. 1995,60,5721) 및 피페라진(23.9 g, 277 mmol)의 혼합물을, 플라스크의 측면 아래에 있는 화합물을 세척하기 위해 사용된 소량의 에틸 아세테이트과 함께 1.5시간 동안 90℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 20% 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(4x). 결합된 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고(1x), 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(3→5% 메탄올/클로로포름 + 1 % 수산화암모늄)에 의해 정제하여 실시예 9, 단계 A의 표제 화합물 9.1 g(81 %)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.92 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 3.74-3.70 (c, 4H), 3.02-2.97 (c, 4H); MS (APCI) 205 (MH^+).

단계 B: (R)-1-[4-(4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

이소프로판올(100 mL)중 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트 (제조방법 7에 따라 제조됨, 6.8 g, 29.9 mmol) 및 트리에틸아민(12.5 mL, 89.6 mmol)의 혼합물에 2-(1-피페라지닐)옥사졸로[5,4-b]피리딘(실시예 9, 단계 A에 따라 제조됨, 6.1 g, 29.9 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 밤새 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 증발시켰다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(1.5 → 2% 메탄올/클로로포름)에

의해 정제하여 실시예 9, 단계 B의 표제 화합물 11.1 g(94%)을 황색 오일로서 수득하고 이는 정치시 고형화되었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.28 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 3.85 (app s, 8H), 2.42 (t, 2H), 1.78 -1.61 (c, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.98 (t, 3H); MS (APCI) 397 (MH^+).

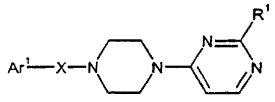
단계 C: (R) - 1 - [4 - (4 - 옥사졸로[5,4 - b]피리딘 - 2 - 일 - 피페라진 - 1 - 일) - 피리미딘 - 2 - 일] - 에탄올

디옥산(11.5 mL)중 (R) - 1 - [4 - (4 - 옥사졸로[5,4 - b]피리딘 - 2 - 일 - 피페라진 - 1 - 일) - 피리미딘 - 2 - 일] - 에틸 부티레이트(실시예 9, 단계 B에 따라 제조됨, 11.0 g, 27.6 mmol)의 용액에 진한 염화수소산(23 mL, 276 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 6 N 수성 수산화나트륨으로 중화하고 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(3.5% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 표제 화합물 8.4 g(93%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp: 153 - 156℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.85-3.82 (c, 8H), 1.51 (d, 3H); MS (CI/NH_3) 327 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.1 (c 1.0, MeOH).

실시예 10 내지 15

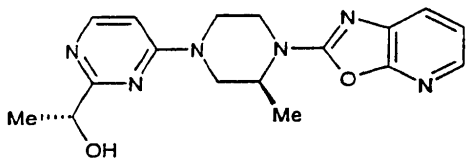
실시예 10 내지 15을 실시예 9와 유사한 방법으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



실시예	X-Ar^1	R^1	mp (°C)	MS (MH^+)
10	옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일	(R)-$CH(CH_3)OH$	178-180	327
11	옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일	-$C(CH_3)_2OH$	181-184	341
12	옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일	(±)-$CH(CH_3)OH$	153-158	327
13	옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일	(S)-$CH(CH_3)OH$	175-179	327
14	퀴녹살린-2-일	(±)-$CH(CH_3)OH$	102-105	337
15	(5-요오도)-벤족사졸-2-일	(R)-$CH(CH_3)OH$		452

실시예 16

1R - [4 - (3S - 메틸 - 4 - 옥사졸로[5,4 - b]피리딘 - 2 - 일 - 피페라진 - 1 - 일) - 피리미딘 - 2 - 일] - 에탄올



단계 A: (S)-2-(4-벤질-2-메틸-피페라진-1-일)-옥사졸로[5,4-b]피리딘

2-(티오메틸)옥사졸로[5,4-b]피리딘(44 g, 264 mmol; J. Org. Chem. 1995,60,5721) 및 (S)-1-벤질-3-메틸-피페라진(25 g, 132 mmol; J. Org. Chem. 1995,60,4177)의 혼합물을 3시간 동안 130℃에서 교반하고 실온까지 냉각시키고 속성 크로마토그래피(17→83% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 실시예 16, 단계 A의 표제 화합물 30 g(74%)을 진한 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34-7.25 (c, 5H), 7.10 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.52-3.45 (c, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.21 (td, 1H), 1.41 (d, 3H); MS (APCI) 309 (MH^+).

단계 B: (S)-2-(2-메틸-피페라진-1-일)-옥사졸로[5,4-b]피리딘

메탄올(970 mL)중 (S)-2-(4-벤질-2-메틸-피페라진-1-일)-옥사졸로[5,4-b] 피리딘(실시예 16, 단계 A에 따라 제조됨, 30 g, 97 mmol)의 용액에 염화수소(메탄올중 5.85 M, 20 mL, 116 mmol), 암모늄 포르메이트(122 g, 1.95 mol), 및 10 % 탄소상 팔라듐 (60 g, 200 중량%)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 50분 동안 환류하에 교반하고 냉각하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출한 후(1x) 10% 이소프로판올/클로로포름으로 추출하였다(4x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 실시예 16, 단계 B의 표제 화합물 16 g (76%)을 녹색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.35 (td, 1H), 3.09-3.03 (c, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.82 (td, 1H), 1.38 (d, 3H); MS (APCI) 219 (MH^+).

단계 C: 1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

이소프로판올 (230 mL)중 (S)-2-(2-메틸-피페라진-1-일)-옥사졸로[5,4-b] 피리딘(실시예 16, 단계 B의 방법에 따라 제조함, 10 g, 45.9 mmol), (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트 (제조방법 7에 따라 제조함, 9.5 g, 41.7 mmol), 및 트리에틸아민(17.3 mL, 125 mmol)의 혼합물을 30시간 동안 환류하에 가열하고 실온까지 냉각시켜서 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다(4x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(1.5% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 실시예 16, 단계 C의 표제 화합물 16 g (93%)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.67 (q, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.18 (dt, 1H), 3.51 (td, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.17 (td, 1H), 2.39 (t, 2H), 1.72-1.59 (c, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 411 (MH^+).

단계 D: 1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]에탄올

메탄올(195 mL)중 1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-y)-피페라진-1-일]- 피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 16, 단계 C에 따라 제조됨, 16 g, 39.0 mmol) 및 탄산칼륨(10.8 g, 78.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고, 클로로포름으로 추출한 후(1x) 10% 이소프로판올/클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피에 의해 정제하여(1→2.5% 메탄올/클로로포름) 백색 발포체를 수득하였으며, 이는 에테르/클로로포름으로부터 재결정화하여 표제 화합물 8.9 g(67%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp: 147-149 ℃

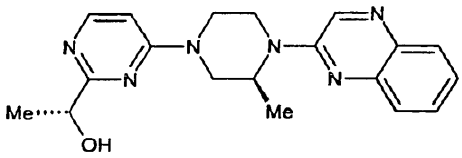
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.21 (dt, 1H), 3.54 (td, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.24 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.33 (d, 3H); MS (APCI) 411 (MH^+); $[\alpha]_D$ +70.4 (c 1.1, MeOH).

실시예 17 내지 25

실시예 17 내지 25를 실시예 16과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.

실시예 17

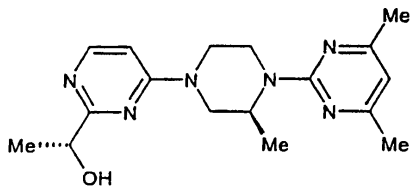
1R-[4-(3S-메틸-4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.38-4.23 (c, 2H), 3.64-3.52 (c, 2H), 3.38 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.30 (d, 3H); MS (APCI) 351 (MH^+); $[\alpha]_D$ +57.0 (c 1.2, $CHCl_3$).

실시예 18

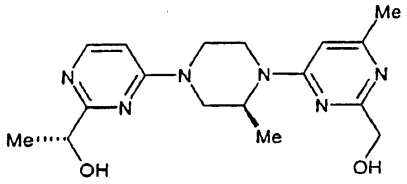
1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]에탄



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.60 (dt, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.36-4.12 (c, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.34 (td, 1H), 3.16 (td, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.16 (d, 3H); MS (APCI) 329 (MH^+); $[\alpha]_D$ +78.8 (c 1.6, MeOH).

실시예 19

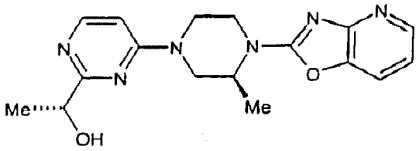
1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.71 (q, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.36-4.18 (c, 4H), 3.86 (br s, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.46 (td, 1H), 3.32 (td, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.22 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D$ +72.6 (c 1.1, MeOH).

실시예 20

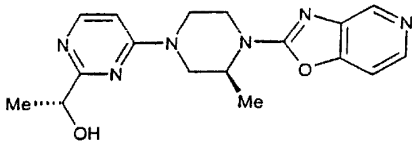
1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘e-2-일]-에탄올



mp: 158-161 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22-8.15 (c, 2H), 7.40 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.44-4.20 (c, 3H), 4.18 (dt, 1H), 3.50 (td, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.19 (td, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.26 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D$ +58.2 (c 1.1, MeOH).

실시예 21

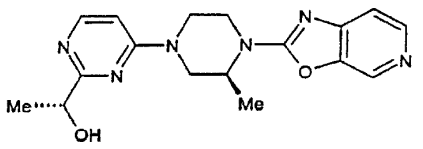
1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



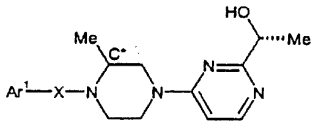
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.68 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.32-4.23 (c, 2H), 4.17 (dt, 1H), 3.56 (td, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.24 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.32 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D$ +57.9 (c 1.6, MeOH).

실시예 22

1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



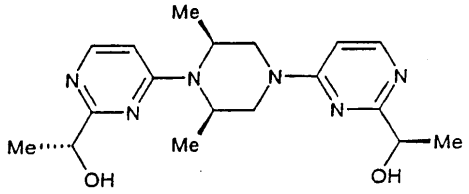
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.26-4.20 (c, 2H), 3.58 (td, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.26 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.34 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D$ +61.1 (c 1.0, MeOH).



실시예	X-Ar^1	C*	mp (°C)	MS (MH^+)
23	퀴녹살린-2-일	R		351
24	(2-[$C(CH_3)_2OH$]-피리미딘-4-일	S		359
25	벤족사졸-2-일	S		340

실시예 26

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



방법 1: 이소프로판올(793 mL)중 1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조방법 4에 따라 제조됨, 72.8 g, 238 mmol) 및 트리에틸아민(50 mL, 357 mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트 (제조방법 7에 따라 제조됨, 54.3 g, 238 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 12시간 동안 환류하에 교반하고 농축하였다. 잔사를 테트라하이드로푸란/메탄올/물의 3:1:1 혼합물(1200 mL)중에 용해하고 수산화 리튬 하이드레이트(60 g, 1.43 mol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고 다소 농축하고 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고, 10% 이소프로판올/클로로포름으로 희석하였다(6x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 상기 잔사를 1:1 에틸 아세테이트/메탄올(1100 mL)로 희석하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 침강물을 여과에 의해 수거하고 여액을 약 850 mL까지 농축하였다. 1시간 후, 더 많은 침강물이 형성되었고 이러한 물질을 여과에 의해 수집하였다. 여액을 다소 농축하고 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 1시간 후, 더 많은 침강물이 다시 형성되었고 이러한 물질을 여과에 의해 수집하였다. 이를 1회 이상 반복하고 표제 화합물 총 65.9 g(77%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp: 163-164.5℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.74-4.70 (c, 2H), 4.70-4.50 (c, 2H), 4.50-4.30 (c, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.31 (dt, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.26 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +42.3 (c 1.0, MeOH).

방법 2, 단계 A: 1R-(4-[4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸피페라진-1-일]-피리딘-2-일)-에틸 부티레이트

디클로로메탄(50 L)중 (R)-2-(1-부티릴옥시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(828 g, 3.9 mol)의 용액에 트리에틸아민(576 mL, 4.1 mol)을 첨가하고 생성된 용액을 5℃까지 냉각시켰다. 디클로로메탄(6 L)중 트리플루오로메탄설폰산 무수물(729 mL, 4.3 mol)의 용액을 내부 온도를 10℃ 이하로 유지하면서 서서히 가하였다. 모두 다 첨가한 후, 반응은 TLC에 의해 완결된 것으로 판단되고 물 (5.3 L)을 첨가하여 급랭시켰다. 유기 층을 분리하고 물(20 L)로 세척하고 포화 수성 중탄산나트륨(20 L)으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 이러한 용액을 이어서 디메틸아세트아미드(18 L)중 1R-[4-(2R,6S)디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 디벤조일-L-타르트레이트 염(제조방법 15에 따라 제조됨, 2.49 kg, 3.75 mol) 및 트리에틸아민(1.6 L, 11.6 mol)의 용액에 내부 온도를 10℃ 이하로 유지하면서 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 10℃에서 12시간 동안 교반하고 이어서 에틸 아세테이트(40 L) 및 물(27 L)로 희석하였다. 수성 층을 제거하고 유기 층을 물(40L)로 2회 및 염수(20 L)로 1회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 생성된 용액을 부분적으로 농축시키고(8 L) 이어서 헥산(23 L)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 12시간 동안 입상화시킨 후 면상에서 여과하였다. 고형물을 진공(40℃)하에 건조시켜서 실시예 26, 방법 2, 단계 A의 표제 화합물 1178 g(63%)을 백색 고형물로서 수득하였다. 이러한 화합물에 대한 'H NMR 및 MS 데이터는 실시예 266와 일치하였다.

방법 2, 단계 B: 1R-(4-[4-[2-1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올

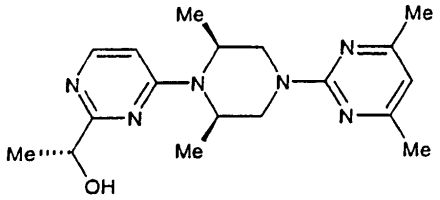
이소프로판올(11.4L)중 1R-(4-[4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(실시예 26, 방법 2, 단계 A에 따라 제조됨, 1140 g, 2.28 mol)의 용액에 40% 수성 수산화칼륨(800 mL)을 실온에서 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 16시간 동안 교반하고 이어서 물(5 L) 및 디클로로메탄(4L)으로 희석하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다(4 L). 결합된 유기 층을 1 M 수성 수산화나트륨(10 L)으로 2회 세척하고 물(5 L)로 2회 세척하고, 부분적으로 농축하고(5 L), 에틸 아세테이트(4 L)로 희석하고, 다시 부분적으로 농축시켰다(6 L). 헥산(10 L)을 첨가하고 생성된 슬러리를 12시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 여과하였다. 생성된 고형물을 진공하에 건조시켜서 표제 화합물 758 g(93%)을 백색 고형물로서 수득하였다. 이러한 화합물에 대한 ^{1}H NMR 및 MS 데이터는 실시예 26, 방법 1과 일치한다.

실시예 27 내지 62

실시예 27 내지 62를 실시예 26의 방법과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.

실시예 27

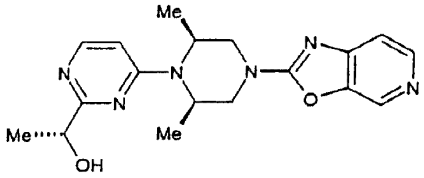
1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올



mp: 150.5-152 °C; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.14 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.83 (d, 2 H), 4.72-4.52 (c, 3H), 3.30 (dd, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.46 (d, 3H), 1.23 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D$ +12.0 (c 1.3, MeOH).

실시예 28

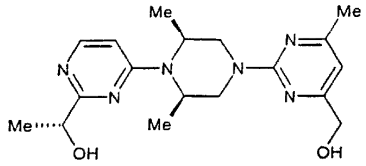
1R-[4-(2R,6S-디메틸-4-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.53 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.90-4.72 (c, 2H), 4.69 (q, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.56 (dd, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.33 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D$ +8.1 (c 1.3, MeOH).

실시예 29

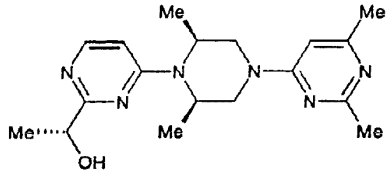
1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



mp: 139-141 °C; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.77-4.53 (c, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.24 (dd, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.32 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +14.8 (c 1.0, MeOH).

실시예 30

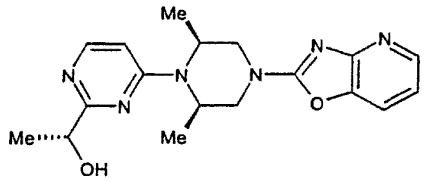
1R-[4-[4-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]에탄올



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.22 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.65-4.50 (c, 2H), 4.42-4.28 (c, 3H), 3.24 (dd, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.26 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D$ +11.4 (c 0.8, MeOH).

실시예 31

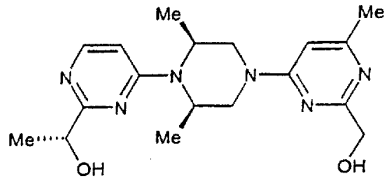
1R-[4-(2R,6S-디메틸-4-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]에탄올



mp: 231-233 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.26-8.23 (c, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.75-4.53 (c, 2H), 4.72 (q, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.44 (dd, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.34 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH^+); $[\alpha]_D$ +8.0 (c 0.8, MeOH).

실시예 32

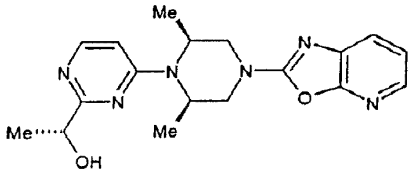
1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.85-4.63 (c, 2H), 4.67 (q, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.26 (dd, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.24 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +11.8 (c 0.9, MeOH).

실시예 33

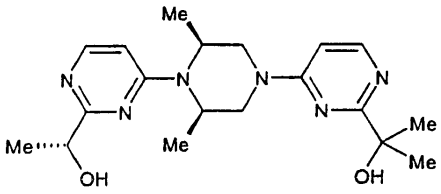
1R-(4-(2R,6S-디메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]에탄올



mp: 204-207 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.80-4.57 (c, 2H), 4.73 (q, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.42 (dd, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.35 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH^+); $[\alpha]_D$ +7.5 (c 0.7, MeOH).

실시예 34

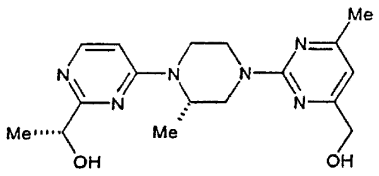
2-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-프로판-2-올



mp: 138-140 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.67-4.33 (c, 4H), 4.30 (d, 1H), 3.31 (dd, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+); $[\alpha]_D$ +15.5 (c 1.2, MeOH).

실시예 35

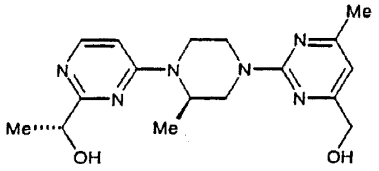
1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-2S-메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.69 (q, 1H), 4.60-4.53 (c, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.38-4.18 (c, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.40-3.29 (c, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.20 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D$ +66.5 (c 1.0, MeOH).

실시예 36

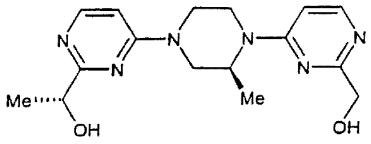
1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-2R-메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.21 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.67-4.54 (c, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.42-3.32 (c, 2H), 3.26 (td, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.21 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D$ -35.0 (c 1.1, MeOH).

실시예 37

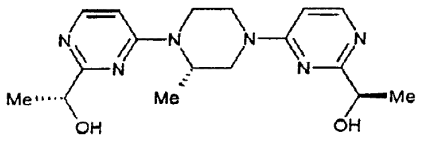
1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]에탄올



mp: 178-181 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, 2H), 6.38 (d, 2H), 4.60 (q, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.28-4.15 (c, 4H), 3.72 (br s, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.23 (d, 3H); MS (APCI) 331 (MH^+); $[\alpha]_D$ +88.9 (c 1.1, MeOH).

실시예 38

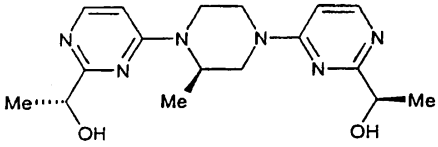
1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 158-160 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.32-4.16 (c, 5H), 3.60 (dd, 1H), 3.48 (td, 1H), 3.38 (td, 1H), 1.52 (d, 6H), 1.24 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D$ +82.5 (c 1.0, MeOH).

실시예 39

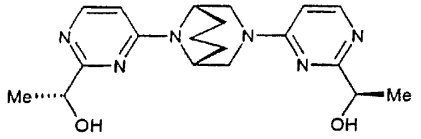
1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 155-157 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.32-4.16 (c, 5H), 3.59 (dd, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.52 (d, 6H), 1.25 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D$ -30.4 (c 0.9, MeOH).

실시예 40

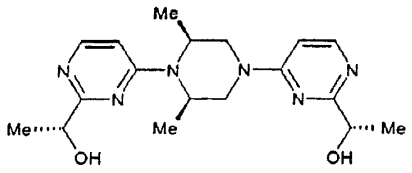
1R-(4-[3-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3,9-디아자-비사이클로[3.3.1]논-9-일]피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 151-158 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.48-4.18 (c, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.98-1.82 (c, 4 H), 1.58 (m, 1 H), 1.51 (d, 3H), 1.50 (d, 3H); MS (APCI) 371 (MH^+); $[\alpha]_D$ +27.6 (c 0.9, MeOH).

실시예 41

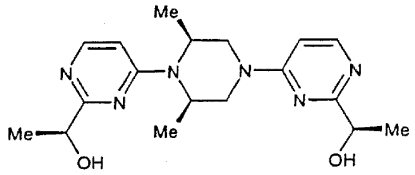
1R-(4-[4-[2-(1S-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 222-223.5 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.75-4.51 (c, 4H), 4.50-4.30 (c, 4H), 3.31 (dt, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.26 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ -3.4 (c 0.5, $CHCl_3$).

실시예 42

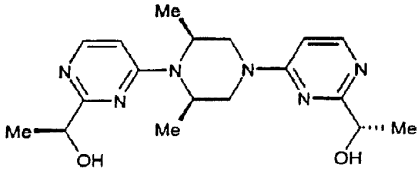
1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 224-226 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.76-4.51 (c, 4H), 4.50-4.23 (c, 4H), 3.33 (dt, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +64.2 (c 0.5, $CHCl_3$).

실시예 43

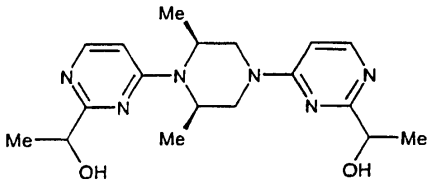
1S-(4-[4-[2-(1S-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 164-165.5 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.75-4.51 (c, 4H), 4.50-4.23 (c, 4H), 3.47-3.28 (c, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ -43.8 (c 1.0, MeOH).

실시예 44

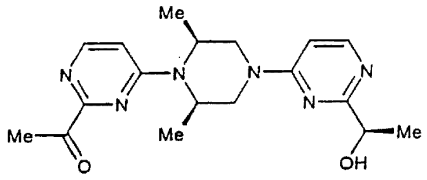
[1]RS-(4-[4-[2-(1RS-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R**,6S**-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 180-186 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.75-4.51 (c, 4H), 4.50-4.23 (c, 4H), 3.47-3.28 (c, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+).

실시예 45

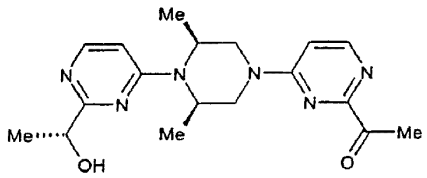
1-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄온



mp: 123-127 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.75-4.53 (c, 3H), 4.52-4.28 (c, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.36-3.29 (c, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.28 (d, 6H); MS (APCI) 357 (MH^+); $[\alpha]_D$+19.4 (c 1.0, MeOH).

실시예 46

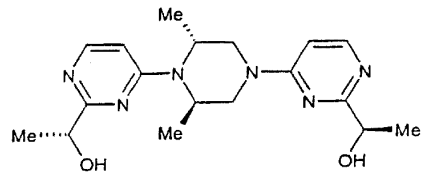
1-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄온



mp: 150-164 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.74-4.52 (c, 3H), 4.51-4.31 (c, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.36 (dd, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.27 (d, 6H); MS (APCI) 357 (MH^+); $[\alpha]_D$+21.8 (c 1.1, MeOH).

실시예 47

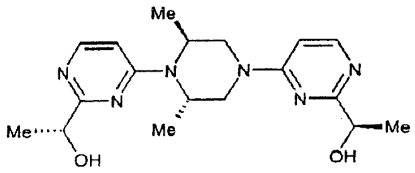
1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6R-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



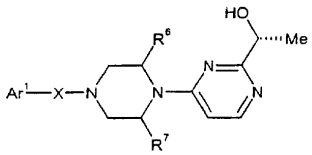
mp: 168-171 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.27 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.78-4.69 (c, 2H), 4.68-4.28 (c, 5H), 3.83-3.69 (c, 2H), 3.54 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.43-1.22 (c, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +92.2 (c 0.5, MeOH).

실시예 48

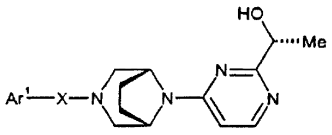
1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2S,6S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일)-에탄올



mp: 168-178 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.26 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.78-4.68 (c, 2H), 4.65-4.27 (c, 5H), 3.82-3.71 (c, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.43-1.20 (c, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$- 32.4 (c 0.7, MeOH).



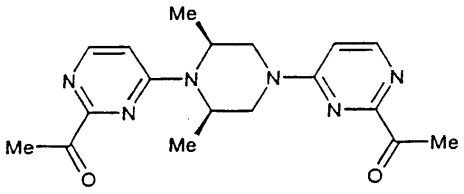
실시예	X-Ar^1	R^6	R^7	mp (°C)	MS (MH^+)
49	벤족 사졸-2-일	(R)-Me	(S)-Me		354
50	벤족 티아졸-2-일	(R)-Me	(S)-Me		370
51	옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일	(R)-Me	(S)-Me		355
52	퀴녹살린-2-일	(R)-Me	H		351
53	퀴녹살린-2-일	(S)-Me	H		351
54	퀴녹살린-2-일	(R)-Me	(S)-Me		365
55	(4,6-디메틸)-피리미딘-2-일	H	H	132-133	315
56	(4,6-디메틸)-피리미딘-2-일	(S)-Me	H		329
57	(2,6-디메틸)-피리미딘-2-일	H	H	125.5-127	314
58	(2-하이드록시메틸)-피리미딘-2-일	(S)-Me	H	146-148	331
59	(2-하이드록시메틸)-피리미딘-4-일	(R)-Me	(S)-Me	168-171	345
60	(2-하이드록시메틸-6-메틸)-피리미딘-4-일	(S)-Me	H		345



실시예	X-Ar^1	mp (°C)	MS (MH^+)
61	(4-하이드록시메틸-6-메틸)-피리미딘-2-일		357
62	(R)-[2-(1-하이드록시-에틸)]-피미미딘-4-일		357

실시예 63

^{1}-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R**,6S**-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]에탄온

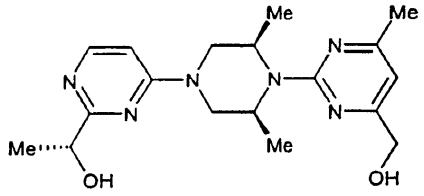


디클로로에탄(28 ㎖)중 1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올(실시예 42의 방법에 따라 제조됨,1.05 g, 2.93 mmol) 및 망간(IV) 산화물(5.15 g, 59.3 mmol)의 혼합물을 7시간 동안 환류하에 가열하고 셀라이트를 통해 여과하였다(뜨거움). 여액을 농축하고 속성 크로마토그래피(Flash 40M™, 5% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.67 g (64%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp: > 235℃(분해)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.81-4.36 (c, 4H), 3.39 (dd, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.29 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH$^+$).

실시예 64

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: 1R-4-[4-(t-부톡시카보닐아미노-t-부톡시카보닐이미노-메틸)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(110 mL)중 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조방법 3의 방법에 따라 제조됨, 10 g, 32.7 mmol), N,N'-비스(t-부톡시카보닐)티오우레아(8.6 g, 32.7 mmol; Synth. Commun. 1993, 23, 1443) 및 트리에틸아민(9.0 mL, 65,4 mmol)의 혼합물에 0℃에서 수은(I) 염화물(9.8 g, 36.0 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 밤새 교반하고 실온까지 가열하고 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하고(3x) 염수(1x)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 실시예 64, 단계 A의 표제 화합물 17.9 g (100%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.61 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.51-4.14 (c, 4H), 3.36-3.23 (c, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.75-1.60 (c, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 549 (MH$^+$).

단계 B: 1R-[4-(4-카바미미도일-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 트리플루오로아세트산 염

디클로로메탄/트리플루오로아세트산의 3:1 혼합물(300 mL)중 1R-[4-[4-(t-부톡시카보닐아미노-t-부톡시카보닐이미노-메틸)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]에틸 부티레이트(실시예 64, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 17.9 g, 32.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하여 실시예 64, 단계 B의 표제 화합물 약 36 g을 오일로서 수득하고 이를 그대로 사용하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.69 (q, 1H), 4.19-4.10 (c, 4H), 3.79-3.42 (c, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.67-1.45 (c, 2H), 1.63 (d, 3H), 1.32-1.25 (c, 6H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 349 (MH^+).

단계 C: 1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일l-피리미딘-2-일]-에탄올

이소프로판올중 1 M 나트륨 이소프로폭사이드의 용액을 나트륨 금속(3.8 g, 160 mmol)을 이소프로판올(160 mL)에 첨가하고 금속이 모두 소모될 때까지 환류하에 가열함으로써 제조하였다. 1R-[4-(4-카바미미도일-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일-에틸 부티레이트 트리플루오로아세트산 염(실시예 64, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 32.7 mmol 이론치)를 환류 나트륨 이소프로폭사이드/이소프로판올 용액에 첨가하고 1시간 후 1-메톡시-펜탄-2,4-디온(21.2 g, 163 mmol; J.Am. Chem. Soc. 1944,22,2092)에 첨가하였다. 12시간 후, 또 다른 분취액의 나트륨 이소프로폭사이드(1 M/이소프로판올, 65 mL, 65 mmol)를 첨가하였다. 밤새 환류한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 물(100 mL)로 희석하였다. 수산화 리튬 하이드레이트(6.9 g, 163 mmol)를 첨가하고 이러한 혼합물을 3시간 동안 교반하고 농축하고 10% 이소프로판올/클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(1 → 2.5% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 실시예 64, 단계 C의 표제 화합물 10.5 g (87%, 2 단계)을 황색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.00-4.94 (c, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.37-4.34 (c, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.23 (c, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.20 (s, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+).

단계 D: 1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일l-피리미딘-2-일]-에탄올

디클로로메탄(150 mL)중 1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올(실시예 64, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 8.0 g, 21.5 mmol)의 용액에 0℃에서 붕소트리브로마이드(1 M/디클로로메탄, 64.3 mL, 64.3 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온까지 가열하면서 밤새 교반하고 포화 수성 중탄산나트륨을 조심스럽게 첨가하면서 급랭시켰다. 층을 분리하고 수성상을 10% 이소프로판올/클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 염수로 세척하고(1x), 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성된 고형물을 에틸 아세테이트중에 환류하고 여과하였다(뜨거움). 이러한 절차를 반복하고 결합된 여액을 최소 체적으로 농축하였다. 실온에서 밤새 정치한 후, 갈색 고형물을 여과에 의해 수거하였다. 생성된 여액을 다시 실온에서 밤새 정치하여 목적하는 생성물를 추가로 얻고 모두 함쳐서 표제 화합물 6.0 g (78%)을 갈색 고형물로서 수득하였다.

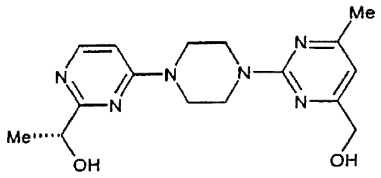
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.19 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.02-4.96 (c, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.50-4.23 (c, 2H), 3.31-3.25 (c, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.23 (s, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +18.9 (c 1.1, MeOH).

실시예 65 내지 74

실시예 65 내지 74를 실시예 64의 방법과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.

실시예 65

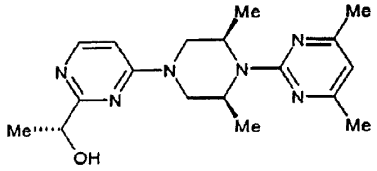
(R)-1-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]에탄올



mp: 139-140 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.21 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.02-3.93 (c, 4H), 3.78-3.68 (c, 4H), 3.65 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.19 (d, 3H); MS (TS) 331 (MH^+); $[\alpha]_D$ +21.6 (c 2.0, MeOH).

실시예 66

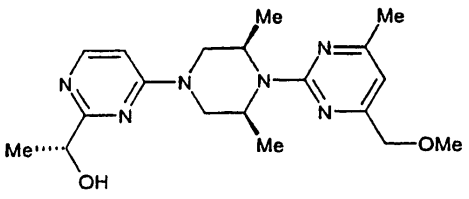
1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]에탄올



mp: 141.5-142.5 °C; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.17 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.03-4.97 (c, 2H), 4.70 (q, 1H), 4.44-4.18 (c, 2H), 3.32-3.20 (c, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.50 (d, 3H), 1.20 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D$ +19.2 (c 1.1, MeOH).

실시예 67

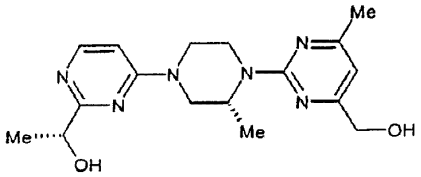
1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.02-4.93 (c, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.43-4.20 (c, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.21 (c, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.20 (d, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.0 (c 0.9, MeOH).

실시예 68

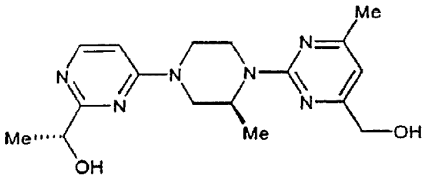
1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R-메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



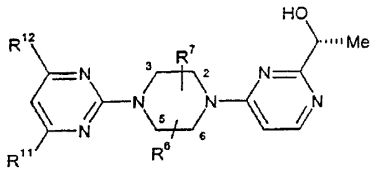
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.17 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.69 (q, 1H), 4.58 (dt, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.37-4.11 (c, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.48-3.36 (c, 2H), 3.18 (td, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.17 (s, 3H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ -40.6 (c 1.0, MeOH).

실시예 69

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]피리미딘-2-일]-에탄올



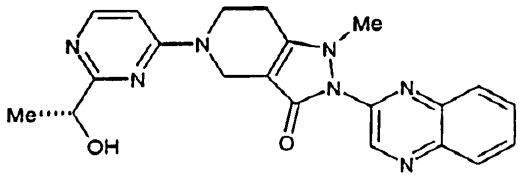
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.17 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.69 (q, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.40-4.11 (c, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.45-3.34 (c, 2H), 3.19 (td, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.16 (s, 3H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D$ +68.1 (c 0.7, MeOH).



실시예	R^{11}	R^{12}	R^7	R^6	mp (°C)	MS (MH^+)
70	H	OH	3R-Me	5S-Me		331
71	Me	OH	3R-Me	5S-Me	231-232	345
72	Ph	OH	3R-Me	5S-Me		407
73	Me	에톡시메틸	3R-Me	5S-Me		387
74	Me	에톡시메틸	2R-Me	6S-Me	106-108	387

실시예 75

(R)-5-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-1-메틸-2-퀴녹살린-2-일-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-온



단계 A: 3-옥소-2-퀴녹살린-2-일-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카복실산 t-부틸 에스테르

톨루엔(10 mL)중 4-옥소-피페리딘-1,3-디카복실산-1-t-부틸 에스테르-3-에틸 에스테르(500 mg, 1.84 mmol; 테트라하이드론 1994,50,515)의 용액에 퀴녹살린-2-일-하이드라진(295 mg, 1.85 mmol; 헤테로사이클 1985, 23,2603)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 밤새 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 농축하고 속성 크로마토그래피 (25-75% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 실시예 75, 단계 A의 표제 화합물 600 mg (89%)을 밝은 오렌지색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz, 5:1 호변이성체의 혼합물) δ 11.94 (br s, 0.83H), 10.16 (s, 0.17H), 9.57 (s, 0.83H), 8.13 (dd, 1H), 7.91-7.69 (c, 3H), 4.45 (s, 1.66H), 4.33 (s, 0.34H), 3.79-3.72 (c, 2H), 2.82-2.72 (c, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (APCI) 368 (MH^+).

단계 B: 1-메틸-3-옥소-2-퀴녹살린-2-일-1,2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카복실산 t-부틸 에스테르

디메틸포름아미드(2㎖)중 3-옥소-2-퀴녹살린-2-일-1,2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-5-카복실산-t-부틸 에스테르(실시예 75, 단계 A에 따라 제조됨, 250 mg, 0.68 mmol)의 용액에 질소하에 0℃에서 교반하면서 나트륨 하이드라이드(광유중 60% 분산액, 41 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 요오도메탄(51 μℓ, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반하고 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다(4x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(40% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 실시예 75, 단계 B의 표제 화합물 164 mg(63%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80-7.70 (c, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.72-2.67 (c, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI) 382 (MH^+).

단계 C: 1-메틸-2-퀴녹살린-2-일-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-온 하이드로클로라이드

메탄올(6㎖)중 1-메틸-3-옥소-2-퀴녹살린-2-일-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 75, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 279㎎, 0.73 mmol)의 용액에 수소 염화물(메탄올중 5.85 M, 1.25 ㎖, 7.3 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 60℃에서 30분 동안 가열하고 실온에서 냉각시키고 농축하여 실시예 75 단계 C의 표제 화합물 249㎎(100% 이상)을 암적색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD,250 MHz) δ 9.45(s,1H), 8.13(dd,1H), 8.05(m,1H), 7.91-7.83(c,2H), 4.05(s,2H), 3.64(t,2H), 3.56(s,3H), 3.12(t,2H); MS(APCI) 282(MH^+)

단계 D: (R)-1-[4-(1-메틸-3-옥소-2-퀴녹살린-2-일-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

이소프로판올(6㎖)중 1-메틸-2-퀴녹살린-2-일-1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-온 하이드로클로라이드(실시예 75, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 175mg, 0.55 mmol) 및 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조방법 7의 방법에 따라 제조됨, 126㎎, 0.55 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(230㎕, 1.66 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 환류하에 밤새 가열하고, 실온까지 냉각시키고 증발시켰다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(3×). 결합된 유기 추출액을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하고 증발시키고 속성 칼럼 크로마토그래피(1.5% 메탄올/클로로포름)로 정제하여 실시예 75, 단계 D의 표제 화합물 248㎎(95%)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.82-7.70 (c, 2H), 6.48 (d, 1H) 5.72 (q, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.35-4.15 (c, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.77-2.82 (c, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.79-1.60 (c, 2H), 1.61 (d, 3H), 0.99 (t, 3H); MS (APCI) 474 (MH^+).

단계 E: (R)-5-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-1-메틸-2-퀴녹살린-2-일1,2,4,5,6,7-헥사하이드로-피라졸로[4,3-cl피리딘-3-온

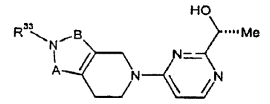
메탄올/테트라하이드로푸란의 5:2 혼합물(7 mL)중 (R)-1-[4-(1-메틸-3-옥소-2-퀴녹살린-2-일-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-피라졸로 [4,3-c] 피리딘-5-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 75, 단계 D의 방법에 따라 제조됨, 248 mg, 0.52 mmol)의 용액에 탄산칼륨(218 mg, 1.57 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 증발시켰다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1.5→3% 메탄올/클로로포름) 표제 화합물 150 mg (71 %)을 백색 고형물로서 수득하였다.

mp: 217-219℃(dec);

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 9.66 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.68-7.78 (c, 2H), 6.47 (d, 1H), 4.72 (q, 12H), 4.32 (s, 2H), 4.19-4.14 (c, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 1.51 (d, 3H); MS (APCI) 404 (MH^+); $[\alpha]_D$ +13.4 (c 1.5, $CHCl_3$).

실시예 76 및 77

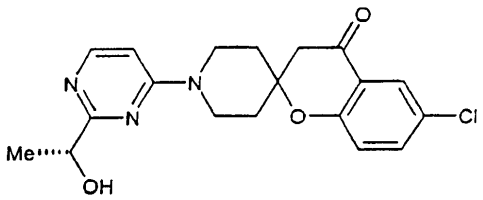
실시예 76 및 77을 실시예 75의 방법과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



실시예	A	R^{33}	B	mp (°C)	MS (MH^+)
76	N-Me	벤조티아졸-2-일	CO	176-178	409
77	CO	퀴녹살린-2-일	N-Me	201-204 (dec)	404

실시예 78

(R)-6-클로로-1'-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온



단계 A: 6-클로로-스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온 하이드로클로라이드

아세톤(5㎖)중 1'-벤질-6-클로로-스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온(300 mg, 0.88 mmol, Chem. Pharm. Bull. 1981,29,3494)의 용액에 0℃에서 1-클로로에틸 클로로포르메이트(0.29 mL, 2.64 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온까지 가열하고 밤새 교반하고 농축하였다. 잔사는 속성 크로마토그래피(10→20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 중간 카바메이트를 수득하고 이를 메탄올(3㎖)중 1시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 실시예 78, 단계 A의 표제 화합물 149 mg(59%)을 무색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 250 MHz) δ 7.77 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.33 (buried, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.46-2.20 (c, 2H), 2.04-1.81 (c, 2H); MS (APCI) 252, 254 (MH^+).

단계 B: (R)-1'-[2-(1-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-6-클로로-스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온

이소프로판올(5 mL)중 6-클로로-스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온 하이드로클로라이드(실시예 78, 단계 A에 따라 제조됨, 175 mg, 0.61 mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조방법 7에 따라 제조됨, 160 mg, 0.70 mmol)을 첨가한 후 트리에틸아민(0.29 mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 1.5시간 동안 환류하에 교반하고 농축하여 속성 크로마토그래피(1 % 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 실시예 78, 단계 B의 표제 화합물 270 mg (100%)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.19 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.18 (app s, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.71-1.60 (c, 4H), 1.55 (d, 3H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 444, 446 (MH^+).

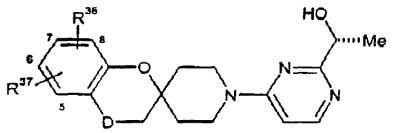
단계 C: (R)-6-클로로-1'-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온

테트라하이드로푸란/메탄올/물의 3:1:1의 혼합물(5 mL)중 (R)-1'-[2-(1-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-6-클로로-스피로[크로만-2,4'-피페리딘]-4-온(실시예 78, 단계 B에 따라 제조됨, 270 mg, 0.61 mmol) 및 수산화 리튬 하이드레이트(80 mg, 1.83 mmol)을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시키고 잔사를 클로로포름으로 추출하였다(4x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 41 mg (18%)을 붉은색 발포체로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.19 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.20 (app s, 2H), 3.42-3.32 (c, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.14 (d, 2H), 1.67 (td, 2H), 1.48 (d, 3H); MS (APCI) 374, 376 (MH^+); $[\alpha]_D$ +12.6 (c 0.5, MeOH).

실시예 79 내지 85

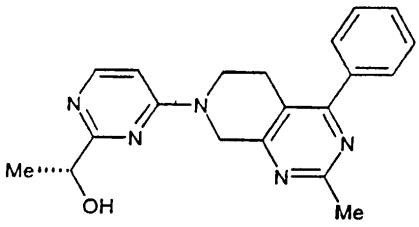
실시예 79 내지 85를 실시예 78의 방법과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{36}	R^{37}	D	mp (°C)	MS (MH^+)
79	6-Ph	H	CH_2		402
80	6-Ph	H	CHOH		418
81	6-Ph	H	CO		416
82	6-OMe	H	CO	156.5-157.5	370
83	7-Br	H	CO		418,420
84	5-Cl	6-Cl	CO		408,410
85	6-OMe	7-OMe	CO		400

실시예 86

(R)-1-[4-(2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: 7-벤질-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리도[3,4-d]피리미딘-4-온

에탄올중 나트륨 에톡사이드의 용액을 나트륨 금속(5.7 g, 247 mmol)을 무수 에탄올(141 mL)에 첨가함으로써 제조

하였다. 나트륨 금속이 모두 용해된 후, 에틸 1-벤질-3-옥소-4-피페리딘 카복실레이트 하이드로클로라이드(21 g, 70.5 mmol)를 첨가한 후 아세트아미딘 하이드로클로라이드(13.3 g, 141 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 1시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 농축하였다. 잔사를 최소량의 물에 용해하고 pH를 빙초산으로 약 7까지 조절하였다. 생성된 황색 침강물을 여과하고 물로 세척하고(3x), 2시간 동안 공기건조한 후, 밤새 진공 건조하여 실시예 86, 단계 A의 표제 화합물 17.1 g (95%)을 황색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.35-7.25 (c, 5H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.73-2.64 (c, 2H), 2.64-2.60 (c, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (APCI) 256 (MH^+).

단계 B: 7-벤질-4-클로로-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘

7-벤질-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리도[3,4-d]피리미딘-4-온(실시예 86, 단계 A에 따라 제조됨, 17.1 g, 67.0 mmol)을 인 옥시클로라이드(66 mL, 335 mmol)중에 현탁시켰다. 이러한 혼합물을 1시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 증발시킨 후 톨루엔으로 추적하였다. 잔사를 얼름/물/클로로포름으로 조심스럽게 희석하고 층을 분리하였다. 수성상을 클로로포름으로 추출하고(3x) 결합된 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고(1x) 물로 세척하고(1x), 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 실시예 86, 단계 B의 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하고 이를 다음 단계에 정제 없이 사용하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.36-7.23 (c, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.63 (app s, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (APCI) 274, 276 (MH^+).

단계 C: 7-벤질-2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘

톨루엔(50㎖)중 1,4-디페닐포스피노부탄(1.43 g, 3.35 mmol)의 현탁액에 비스(벤조니트릴)팔라듐(ll) 클로라이드(1.28 g, 3.35 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 25분 동안 실온에서 교반한 후, 무수 에탄올(40 mL), 톨루엔(175 mL) 및 2N 수성 탄산나트륨(33.5 mL)의 혼합물중 7-벤질-4-클로로-2-메틸-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d] 피리미딘(실시예 86, 단계 B에 따라 제조됨, 67.0 mmol, 추정됨) 및 페닐붕소산(10.6 g, 87.1 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 이러한 혼합물을 6.5시간 동안 교반하고 실온까지 냉각시키고 2.5 시간 미만동안 교반한 후 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고 잔사를 물로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(45→50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 실시예 86, 단계 C의 표제 화합물 16.5 g (78%, 2 단계)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.57-7.54 (c, 2H), 7.48-7.24 (c, 8H), 3.71 (app s, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.71-2.67 (c, 2H), 2.69 (s, 3H); MS (APCI) 316 (MH^+).

단계 D: 2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘

7-벤질-2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘 하이드로클로라이드를 동일 반응계에서

염화수소(메탄올중 1.9M, 31.1 ㎖, 51.1 mmol)를 메탄올(75㎖)중 7-벤질-2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘(실시예 86, 단계 C에 따라 제조됨, 16.5 g, 52.2 mmol)의 용액에 첨가함으로써 제조하였다. 실온에서 10분 교반한 후, 형성된 침강물 및 그 밖의 메탄올 분취액(100 mL) 을 첨가하여 균일한 용액을 수득하였다. 이러한 혼합물에 메탄올중 10% 탄소상 팔라듐 슬러리(3.3 g, 20 중량%)를 첨가하고 암모늄 포르메이트(16.5 g, 261 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 5시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고, 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(3% 메탄올/클로로포름 + 1 % 수산화암모늄)에 의해 정제하여 실시예 86, 단계 D의 표제 화합물 6.7 g (57%)을 회백색 고형물로서 수득하고 7-포르밀-2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도 [3,4-d] 피리미딘 2.4 g (19%)을 황색 검으로서 수득하였다. 7-포르밀 부생성물을 실온에서 밤새 메탄올성 염화수소로 처리한 후 실시예 86, 단계 D의 표제 화합물 1.4g(12%)을 추가로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.55-7.40 (c, 5H), 4.09 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.79 (s, 3H); MS (APCI) 226 (MH^+).

단계 E: (R)-1-[4-(2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

이소프로판올(125 mL)중 2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도 [3,4-d] 피리미딘(실시예 86, 단계 D에 따라 제조됨, 6.8 g, 30.0 mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조방법 7에 따라 제조됨, 6.8 g, 30 mmol)를 첨가한 후 트리에틸아민(12.5 mL, 89.9 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 8시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 밤새 냉각시키고 증발시켰다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(2% 메탄올/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 실시예 86, 단계 E의 표제 화합물 11.0 g (88%)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.28 (d, 1H), 7.62-7.40 (c, 5H), 6.45 (d, 1H), 5.69 (q, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (app s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 1.77-1.63 (c, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.98 (t, 3H); MS (APCI) 418 (MH^+).

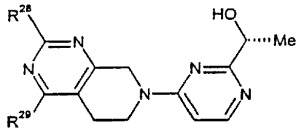
단계 F: (R)-1-[4-(2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일]-에탄올

디옥산(13 mL)중 (R)-1-[4-(2-메틸-4-페닐-5,8-디하이드로-6H-피리도 [3,4-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 86, 단계 E에 따라 제조됨, 11.0 g, 26.4 mmol)의 용액에 진한 염산(22 mL, 264 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 0℃까지 냉각시키고 6 N 수성 수산화나트륨을 서서히 부가하면서 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다(4x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(2→5% 메탄올/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 오일을 수득하고 이는 헥산으로의 적정 후에 표제 화합물 8.0 g (88%)을 백색 고형물로서 수득하였다. mp: 114-116℃

^{1}H NMR (CD_3OD, 250 MHz) δ 8.26 (d, 1H), 7.62-7.47 (c, 5H), 6.52 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.66 (q, 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.90-3.80 (c, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.49 (d, 3H); MS (APCI) 348 (MH^+), $[\alpha]_D$ +15.6 (c 1.0, MeOH).

실시예 87 내지 100

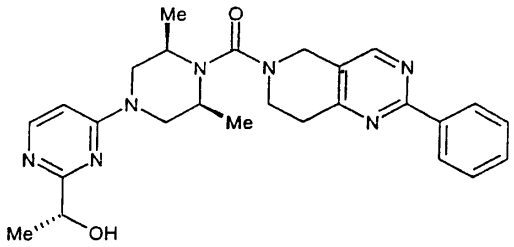
실시예 87 내지 100을 실시예 86의 방법과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{29}	R^{28}	mp (°C)	MS (MH^+)
87	H	Ph	72-74	334
88	Ph	H		334
89	Ph	Et		362
90	Ph	NH_2	225-228 (dec)	349
91	Ph	Ph	73-75	410
92	Ph	4-피리딜		411
93	(4-OMe)Ph	Me	62-64	378
94	(4-F)Ph	Me	55-58	366
95	(4-Cl)Ph	H		368, 370
96	OMe	Me		302
97	OPh	Me	156-158	364
98	SPh	Me	103-105	380
99	N-인돌리닐	Me	128-131	389
100	NMe_2	Et		329

실시예 101

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-(2-페닐-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-메탄온



단계 A: 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

디클로로메탄/포화 수성 중탄산나트륨의 1:1 혼합물(100 mL)중 4-피페리돈 모노하이드레이트 하이드로클로라이드(9.22 g, 60 mmol) 및 디-t-부틸 디카보네이트(10.9 g, 50 mmol)의 혼합물을 실온에서 15.5시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고 수성층을 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 1N 수성 인산으로 세척하고(3x), 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 실시예 101, 단계 A의 표제 화합물 10.0 g (100%)을 백색 고형물로서 수득하였다.^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8 3.70 (t, 4H), 2.42 (t, 4H), 1.47 (s, 9H).

단계 B: 3-디메틸아미노메틸렌-4-옥소-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

디메틸포름아미드(40㎖)중 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 101, 단계 A에 따라 제조됨, 4.0 g, 20.0 mmol)의 용액에 t-부톡시비스(디메틸아미노) 메탄(4.35 mL, 22 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을

15시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 냉각시키고 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(5x). 결합된 유기 추출물을 물로 세척하고(3x) 염수로 세척하고(1 x), 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 실시예 101 단계 B의 표제 화합물 3.64 g (72%)을 갈색 오일로서 수득하고 이는 다음 단계를 수행하기 위해 충분히 순수하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (APCI) 255 (MH^+).

단계 C: 2-페닐-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-카복실산 t-부틸 에스테르

무수 에탄올 (4 mL)중 3-디메틸아미노메틸렌-4-옥소-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 101, 단계 B에 따라 제조됨, 509 mg, 2.0 mmol), 벤즈아미딘 하이드로클로라이드 하이드레이트(470 mg, 3.0 mmol), 및 나트륨 에톡사이드(1 M /에탄올, 6.0 mL, 6.0 mmol)의 혼합물을 약 3시간 동안 환류하에 가열하고 실온까지 냉각시키고 농축하였다. 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하고 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(Biotage Flash 40STM, 10→15% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 실시예 101, 단계 C의 표제 화합물 304 mg (49%)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.40-8.38 (c, 2H), 7.50-7.44 (c, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (t, 2H) 3.02 (t, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI) 312 (MH^+).

단계 D: 2-페닐-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d] 피리미딘 하이드로클로라이드

에틸 아세테이트(2 mL)중 2-페닐-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 101, 단계 C에 따라 제조됨, 304 mg, 0.98 mmol)의 용액에 염화수소(2.5 M/에틸 아세테이트, 3.9 mL, 9.76 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하여 실시예 101, 단계 D의 표제 화합물 256 mg(> 100%)을 황색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.42-8.38 (c, 2H), 7.51-7.45 (c, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.68 (t, 2H) 3.35-3.25 (buried, 2H); MS (APCI) 212 (MH^+).

단계 E: 1R-[4-(4-클로로카보닐-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

디클로로메탄(22 mL)중 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조방법 3에 따라 제조됨, 1.36 g, 4.44 mmol)의 용액에 질소하에 0℃에서 피리딘(0.36 mL, 4.44 mmol)을 첨가하고 트리포스겐(883 mg, 2.97 mmol)을 첨가하였다. 이러한 혼합물을 실온까지 1.5시간 동안 교반하고 포화 수성 중탄산나트륨으로 급랭하였다. 층을 분리하고 수성상을 클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(1→2% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 실시예 101, 단계 E의 표제 화합물 1.59 g(97%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.54-4.47 (c, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.20 (dt, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.72-1.62 (c, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 369, 371 (MH^+).

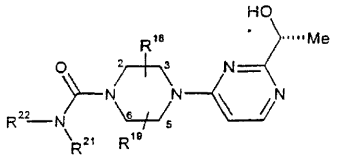
단계 F: [4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-(2-페닐-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-메탄온

테트라하이드로푸란(5 mL)중 7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘 하이드로클로라이드(실시예 101, 단계 D에 따라 제조됨, 160 mg, 0.65 mmol), 1R-[4-(4-클로로카보닐-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 (실시예 101, 단계 E에 따라 제조됨, 200 mg, 0.54 mmol), 및 트리에틸아민(0.19 mL, 1.36 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류하에 교반하고 실온까지 밤새 냉각시키고 농축하였다. 잔사를 메탄올/물의 4:1 혼합물(5 mL)로 희석하고 수산화 리튬 하이드레이트(114 mg, 2.71 mmol)를 첨가하였다. 이러한 혼합물을 2.5시간 동안 교반하고 농축하고 포화 수성 중탄산나트륨과 클로로포름 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성상을 20% 이소프로판올/클로로포름으로 추출하였다(3x). 결합된 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시키고 속성 크로마토그래피(2→5% 메탄올/클로로포름)에 의해 정제하여 표제 화합물 183 mg(71%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.41-8.39 (c, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.50-7.46 (c, 3H), 6.38 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.89 (t, 2H) 3.83 (d, 2H), 3.60-3.56 (c, 2H), 3.46-3.39 (c, 2H), 3.09 (t, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.18 (d, 6H); MS (APCI) 212 (MH^+); $[\alpha]_D$ +6.1 (c 1.8, $CHCl_3$).

실시예 102 내지 110

실시예 102 내지 110을 실시예 101의 방법과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.

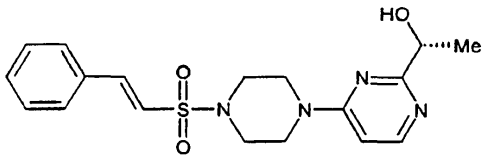


실시예	R^{22}	R^{21}	R^{18}	R^{19}	mp (°C)	MS (MH^+)
102	퀴놀린-2-일	H	3R-Me	5S-Me	172-174.5	407
103	퀴놀린-2-일	*H*	*2R-Me*	*6S-Me*		*407*
104	퀴놀린-2-일	H	3R-Me	5S-Me		407
105	퀴놀린-2-일	H	3R-Me	5S-Me		407
106	퀴놀린-3-일-메틸	피리미딘-3-일-메틸	2R-Me	6S-Me		462

실시예	$NR^{21}R^{22}$	R^{18}	R^{19}	mp (°C)	MS (MH^+)
107	2-아미노-7,8-디하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일	2R-Me	6S-Me	225-228	413
108	2-(1-하이드록시-1-메틸-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일	2R-Me	6S-Me		456
109	5,7-디하이드로-디벤조[c,e]아제핀-6-일	2R-Me	6S-Me		458
110	4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일	3R-Me	5S-Me		499

실시예 111

(E)-1R-[4-[4-(2-페닐-에텐설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: (E)-1R-[4-[4-(2-페닐-에텐설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트

테트라하이드로푸란(5 mL)중 (R)-1-[4-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트(제조방법 2에 따라 제조됨, 0.25 g, 1.0 mmol) 및 트리에틸아민(0.10 g, 1.0 mmol)의 용액에 β-스티렌설포닐 클로라이드(0.21 g, 1.0 mmol)를 주변 온도에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출액을 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 오일로 농축하여, 이를 속성 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메탄얼)에 의해 정제하여 실시예 111, 단계 A의 표제 화합물 0.15g(34%)을 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.48 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 5.61 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.39-7.52 (m, 6H), 8.21 (d, 1H); MS (TS) 417 (MH^+).

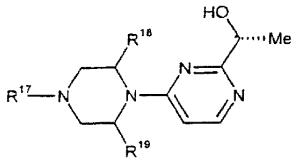
단계 B: (E)-1R-[4-[4-(2-페닐-에텐설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올

메탄올(1㎖)중 (E)-1R-[4-[4-(2-페닐-에텐설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트(실시예 111 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.14g, 0.33 mmol)의 용액에 6N 수성 수산화칼륨(0.25㎖)를 주변 온도에서 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 여액을 농축하여 표제 화합물 0.09g(69%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.48 (d, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.20 (br s,1H), 4.71 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.39-7.52 (m, 6H), 8.21 (d, 1H); mp: 68-70 °C; MS (TS) 375 (MH^+); $[\alpha]_D$ +20.9 (c 1.0, MeOH).

실시예 112 및 113

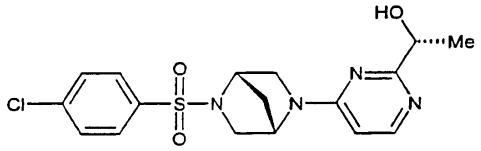
실시예 112 및 113을 실시예 111와 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{18}	R^{19}	R^{17}	mp (°C)	MS (MH^+)
112	(R)-Me	(S)-Me	이소프로필설포닐	152-154	343
113	(R)-Me	(S)-Me	1-메틸-1H-이미다졸-4-일-설포닐	157-158	381

실시예 114

1R-[4-[5-(4-브로모벤젠설포닐)-2R,5S-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: 1R-[4-(2R,5S-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

디클로로메탄(90 mL)중 2,5-디아자-비사이클로 [2.2.1] 헵탄 디하이드로브로마이드(7.57 g, 88.0 mmol; Synthesis 1990, 10,925)의 현탁액에 1,8- 디아자비사이클로[5,4.0]운데크-7-엔(13.7 g, 90 mmol)을 첨가하고 균일해질 때까지 교반하였다. 디클로로메탄(10 mL)중 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트 (제조방법 7에 따라 제조됨, 10.2 g, 45 mmol)의 용액을 첨가하고 14시간 동안 환류하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 조질 생성물로 농축하고 이를 속성 크로마토그래피(9:1→5:1 디클로로메탄: 메탄올)에 의해 정제하여 실시예 114, 단계 A의 표제 화합물 6.75 g(51%)을 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.92 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.68-1.78 (m, 5H), 2.68 (t, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 4.42 (m, 1H), 5.35 (q, 1H), 6.16 (d, 1H), 8.12 (d, 1H); MS (CI) 291 (MH^+).

단계 B: 1R-4-[5-(4-브로모벤젠설포닐)-2R,5S-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

클로로포름(10 mL)중 1R-[4-(2R,5S-디아자-비사이클로 [2.2.1] 헵트-2-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 114, 단계 A에 따라 제조됨, 0.58 g, 2.0 mmol) 및 트리에틸아민(0.22 g, 2.2 mmol)의 용액에 4-브로모벤젠설포닐 클로라이드(0.56 g, 2.2 mmol)를 첨가하고 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 1회 세척하고 염수로 1회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하고 여액을 농축하여 실시예 114, 단계 B의 표제 화합물 0.92 g (90%)을 투명 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.92 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.68-1.78 (m, 5H), 2.68 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 5.25 (q, 1H), 6.16 (d, 1H), 7.58-7.64 (m, 4H), 8.12 (d, 1H); MS (CI) 510 (MH^+).

단계 C: 1R-[4-[5-(4-브로모벤제설포닐)-2R,5S-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-피리미딘-2-일]-에탄올

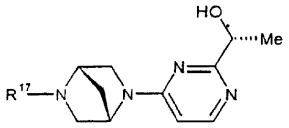
테트라하이드로푸란:메탄올의 2:1 혼합물(10 mL)중 1R-[4-[5-(4-브로모벤젠설포닐)-2R,5S-디아자-비사이클

로[2.2.1]헵트-2-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 114, 단계 B에 따라 제조됨, 0.85 g, 1.6 mmol)의 용액에 주변 온도에서 6N 수성 수산화칼륨(1 mL)을 첨가하였다. 6시간 동안 교반한 후 용액을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 여액을 농축시켜 점성 오일을 수득하고 이를 속성 크로마토그래피(9: 1 디클로로메탄: 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.49 g (66%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.54 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.78 (q, 1H), 6.16 (d, 1H), 7.64 (m, 4H), 8.12 (d, 1H); mp: 83-88 °C; MS (CI) 440 (MH^+); $[\alpha]_D$ -49.2 (c 1.0, MeOH).

실시예 115 내지 120

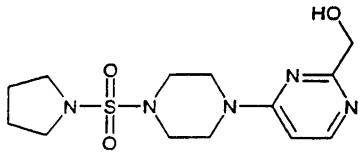
실시예 115 내지 120을 실시예 114과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{17}	mp (°C)	MS (MH^+)
115	4-클로로페닐설포닐	83-88	395, 397
116	2-티에닐설포닐	84-86	367
117	2-(5-클로로티에닐)-설포닐	62-64	401, 403
118	4-카복스아미도일페닐-설포닐	148-151	404
119	4-(tert-부틸페닐)-설포닐	72-75	417
120	N,N'-디메틸설파모일	110-111	328

실시예 121

[4-[4-(피롤리딘-1-설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-메탄올



단계 A: 2-메톡시메틸-4-[4-(피롤리딘-1-설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘

테트라하이드로푸란(20 mL)중 2-메톡시메틸-4-피페라진-1-일-피리미딘 (제조방법 1에 따라 제조됨, 2.08 g, 10 mmol) 및 트리에틸아민(1.01 g, 10 mmol)의 용액에 N-피롤리딘설포닐 클로라이드(1.69 g, 10 mmol)를 0℃에서 첨가하고 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 오일을 수득하고 이를 속성 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 실시예 121, 단계 A의 표제 화합물 3.24 g (93%)을 투명 오일로서 수득하

였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.81-1.85 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 8H), 3.59 (s, 3H), 3.81(m, 4H), 4.43 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); MS (TS) 342 (MH^+).

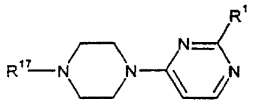
단계 B: [4-[4-(피롤리딘-1-설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-메탄올

디클로로메탄(47 mL)중 2-메톡시메틸-4-[4-(피롤리딘-1-설포닐)-피페라진-1-일]-피리미딘(실시예 121, 단계 A에 따라 제조됨, 3.1 g, 9.4 mmol)의 용액에 붕소 트리브로마이드(1 M/디클로로메탄, 19 mL, 18.7 mmol)를 0 ℃에서 첨가한 후 2시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 2회 세척하고 유기 층을 분리하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 오일을 수득하고 이를 이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물 2.43 g(77%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.82 (m, 4H), 3.15 (m, 8H), 3.81 (m, 4H), 4.35 (d, 2H), 4.83 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); mp: 128-131 °C; MS (CI) 328 (MH^+).

실시예 122 내지 125

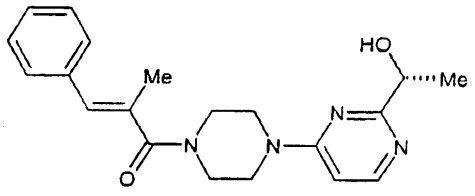
실시예 122 내지 125를 실시예 121와 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



실시예	R^1	R^{17}	mp (°C)	MS (MH^+)
122	CH_2OH	2,5-디메틸피롤리딘-1-일설포닐	128-131	356
123	CH_2OH	피페리딘-1-일설포닐	141-142	342
124	(R)-CH(Me)OH	아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일설포닐	111-112	382
125	(R)-CH(Me)OH	아자-비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온-8-일-설포닐	113-114	396

실시예 126

(E)-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-2-메틸-3-페닐 프로페논



단계 A: (E)-1R-[4-[4-(2-메틸-3-페닐-아크릴로일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트

디클로로메탄(10 mL)중 (R)-1-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트(제조방법 2에 따라 제조됨, 0.54 g, 2.1 mmol) 및 α-메틸신남산(0.34 g, 2.1 mmol)의 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸(0.50 g, 3.6 mmol)을 첨가한 후 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.45 g, 2.4 mmol)를 주변 온도에서 첨가하고 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 1회 세척하고 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 여과하고 여액을 오일로 농축하고 이를 속성 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메탄올)에 의해 정제하여 실시예 126, 단계 A의 표제 화합물 0.53 g (63%)을 투명한 점성 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.51 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.75 (m, 8H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 395 (MH^+); $[\alpha]_D$ +38.6 (c 1.0, MeOH).

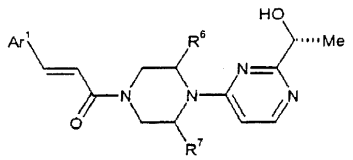
단계 B: (E)-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일-2-메틸-3-페닐-프로페논

메탄올(5 mL)중 (E)-1R-[4-[4-(2-메틸-3-페닐-아크릴로일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트(실시예 126, 단계 A에 따라 제조됨, 0.51 g, 1.3mmol)의 용액에 주변 온도에서 6N 수성 수산화칼륨(1 mL)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물 0.25 g(55%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

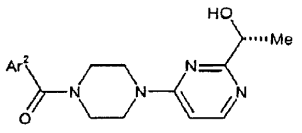
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.51 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.75 (m, 8H), 4.22 (br s, 1H), 4.71 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 8.23 (d, 1H); mp: 119-121 °C; MS (CI) 353 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.0 (c 1.0, MeOH).

실시예 127 내지 129

실시예 127 내지 129를 실시예 126과 유사한 방식으로 적절한 출발물질로부터 제조하였다.



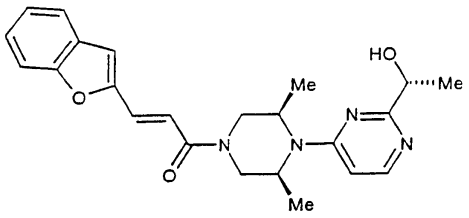
실시예	Ar^1	R^6	R^7	mp (°C)	MS (MH^+)
127	티엔-2-일	H	H	104-106	345
128	티엔-2-일	(R)-Me	(S)-Me	69-73	373



실시예	Ar^2	mp (°C)	MS (MH^+)
129	4-(o-톨릴카바모일)-페닐	98-103	446

실시예 130

(E)-3-벤조푸란-2-일-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-프로페논.



단계 A:(E)-1R-[4-[4-(3-벤조푸란-2-일-아크릴로일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

디클로로메탄(90mL)중의 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조 3의 방법에 따라 제조됨, 0.79g, 2.6mmol) 및 트리에틸아민(0.26g, 2.6mmol)의 용액에 (E)-3-벤조푸란-2-일-아크릴로일 클로라이드(0.54g, 2.6mmol)를 가하고, 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 2.5시간 동안 환류하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 물로 연속 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 130, 단계 A의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다. 0.79g(54%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (q, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 5.66 (q, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.14-7.37, (m, 5H), 8.06 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 477 (MH^+); $[\alpha]_D$ +49.1 (c 1.0, MeOH).

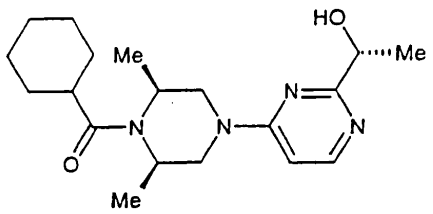
단계 B:(E)-3-벤조푸란-2-일-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-프로페논.

메타놀(5mL)중의 (E)-1R-[4-[4-(3-벤조푸란-2-일-아크릴로일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 130, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.51g, 1.1mmol)의 용액에 6N 수성 수산화칼륨(1mL)을 주위 온도에서 가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘상에서 건조시켜 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 0.49g(75%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.68 (q, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.14-7.37, (m, 5H), 8.06 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); mp: 80-82 °C; MS (CI) 407 (MH^+); $[\alpha]_D$ +17.7 (c 1.0, MeOH).

실시예 131

사이클로헥실-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논.



단계 A:1R-[4-(4-사이클로헥산카보닐-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

디클로로메탄(10mL)중의 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조 3의 방법에 따라 제조됨, 306mg, 1.0mmol) 및 트리에틸아민(230mg, 1.2mmol)의 용액에 사이클로헥산카보닐 클로라이드(161mg, 1.1mmol)를 주위 온도에서 가하였다. 1시간후 혼합물을 물로 세척하고, 디클로로메탄 층을 황산마그네슘상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 실시예 131, 단계 A의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 388mg(94%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.94 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.5-1.83 (m, 12H), 2.44 (m, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 4H), 5.52 (q, 1H), 6.44 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 417 (MH^+).

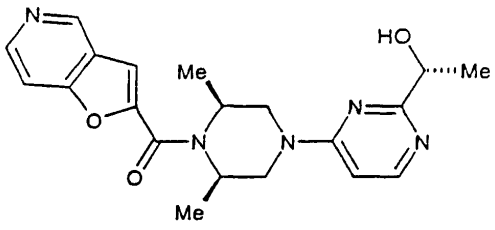
단계 B:사이클로헥실-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논.

메타놀(5mL)중의 1R-[4-(4-사이클로헥산카보닐-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 131, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 375mg, 9.0mmol)의 용액에 6N 수성 수산화칼륨(0.5mL)을 가하고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 물로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 물로 2회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고 증발시켜 오일을 수득하였다. 조질 생성물을 에틸 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 106mg(34%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.2-1.4 (m, 6H), 1.55 (d, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H), 2.46 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 4H), 4.78 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); mp: 174-175 °C; MS (CI) 347(MH^+); $[\alpha]_D$ +18.4 (c 1.0, MeOH).

실시예 132

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논.



단계 A:7-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카복실산.

무수 에틸 에테르(90mL)중의 n-부틸리튬(헥산중 2.5M, 17mL, 42.6mmol)의 용액에 에틸 에테르(85mL)중의 4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘(5.81g, 37.8mmol; 문헌 "J. Heterocycl. Chem.1975, 12, 705")의 용액을 -78℃에서 질소 분위기하에 적가하였다. 이 혼합물을 -65℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 드라이아이스(100cc) 위에 붓고, 주위 온도로 가온하고, 물로 급냉시켰다. 분리된 유기 층을 물로 1회 추출하고, 합한 수성 층을 농축 염산으로 pH 2로 산성화하여 실시예 132, 단계 A의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 3.33g(45%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.42 (d, 1H); mp: 233-235 °C(분해); MS (CI) 153 ($MH^+ - CO_2$).

단계 B:7-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 클로라이드.

7-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카복실산(실시예 132, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 8.94g, 45.2mmol)을 티오닐 클로라이드(30mL) 및 탄산나트륨(9.59g, 90.5mmol)과 합하고, 질소 분위기하에 16시간 동안 가열환류하였다. 냉각시킨 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 여과하였다. 여액을 증발시켜 실시예 132, 단계 B의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 9.19g(94%). 이 산 클로라이드를 더 정제하지 않고 사용하였다.

단계 C:1R-[4-[4-(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카보닐)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

디클로로메탄(90mL)중의 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조 3의 방법에 따라 제조됨, 13.04g, 42.5mmol) 및 트리에틸아민(8.61g, 85.1mmol)의 용액에 7-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 클로라이드(실시예 132, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 9.1g, 84.0mmol)를 가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 물로 연속 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 132, 단계 C의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다. 18.9g(91%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 5.66 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.35 (d, 1H); MS (CI) 487 (MH^+); $[\alpha]_D$ +33.3 (c 1.0, MeOH).

단계 D:1R-[4-[4-(푸로[3,2-c]피리딘-2-카보닐)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

에탄올(160mL)중의 1R-[4-[4-(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카보닐)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 132, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 18.6g, 38.4mmol)의 용액에 탄산나트륨(4.07g, 38.4mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(6.10g, 33 중량%)을 가하였다. 이 혼합물을 파르 장치를 사용하여 50psi의 수소로 6시간 동안 수소화하였다. 촉매를 여과하고 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 132, 단계 D의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 14.2g(82%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (q, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 5.68 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.04 (s, 1H); MS (CI) 452 (MH^+); $[\alpha]_D$ +36.7 (c 1.0, MeOH).

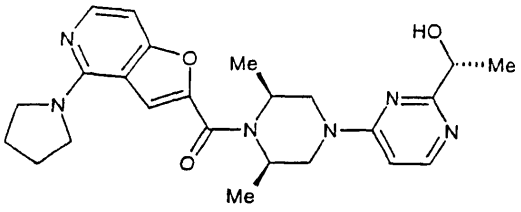
단계 E:푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논.

1R-[4-[4-(푸로[3,2-c]피리딘-2-카보닐)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 132, 단계 D의 방법에 따라 제조됨, 5.48g, 12.1mmol)를 농축 염산(15mL)과 합하고 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 차가운 6M 수성 수산화나트륨에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 물로 1회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 발포체를 수득하고, 이를 이소프로필 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 3.33g(72%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.43 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.83 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.04 (s, 1H); mp: 142-143 °C; MS (CI) 382 (MH^+); $[\alpha]_D$ +15.9 (c 1.0, MeOH).

실시예 133

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-피롤리딘-1-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논.

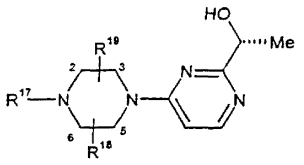


피롤리딘(0.037mL, 0.44mmol)중의 1R-[4-[4-(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-카보닐)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 132, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 0.046g, 0.11mmol)의 용액을 14시간 동안 가열환류하고 증발시켜 표제 화합물을 황갈색 고형물로서 수득하였다. 0.04g(80%).

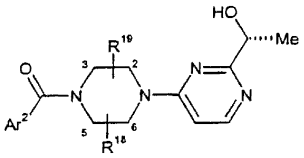
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.43 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 2.08 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 4.43 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.92 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 451 (MH^+).

실시예 134 내지 158

실시예 140 내지 142는 실시예 131의 방법과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다. 실시예 141은 실시예 133의 방법과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



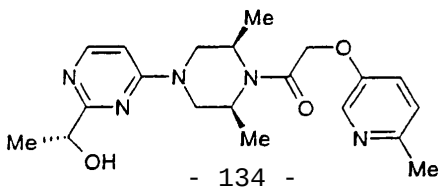
실시예	R^{17}	R^{18}	R^{19}	mp (°C)	MS (MH^+)
134	사이클로프로필카보닐	2R-Me	6S-Me	110-111	305
135	사이클로부틸카보닐	2R-Me	6S-Me	134-135	319
136	사이클로펜틸카보닐	2R-Me	6S-Me	199-200	333
137	t-부틸카보닐	2R-Me	6S-Me	168-169	321



실시예	Ar^2	R^{18}	R^{19}	mp (°C)	MS (MH^+)
138	벤조푸란-2-일	2R-Me	6S-Me	124-126	381
139	푸로[3,2-c]피리딘-2-일	H	H	55-65	354
140	푸로[3,2-c]피리딘-2-일	3R-Me	5S-Me		382
141	모폴린-4-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일	2R-Me	6S-Me		467
142	푸로[2,3-c]피리딘-2-일	2R-Me	6S-Me	129-131	382
143	5-클로로벤조푸란-2-일	H	H		387, 389
144	5-클로로벤조푸란-2-일	3R-Me	5S-Me	114-116	415, 417
145	5,7-디클로로벤조푸란-2-일	2R-Me	6S-Me	136-137	450, 452
146	5,7-디클로로벤조푸란-2-일	3R-Me	5S-Me	152-153	450, 452
147	5-니트로벤조푸란-2-일	2R-Me	6S-Me	153-154	426
148	5,7-디메틸벤조푸란-2-일	3R-Me	5S-Me	134-136	409
149	5-메톡시벤조푸란-2-일	3R-Me	5S-Me	137-138	411
150	5-메톡시벤조푸란-2-일	2R-Me	6S-Me	118-119	411
151	이미다조[1,2-a]피리딘-2-일	H	H	149-150	353
152	이미다조[1,2-a]피리딘-2-일	3R-Me	5S-Me	171-173	381
153	이미다조[1,2-a]피리딘-2-일	2R-Me	6S-Me	147-149	381
154	6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-일	2R-Me	6S-Me	76-84	416, 418
155	6-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-2-일	3R-Me	5S-Me	164-165	395
156	벤즈옥사졸-2-일	2R-Me	6S-Me	126-127	382
157	4-시아노페닐	2R-Me	6S-Me	90-100	366
158	6-하이드록시-피리다진-3-일	2R-Me	6S-Me		359

실시예 159

1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-2-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-에타논.



단계 A:1R-[4-(4-클로로아세틸-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

클로로포름(150mL)중의 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조 3의 방법에 따라 제조됨, 9.69g, 31.3mmol) 및 트리에틸아민(4.74g, 46.9mmol)의 용액에 0℃에서 클로로아세틸 클로라이드(3.00mL, 37.6mmol)를 적가하고, 이어서 질소 분위기하에 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 물로 연속 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 활성탄으로 처리하고 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 159, 단계 A의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 8.98g(75%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.96 (d, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.59 (d, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 383, 385 (MH^+).

단계 B:1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-아세틸]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트.

테트라하이드로푸란(2mL)중의 수소화나트륨(오일중 60% 분산액, 0.05g, 1.3mmol)의 현탁액에 테트라하이드로푸란(3mL)중의 6-메틸-3-피리디놀(0.14g, 1.3mmol)의 용액을 질소 분위기하에 0℃에서 가하고, 0.5시간 동안 교반하여 주위 온도로 가온하였다. 다음에, 테트라하이드로푸란(2mL)중의 1R-[4-(4-클로로아세틸-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 159, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.40g, 1.1mmol)의 용액을 가하고 1시간 동안 환류하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 159, 단계 B의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 0.31g(66%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.96 (d, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.59 (d, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 8.08, (d, 1H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 456 (MH^+).

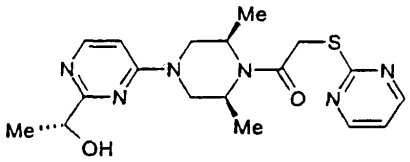
단계 C:1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-2-(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-에타논.

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[(6-메틸-피리딘-3-일옥시)-아세틸]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(실시예 159, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 0.30g, 0.65mmol)를 농축 염산(3mL)과 합하고, 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6N 수성 수산화나트륨으로 pH 9로 중성화하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 물로 1회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 0.14g(55%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.38 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.35-4.65 (m, 4H), 4.67 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 8.08, (d, 1H), 8.21 (d, 1H); mp: 55-65 °C; MS (CI) 330 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.0 (c 1.0, MeOH).

실시예 160

1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-2-(피리미딘-2-일설파닐)에타논.

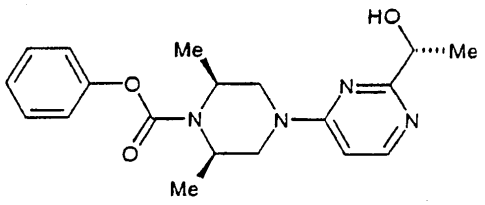


실시예 160을 실시예 159와 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.38 (m, 6H), 1.48 (d, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.65-4.97 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.45, (m, 2H); mp: 60-70 °C; MS (CI) 389 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.8 (c 1.0, MeOH).

실시예 161

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 페닐 에스테르.



단계 A:4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 페닐 에스테르.

디클로로메탄(5mL)중의 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조 3의 방법에 따라 제조됨, 0.30g, 0.98mmol) 및 트리에틸아민(0.20g, 1.9mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트(0.76g, 4.8mmol)를 적가하고, 질소 분위기하에 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 물로 연속 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 161, 단계 A의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 0.35g(84%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.96 (d, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.59 (d, 3H), 1.71 (q, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.35 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 427 (MH^+); $[\alpha]_D$ +39.6 (c 1.0, MeOH).

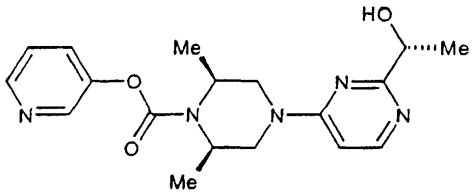
단계 B:4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 페닐 에스테르.

4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 페닐 에스테르(실시예 161, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.31g, 0.70mmol)를 농축 염산(5mL)과 합하고, 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6N 수성 수산화나트륨으로 pH 9로 중성화하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 물로 1회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 0.12g(81%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.41 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 357 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.9 (c 1.0, MeOH).

실시예 162

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르.



단계 A:4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카보닐 클로라이드.

디클로로메탄(50mL)중의 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조 3의 방법에 따라 제조됨, 3.61g, 11.8mmol) 및 피리딘(0.93g, 11.8mmol)의 용액에 트리포스겐(1.17g, 3.9mmol)을 가하고, 질소 분위기하에 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 물로 연속 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 실시예 162, 단계 A의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 2.12g(51%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.90 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.21(m, 2H), 3.88-4.40 (m, 4H), 5.66 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 369, 371 (MH^+).

단계 B:[4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진]-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르.

무수 테트라하이드로푸란(8mL)중의 수소화나트륨(오일중 60% 분산액, 0.046g, 1.15mmol)의 현탁액에 0℃에서 3-하이드록시피리딘(0.11g, 1.15mmol)을 가하였다. 균질한 용액을 수득한 후, 테트라하이드로푸란(3mL)중의 4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카보닐 클로라이드(실시예 162, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.36g, 0.96mmol)를 0℃에서 가하고, 이 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 이어서 6시간 동안 가열환류하였다. 혼합물을 물로 급냉하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 실시예

162, 단계 B의 표제 화합물을 반고형물로서 수득하였다. 0.31g(78%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 6H), 1.61 (d, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.11-4.38 (m, 4H), 5.69 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48, (d, 1H); MS (CI) 428 (MH^+).

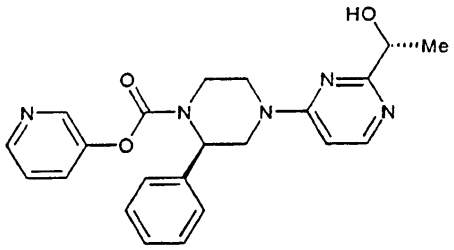
단계 C:4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르.

[4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진]-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르(실시예 162, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 0.31g, 0.70mmol)를 농축 염산(5mL)과 합하고, 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6N 수성 수산화나트륨으로 pH 9로 중성화하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 1회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 0.12g(81%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.41 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.33 (m, 2H), 4.25-4.45 (m, 4H), 4.71 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.48 (d, 1H); MS (CI) 358 (MH^+); $[\alpha]_D$ +18.5 (c 1.0, MeOH).

실시예 163

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R-페닐-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르.



단계 A:1R-[4-(3R-페닐-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

테트라하이드로푸란(10mL)중의 (R)-2-페닐피페라진(0.48g, 3.0mmol, 문헌 "Indian J. Chem. Sect. B1994, 33, 285") 및 트리에틸아민(1.21g, 12.0mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조 7의 방법에 따라 제조됨, 0.68g, 3.0mmol)를 가하고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 163, 단계 A의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다. 0.70g(67%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.69 (q, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 8.21 (d, 1H); MS (CI) 355 (MH^+).

단계 B:4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R-페닐-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르.

톨루엔(5mL)중의 1R-[4-(3R-페닐-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 163, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.22g, 0.6mmol)의 용액에 디피리딘-3-일 카보네이트(0.67g, 3.1mmol)를 가하고 3시간 동안 가열환류하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨에 붓고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 163, 단계 B의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 0.22g(73%). MS(Cl) 476(MH^+).

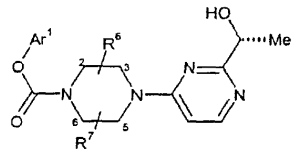
단계 C:4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R-페닐-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르.

4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R-페닐-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르(실시예 163, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 0.21g, 0.44mmol)를 농축 염산(2mL)과 합하고, 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6N 수성 수산화나트륨으로 pH 9로 중성화하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 0.13g(73%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.55 (d, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.75 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.18-7.41 (m, 7H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H); MS (Cl) 406 (MH^+).

실시예 164 내지 173

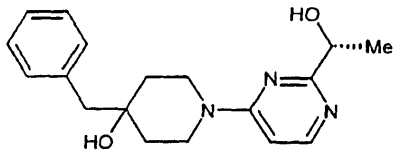
실시예 164 내지 173을 실시예 163과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^7	R^6	Ar^1	mp (°C)	MS (MH^+)
164	3R-Me	5S-Me	페닐		357
165	3R-Me	5S-Me	2-메틸-피리딘-3-일	65-75	372
166	H	H	피리딘-3-일	107-110	330
167	3R-Me	5S-Me	2-클로로-피리딘-3-일	60-70	392, 394
168	3R-Me	5S-Me	5-클로로-피리딘-3-일	65-69	392, 394
169	3R-Me	5S-Me	이소퀴놀린-5-일	60-70	407
170	3R-Me	5S-Me	4-클로로-피리딘-3-일	60-70	392, 394
171	3R-Me	5S-Me	6-메틸-피리딘-3-일	60-70	372
172	2RS-CH_2OMe	H	피리딘-3-일		388
173	2RS-CO_2Et	H	피리딘-3-일		402

실시예 174

(R)-4-벤질-1-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-피페리딘-4-올.



단계 A:(R)-1-[4-(4-벤질-4-하이드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트.

디클로로메탄(10mL)중의 4-벤질-4-하이드록시피페리딘(0.95g, 5.0mmol) 및 트리에틸아민(0.51g, 5.0mmol)의 용액에 (R)-1-(4-메탄설포닐옥시-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조 8의 방법에 따라 제조됨, 1.23g, 4.0mmol)를 가하고, 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 174, 단계 A의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다. 0.99g(52%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 8.18 (d, 1H); MS (CI) 384 (MH^+).

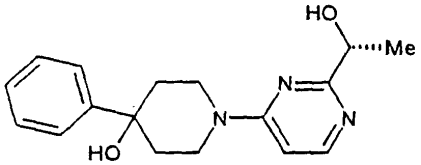
단계 B:(R)-4-벤질-1-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-피페리딘-4-올.

메타놀(5mL)중의 (R)-1-[4-(4-벤질-4-하이드록시-피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 174, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.20g, 0.52mmol)의 용액에 1N 수성 수산화나트륨(1mL)을 가하고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 표제 화합물을 발포체로서 수득하였다. 0.12g(68%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.49 (d, 3H), 1.74 (br s, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 4.71 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.33-7.48 (m, 5H), 8.21 (d, 1H); MS (CI) 314 (MH^+).

실시예 175

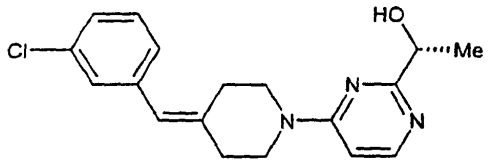
(R)-4-페닐-1-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-피페리딘-4-올.



실시예 175를 실시예 174와 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다. mp: 114℃; MS(Cl) 300(MH^+).

실시예 176

(R)-1-[4-[4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.



단계 A:1-[4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘-1-일]-1-카복실산 t-부틸 에스테르.

테트라하이드로푸란(40mL)중의 4-클로로벤질트리페닐포스포늄 클로라이드(4.23g, 10.0mmol)의 현탁액에 헥산중의 n-부틸리튬(헥산중 2.5M, 4.4mL, 11.0mmol)을 질소 분위기하에 0℃에서 가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란(10mL)중의 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 101, 단계 A에 따라 제조됨, 1.99g, 10.0mmol)의 용액을 10 내지 15℃에서 가하고 주위 온도로 가온하였다. 혼합물을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 실시예 176, 단계 A의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 2.63g(85%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.39 (s, 9H), 2.48 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.68-3.82 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3 H); MS (CI) 308 (MH^+).

단계 B:4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘 하이드로클로라이드.

디클로로메탄(20mL)중의 1-[4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘-1-일]-1-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 176, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 2.5g, 8.1mmol)의 용액에 염화수소(디옥산중 4M, 4.0mL, 16.0mmol)를 주위 온도에서 가하고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발건조시키고, 에틸 에테르중에서 현탁시키고 여과하여 실시예 176, 단계 B의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 1.63g(82%).

^{1}H NMR ($CDCl_3/D_2O$, 300 MHz) δ 2.48 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H); m_p: 147-151 °C.

단계 C:(R)-1-[4-[4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

디클로로메탄(10mL)중의 4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘 하이드로클로라이드(실시예 176, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 0.46g, 2.0mmol) 및 트리에틸아민(0.61g, 6.0mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트(제조 5의 방법에 따라 제조됨, 0.54g, 2.2mmol)를 가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 물로 연속 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 176, 단계 C의 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다. 0.64g(80%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.68 (m, 2H) 2.35 (m, 2H), 2.47-2.64 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 8.18 (m, 1H); MS (CI) 400 (MH^+).

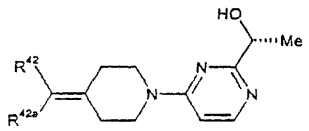
단계 D:(R)-1-[4-[4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.

메타놀(8mL)중의 (R)-1-[4-[4-(3-클로로벤질리덴)-피페리딘-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 176, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 0.62g, 1.55mmol)의 용액에 1N 수성 수산화나트륨(1mL)을 가하고, 이어서 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 클로로포름으로 희석하고, 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 0.31g(61%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.51 (d, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.69 (q, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 8.18 (m, 1H); mp: 45-55 °C; MS (CI) 330 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.8 (c 1.0, MeOH).

실시예 177 내지 181

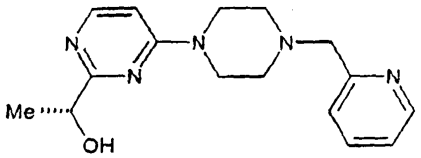
실시예 177 내지 181을 실시예 176과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{42}	R^{42a}	mp (°C)	MS (MH^+)
177	4-클로로페닐	H		330, 332
178	(E)-2-페닐-에텐-1-일	H		322
179	벤조일	H	44-59	324
180	페닐	페닐	108-109	372
181	페닐	피리드-2-일	98-101	373

실시예 182

(R)-1-[4-(4-피리딘-2-일메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에타놀.



단계 A:(R)-1-[4-(4-피리딘-2-일메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트.

테트라하이드로푸란(20mL)중의 (R)-1-[4-(피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트(제조 2의 방법에 따라 제조됨, 1.55g, 6.2mmol) 및 트리에틸아민(0.86mL, 6.2mmol)의 용액에 2-피코일클로라이드 하이드로클로라이드(1.10g, 6.2mmol)를 주위 온도에서 가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트

로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시켜 여과하고, 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 182, 단계 A의 표제 화합물을 수득하였다. 0.98 g(46%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.58 (d, 3H), 2.15 (s, 3H) 2.62 (t, 4H), 3.72 (t, 4H), 3.75 (s, 2H), 5.67 (q, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.62 (d, 1H); MS (CI) 342 (MH^+).

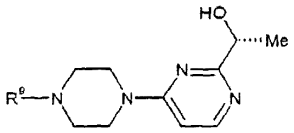
단계 B:(R)-1-[4-(4-피리딘-2-일메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에타놀.

디옥산(6mL)중의 (R)-1-[4-(4-피리딘-2-일메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트(실시예 182, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.14g, 0.33mmol)의 용액에 6N 수성 수산화칼륨(0.5mL)을 주위 온도에서 가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하였다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘상에서 건조시켜 여과하고, 여액을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 0.09g(69%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.52 (d, 3H), 2.38-2.59 (m, 4H), 3.72-3.77 (m, 6H), 4.69 (q, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.21 (d, 1H) 8.58, (d, 1H); mp: 68-70 °C; MS (CI) 300 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.2 (c 1.0, MeOH).

실시예 183 내지 187

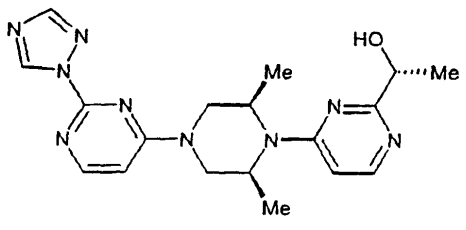
실시예 183 내지 187을 실시예 182와 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^9	mp (°C)	MS (MH^+)
183	페닐메틸		299
184	이소퀴놀린-2-일-메틸		350
185	벤조티엔-2-일-메틸		355
186	벤조티아졸-2-일-메틸		356
187	벤조푸란-2-일-메틸		339

실시예 188

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.



단계 A:4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-2-메탄설포닐-피리미딘.

클로로포름(300mL)중의 시스-2,6-디메틸피페라진(10.7g, 94.1mmol) 및 트리에틸아민(9.52g, 94.1mmol)의 용액에 4-클로로-2-메탄설포닐피리미딘(15.1g, 78.4mmol; 문헌 "Heterocycles1985, 23, 611)을 주위 온도에서 가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 분배하고, 분리된 유기 층을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오렌지색 고형물을 수득하고, 이를 에틸 에테르중에서 슬러리화하고 여과하여 실시예 188, 단계 A의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 15.4g(73%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.01 (m, 6H), 2.35-2.78 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 8.2 (d, 1H); mp: 182-183 °C; MS (CI) 301 (MH^+).

단계 B:4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-2-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘.

디메틸포름아미드(5mL)중의 수소화나트륨(오일중 60% 분산액, 0.37g, 9.4mmol)의 슬러리에 디메틸포름아미드(4mL)중의 1,2,4-트리아졸(0.67g, 9.4mmol)의 용액을 질소 분위기하에 0℃에서 가하였다. 10분후, 가온한 디메틸포름아미드(5mL)중의 4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-2-메탄설포닐-피리미딘(실시예 188, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 2.54g, 9.4mmol)의 용액을 적가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 188, 단계 B의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 0.50g(62%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.01 (m, 6H), 2.35-2.88 (m, 5H), 3.32 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 9.25 (d, 1H); MS (CI) 260 (MH^+).

단계 C:1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

아세토니트릴(3mL)중의 4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-2-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘(실시예 188, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 0.46g, 1.8mmol)의 용액에 (R)-1-(4-메탄설포닐옥시-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조 8의 방법에 따라 제조됨, 0.57g, 2.0mmol)를 가하고, 질소 분위기하에 6시간 동안 가열환류하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 188, 단계 C의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 0.22g(54%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.51 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.33-4.64 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.26-8.32 (m, 2H), 9.10 (d, 1H); MS (CI) 452 (MH^+); $[\alpha]_D$ +50.0 (c 1.0, MeOH).

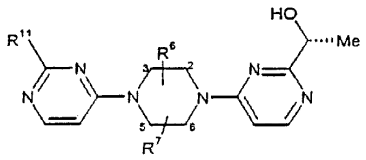
단계 D:1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,3]트리아졸-1-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 188, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 0.18g, 0.40mmol)를 농축 염산(2mL)과 합하고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 0.13g(87%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.42 (m, 2H), 4.42-4.73 (m, 5H), 6.41 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.10 (s, 1H); MS (CI) 382 (MH^+); $[\alpha]_D$ +18.6 (c 1.0, MeOH).

실시예 189 내지 195

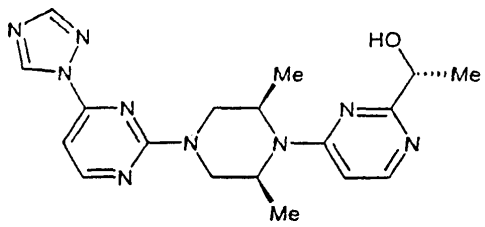
실시예 189 내지 195를 실시예 188과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{11}	R^7	R^6	mp (°C)	MS (MH^+)
189	2-하이드록시페닐	2R-Me	6S-Me	60-70	407
190	이미다졸-1-일	2R-Me	6S-Me	60-70	381
191	[1,2,3]트리아졸-1-일	2R-Me	6S-Me	70-80	382
192	피롤-1-일	2R-Me	6S-Me	70-80	380
193	4-메틸이미다졸-1-일	2R-Me	6S-Me	70-80	395
194	2-메틸이미다졸-1-일	2R-Me	6S-Me	70-80	395
195	2,4-디메틸이미다졸-1-일	2R-Me	6S-Me	70-80	409

실시예 196

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.



단계 A:2-티오메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘.

디메틸포름아미드(800mL)중의 수소화나트륨(오일중 60% 분산액, 24.2g, 605mmol)의 슬러리에 디메틸포름아미드(4.0mL)중의 1,2,4-트리아졸(0.67g, 9.4mmol)의 용액을 질소 분위기하에 0℃에서 가하였다. 10분후, 디메틸포름아미드(200mL)중의 4-클로로-2-메틸티오피리미딘(97.2g, 605mmol)의 용액을 10℃에서 적가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 급냉하고, 고체 침전물을 여과제거하고, 진공하에 건조시켜 실시예 196, 단계 A의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 113g(94%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.82 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); mp: 125-126 °C; MS (CI) 194 (MH^+).

단계 B:2-메탄설포닐-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘.

클로로포름(625mL)중의 3-클로로퍼옥시벤조산(75%, 127g, 551mmol)의 기계 교반된 현탁액에 클로로포름(625mL)중의 2-티오메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘(실시예 196, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 50.7g, 262mmol)의 용액을 가하고, 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 포화 수성 중탄산나트륨으로 6회 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하고 농축시켜 실시예 196, 단계 B의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 37.8g(64%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.62 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.35 (s, 1H); mp: 135-136 °C; MS (CI) 226 (MH^+).

단계 C:2-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘.

2-메탄설포닐-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘(실시예 196, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 32.5g, 144mmol)을 시스-2,6-디메틸피페라진(34.5g, 302mmol)과 합하고, 135℃에서 1시간 동안 순가열하고, 냉각시키고, 2N 수성 염산에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 1회 세척하였다. 산성 수성 층을 0℃에서 6N 수성 수산화나트륨으로 pH 9로 염기성화하고, 이어서 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 헥산으로부터 결정화하여 실시예 196, 단계 C의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 31.8g(71%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.99 (d, 6H), 2.38 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); mp: 143-145 °C; MS (CI) 260 (MH^+).

단계 D:1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

아세토니트릴(30mL)중의 2-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘(실시예 196, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 8.33g, 32.1mmol)의 용액에 (R)-1-(4-트리플루오로메탄설포일옥시-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조 9의 방법에 따라 제조됨, 5.50g, 16.1mmol)를 가하고, 질소 분위기하에 3시간 동안 가열환류하였다. 냉각시킨 혼합물을 여과하고, 고형물을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(99:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 196, 단계 D의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 3.61g(50%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.91 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.59 (d, 3H), 1.69 (q, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 4.60 (m, 4H), 5.70 (q, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.35 (s, 1H); MS (CI) 452 (MH^+).

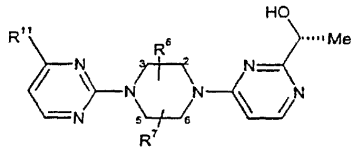
단계 E:1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 196, 단계 D의 방법에 따라 제조됨, 3.60g, 8.0mmol)를 농축 염산(10mL)과 합하고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(99:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 2.35g(77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.68-4.82 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.12 (s, 1H); mp: 181-182 °C; MS (CI) 382 (MH^+).

실시예 197 내지 200

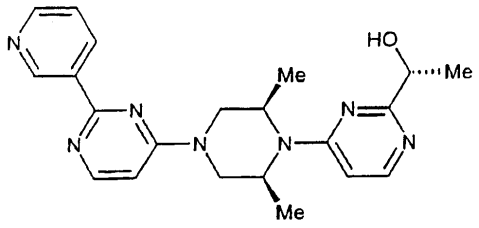
실시예 197 내지 200을 실시예 196과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{11}	R^7	R^6	mp (°C)	MS (MH^+)
197	이미다졸-1-일	2R-Me	6S-Me	60-70	381
198	모폴린-4-일	2R-Me	6S-Me	70-80	400
199	피롤리딘-1-일	2R-Me	6S-Me	70-80	384
200	4-메틸피페라진-1-일	3R-Me	5S-Me	168-170	413

실시예 201

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.



단계 A:2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트.

디클로로메탄(3mL)중의 2-피리딘-3-일-3H-피리미딘-4-온(150mg, 0.87mmol; 문헌 "J. Med. Chem.1990, 33, 1230") 및 트리에틸아민(0.13mL, 0.95mmol)의 용액에 디클로로메탄(2mL)중의 트리플루오로메탄설폰산 무수물(0.22mL, 0.91mmol)의 용액을 질소 분위기하에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 1회 세척하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨으로으로 연속 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 실시예 201, 단계 A의 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득하였는데(0.22g(95%)), 이는 더 정제하지 않고 사용하였다.

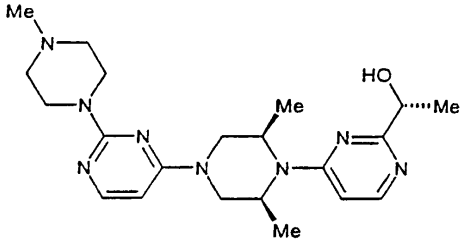
단계 B:1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.

0℃의 테트라하이드로푸란(3mL)중의 2-피리딘-3-일-피리미딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(실시예 201, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.15g, 0.5mmol)를 테트라하이드로푸란(2mL)중의 1R-[4-[2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조 4의 방법에 따라 제조됨, 0.15g, 0.45mmol)를 적가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 농축 염산(3mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 0.091g(48%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.42-4.70 (m, 4H), 4.71 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.62-8.68 (m, 2H), 9.53 (m, 1H); mp: 61-70 °C; MS (CI) 392 (MH^+).

실시예 202

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타놀.



단계 A:1R-[4-[4-(2-메탄설포닐-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

아세토니트릴(30mL)중의 4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-2-메탄설포닐-피리미딘(실시예 188, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 7.70g, 14.3mmol)의 용액에 1R-(4-트리플루오로메탄설포일옥시-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조 9의 방법에 따라 제조됨, 5.50g, 16.1mmol)를 가하고, 질소 분위기하에 3시간 동안 가열환류하였다. 냉각시킨 혼합물을 여과하고, 고형물을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(98:2 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 202, 단계 A의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. 4.01g(62%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 1.64 (q, 2H), 2.36 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 4H), 5.65 (q, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.28 (d, 1H); MS (CI) 463 (MH^+).

단계 B:1R-[4-[4-(2-메탄설포닐-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀.

1R-[4-[4-(2-메탄설포닐-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 202, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.42g, 0.9mmol)를 농축 염산(3mL)과 합하고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(99:1 디클로로메탄:메타놀)로 정제하여 실시예 202, 단계 B의 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 0.25g(71%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 5H), 6.37 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.30 (d, 1H); MS (CI) 393 (MH^+).

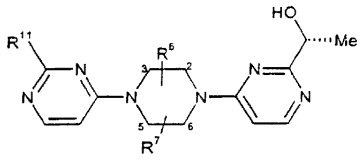
단계 C:1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타놀.

1R-[4-[4-(2-메탄설포닐-피리미딘-4-일)-2,6-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타놀(실시예 202, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 0.25g, 6.4mmol)을 N-메틸피페라진(2.0mL)과 합하고, 질소 분위기하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 급냉하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 플래시 크로마토그래피(96:4 클로로포름:메타놀)로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 수득하였다. 0.11g(41%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 3.94 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 5.96 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.23 (d, 1H); mp: 60-70 °C; MS (CI) 413 (MH^+).

실시예 203 내지 207

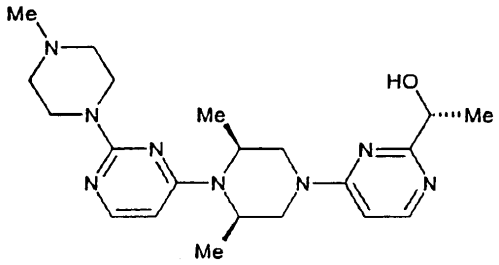
실시예 203 내지 207을 실시예 202와 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{11}	R^7	R^6	mp (°C)	MS (MH^+)
203	모폴린-4-일	2R-Me	6S-Me	70-80	400
204	피롤리딘-4-일	2R-Me	6S-Me	70-80	384
205	2,6-디메틸모폴린-4-일	2R-Me	6S-Me		428
206	3,5-디메틸피페리딘-1-일	2R-Me	6S-Me		426
207	5-메틸-푸란-2-일	2R-Me	6S-Me	123-128	395

실시예 208

1R-(4-{3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일}-피리미딘-2-일)-에탄올



단계 A: 4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-2-메탄설포닐-피리미딘

디메틸아세트아미드(60㎖)내 시스-1-벤질-3,5-디메틸피페라진(24.9g, 122 mmol, 문헌[Org.Prep. Proceed. Int. 1976, 8, 16] 참고)의 용액에 4-클로로-2-메탄설포닐 피리미딘(11.8 g, 61.3 mmol)을 첨가하고 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 모아 1% 황산 구리 수용액으로 3회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 주황색 고형물을 수득하고, 이것을 이소프로필 에테르(100㎖)에서 슬러리화하고, 여과하여 실시예 208의 단계 A의 표제 화합물을 주황색 고형물(16.5 g, 75%)로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.35 (d, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.35-4.65 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 361 (MH^+).

단계 B: 4-(4-벤질-2R, 6S-디메틸-피페라진-1-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘

4-(4-벤질-2R,6S-디메틸피페라진-1-일)-2-메탄설포닐피리미딘(실시예 208의 단계 A의 방법에 따라 제조함; 11.5g, 31.9 mmol)를 N-메틸피페라진(15㎖, 128 mmol)과 혼합하고 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 1회 세척하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시켜, 여과하였다. 여액을 증발시켜 실시예 208의 단계 B의 표제 화합물을 주황색 고형물(14.7g, 84%)로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.30 (d, 6H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.72 (d, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.78 (m, 4H), 4.31 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.90 (d, 1H); MS (CI) 381 (MH^+).

단계 C: 4-(2R, 6S-디메틸-피페라진-1-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘

메탄올(200㎖) 및 염산(에틸 에테르내 1N, 38.7 ㎖, 38.7 mmol)내 4-(4-벤질-2R,6S-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘(실시예 208의 단계 B의 방법에 따라 제조함, 9.8g, 25.8 mmol)의 용액을 암모늄 포르메이트(16.3 g, 25.8 mmol)에 첨가하였다. 주위 온도에서 5분간 교반한 후, 10% 탄소상 팔라듐(1.96g, 이소프로판올로 20중량% 예비 습윤시킴)을 첨가하고, 이러한 혼합물을 2시간 동안 환류하도록 가열하였다. 냉각된 반응물을 여과하고, 여액을 고형물로 농축시키고, 상기 고형물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 염화나트륨 포화 수용액으로 1회 세척하고, 유기층을 황산 나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 증발시켜 실시예 208의 단계 C의 표제 화합물을 투명한 오일(6.01 g(81%))로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.25 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.44 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 7.90 (d, 1H); MS (CI) 291 (MH^+).

단계 D: 1R-(4-{3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일}-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(90㎖)내 4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘(실시예 208의 단계 C의 방법에 따라 제조함, 9.0 g, 31.1 mmol) 및 트리에틸아민(6.5g, 46.5 mmol의 용액에 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조예 7의 방법에 따라 제조함, 7.78 g, 34.1 mmol)를 첨가하고 3시간 동안 질소 분위기하에서 환류하면서 가열하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고, 고형물을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 추출물을 모아 물로 1회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 유기층을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 상기 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(95:5의 클로로포름 : 메탄올 사용)으로 정제하여 실시예 208의 단계 D의 오일형태(11.4g, 76%)의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.54 (d, 3H), 2.23-2.35 (m, 7H), 2.51 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 4.32 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); MS (CI) 483 (MH^+).

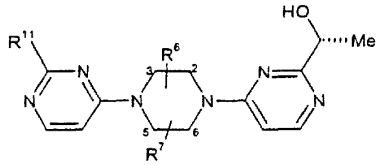
단계 E: 1R-(4-{3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일}-피리미딘-2-일)-에탄올

1R-(4-{3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일}-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(실시예 208의 단계 D의 방법에 따라 제조함; 11.3g, 23.5 mmol)를 진한 염산(60㎖)와 혼합하고 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 수용액에 부어 반응중지시키고 10%의 이소프로판올/클로로포름으로 5회 추출하였다. 추출액을 모아 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 유기층을 황산 나트륨상에서 건조시킨 후, 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이소프로판올에서 결정화하여 백색 고형물의 표제 화합물(7.34g, 76%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 4.30-4.53 (m, 4H), 4.68 (q, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.21 (d, 1H); m_p: 181-182 °C; MS (CI) 413 (MH^+).

실시예 209 내지 211

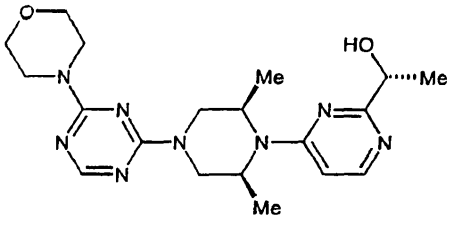
실시예 209 내지 211는 실시예 208의 방법과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{11}	R^7	R^6	mp (°C)	MS (MH^+)
209	2,6-디메틸모폴린-4-일	3R-Me	5S-Me		428
210	4-에틸피페라진-1-일	3R-Me	5S-Me	144-146	427
211	4-이소프로필피페라진-1-일	3R-Me	5S-Me	137-139	441

실시예 212

1R-{4-[2R,6S-디메틸-4-(4-모폴리노-4-일-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 1R-{4-[4-(4-클로로-6-모폴리노-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(3㎖)내 1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조예 4의 방법에 따라 제조됨, 0.31g, 1.0 mmol) 및 중탄산 나트륨(0.17g, 2.0 mmol)의 용액에 2,4-디클로로-6-모폴리노-[1,3,5]트리아진(0.24 g, 1.0 mmol; 문헌[Chem. Pharm. Bull, 1997, 45, 291] 참고)를 첨가하고, 2시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고, 상기 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(99:1의 클로로포름:메탄올)로 정제하여 실시예 212의 단계 A의 표제 화합물을 백색 고형물(0.19g, 37%)로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 10H), 4.12-4.78 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.34 (d, 1H), 8.19 (m, 2H); MS (CI) 505, 507 (MH^+).

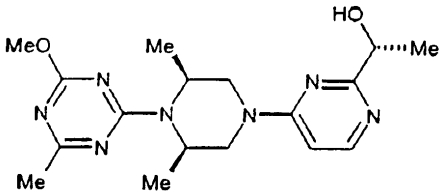
단계 B: 1R-{4-[2R,6S-디메틸-4-(4-모폴리노-4-일-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

에탄올(10㎖)내 1R-{4-[4-(4-클로로-6-모폴리노-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 212의 단계 A의 방법에 따라 제조함, 0.15 g, 0.35 mmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐(0.75g, 500 중량%)를 첨가하고, 12시간 동안 파르(Parr) 장치를 사용하여 45 내지 50 psi에서 수소화하였다. 촉매를 여거하고, 여액을 농축하여 오일을 수득하고, 상기 오일을 진한 염산(2㎖)에 첨가하고 6시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 클로로포름으로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척하고, 유기층을 황산 나트륨상에서 건조시킨 후 여과하였다. 여액을 농축하여 백색 고형물의 표제 화합물(0.47 g (40%))을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 10H), 4.12-4.78 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 8.19 (m, 2H); mp: 78-82 °C; MS (CI) 401 (MH^+); $[\alpha]_D$ +15.1 (c 1.0, MeOH).

실시예 213

1R-{4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 1R-{4-[4-(4-클로로-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(10㎖)내 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조예 3의 방법에 따라 제조함, 1.47g, 6.43 mmol), 및 중탄산나트륨(2.25g, 26.8 mmol)의 용액에 2,4-디클로로-6-메틸-[1,3,5]트리아진(0.88g, 5.3 mmol; 문헌[Monatsh, Chem, 1970, 101, 724] 참고)를 첨가하고 2시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(150㎖)로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 10% $CuSO_2$ 수용액으로 1회 세척하고, 염화 나트륨 포화 수용액으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 실시예 213의 단계 A의 표제 화합물을 갈색 고형물(2.12g, 91%)로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.54 (d, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 3.19 (m, 2H), 4.22-4.55 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); MS (CI) 434, 436 (MH^+).

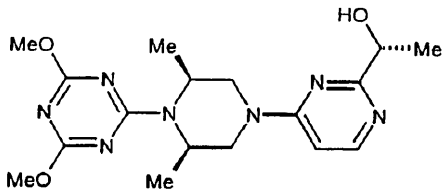
단계 B: 1R-{4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

나트륨 금속(0.4g, 17.3 mmol)을 메탄올(40㎖)에 용해시킴으로써 메탄올내 나트륨 메톡사이드의 용액을 새롭게 제조하였다. 상기 혼합물에 1R-{4-[4-(4-클로로-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 213의 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 1.5g, 3.46 mmol)을 첨가하고, 이것을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 오일을 수득하고, 상기 오일을 클로로포름으로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 투명한 오일을 수득하고, 상기 오일을 이소프로필 에테르로부터 결정화하여 백색 고형물(0.85g, 72%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.18-4.43 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.68 (q, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); mp: 161-162 °C; MS (CI) 360 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.8 (c 1.0, MeOH).

실시예 214

1R-{4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 1R-{4-[4-(4,6-디클로로-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(8㎖)내 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조예 3의 방법에 따라 제조됨, 3.25 g, 10.5 mmol) 및 중탄산 나트륨(1.01g, 19.2 mmol)의 용액에 시아누릭 클로라이드

(1.76g, 9.6 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 유기층을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축하여 실시예 214의 단계 A의 표제 화합물을 백색의 반-고형물(1.42g, 68%)로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.42-4.55 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); MS (CI) 446, 448 (MH^+).

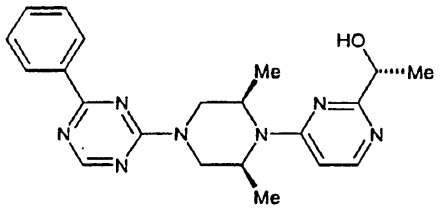
단계 B: 1R-{4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

나트륨 금속(0.18g, 8.0 mmol)을 메탄올(16㎖)에 용액시켜, 메탄올내 나트륨 메톡사이드 용액을 새로 제조하였다. 0℃에서 상기 혼합물에 1R-{4-[4-(4,6-디클로로-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 214의 단계 A의 방법에 따라 제조함, 0.91g, 2.0 mmol)을 첨가하고, 그 다음 1시간 동안 주위 온도로 승온시켰다. 혼합물을 증발시켜 오일을 수득하고, 상기 오일을 클로로포름으로 희석하고, 물로 1회 세척하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시켜 여과하였다. 여액을 농축시켜 투명한 오일을 수득하고, 상기 오일을 이소프로필 에테르상에서 결정화하여 백색 고형물로서 표제 화합물(0.54g, 72%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.67-4.86 (m, 4H), 6.34 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); mp: 187-188 °C; MS (CI) 376 (MH^+).

실시예 215

1R-{2R, 6S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 1R-{4-[4-(4-클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(25㎖)내 1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조예 4의 방법에 따라 제조됨, 2.35 g, 7.67 mmol) 및 중탄산 나트륨(1.29g, 15.3 mmol)의 용액에 2,4-디클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진(1.73g, 7.67 mmol; 문헌[Helv. Chim. Acta 1950, 33, 1365] 참고)을 분획으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 승온시키고 4시간 동안 질소하에서 교반하고 물에 부은 후, 여과하여 밝은 갈색 고형물(1.99 g, 51%)로서 실시예 215의 단계 A의 표제 화합물을 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.94 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 1.57 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.27 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.68 (q, 1H), 6.34 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.40 (d, 2H); MS (CI) 496, 498 (MH^+).

단계 B: 1R-{4-[4-(6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

메탄올(50㎖)내 1R-{4-[4-(4-클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 215의 단계 A의 방법에 따라 제조함, 4.81g, 9.7 mmol)의 용액에 10%의 탄소상 팔라듐(940㎎, 20 중량%), 암모늄 포르메이트(5.98 g, 97 mmol) 및 염산(에틸 에테르내 2M, 7.1 ㎖, 14.2 mmol)를 첨가하고, 1.5 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 그다음 여과하였다. 여액을 농축하고, 클로로포름과 포화 중탄산 나트륨 수용액 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하여, 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 상기 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(99:1의 클로로포름:메탄올 사용)로 정제하여 실시예 215의 단계 B의 표제 화합물을 투명한 오일(2.69 g, 59%)로서 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 1.57 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.27 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.68 (q, 1H), 6.34 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.66 (s, 1H); MS (CI) 462 (MH^+).

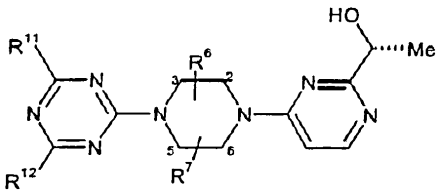
단계 C: 1R-{2R,6S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

진한 염산(10㎖)를 1R-{4-[4-(6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 215의 단계 B의 방법에 따라 제조함, 2.69g, 5.8 mmol)에 첨가하고 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 클로로포름으로 희석하고, 염기성(pH 9)가 될 때까지 6M의 수산화나트륨 수용액을 천천히 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층은 클로로포름으로 2회 추출하였다. 층을 분리하여, 수성층은 클로로포름으로 2회 추출하였다. 유기 추출액을 모아 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축하여 오일을 수득하고, 상기 오일을 플라쉬 크로마토그래피(97:3의 클로로포름:메탄올 사용)에 의해 정제하여, 백색 발포체를 수득하고, 상기 발포체를 이소프로필 에테르로부터 결정화하여 백색 고형물의 표제 화합물(1.55g, 68%)을 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.28 (d, 6H), 1.54 (d, 3H), 3.31 (d, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.77 (q, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 8.68 (s, 1H); mp: 133-134 °C; MS (CI) 392 (MH^+); $[\alpha]_D$ +18.7 (c 1.07, MeOH).

실시예 216 내지 235

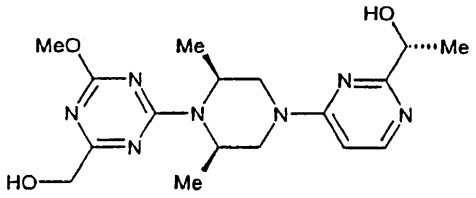
실시예 216 내지 235는 적당한 출발물질을 사용하여 실시예 215의 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.



실시예	R^{11}	R^{12}	R^6	R^7	mp (°C)	MS (MH^+)
216	Cl	모폴린-4-일	2R-Me	6S-Me	138-141	435, 437
217	H	모폴린-4-일	3R-Me	5S-Me	152	401
218	OMe	모폴린-4-일	2R-Me	6S-Me	176-178	431
219	Me	4-메틸-피페라진	3R-Me	5S-Me		428
220	Me	H	2R-Me	6S-Me	91-94	330
221	OMe	OMe	2R-Me	6S-Me	128-129	376
222	OEt	Me	3R-Me	5S-Me	141-142	374
223	OiPr	Me	3R-Me	5S-Me	87-91	388
224	페닐	H	3R-Me	5S-Me	154-155	392
225	페닐	OMe	3R-Me	5S-Me		422
226	페닐	OMe	2R-Me	6S-Me	135-138	422
227	iPr	H	2R-Me	6S-Me	122-124	358
228	iPr	OMe	3R-Me	5S-Me	75-80	388
229	페닐	H	H	H	115-117	364
230	OMe	Me	H	H	173-175	332
231	o-톨릴	H	3R-Me	5S-Me	123-125	406
232	o-톨릴	OMe	3R-Me	5S-Me	143-145	436
233	사이클로프로필	H	3R-Me	5S-Me	134-135	356
234	사이클로프로필	H	2R-Me	6S-Me	133-134	356
235	OMe	CH_2OMe	3R-Me	5S-Me	104-105	390

실시예 236

1R-{4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 1R-{4-[4-(4-클로로-6-디마조메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(10㎖) 내 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조예 3의 방법에 따라 제조됨, 3.06g, 10.0 mmol) 및 중탄산 나트륨(1.68g, 20.0 mmol)의 용액에 2,4-디클로로-6-디아조메틸-[1,3,5]트리아진(1.90g, 10.0 mmol; 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 944] 참고)를 첨가하고, 2시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 염화 나트륨 포화 수용액으로 1회 세척하고, 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 실시예 236의 단계 A의 표제 화합물을 발포체(1.84g, 41%)로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.94 (t, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.55 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.22-4.45 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.65 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); mp: 106-108 °C; MS (CI) 461, 463 (MH^+).

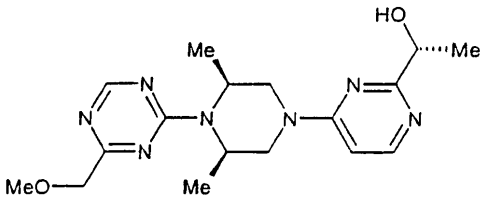
단계 B: 1R-{4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

1R-{4-[4-(4-클로로-6-디아조메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 236의 단계 A의 방법에 따라 제조함, 1.5g, 3.2 mmol)를 에틸 아세테이트(20㎖)내 용해시키고, 10%의 황산 수용액(5㎖)를 주위 온도에서 천천히 첨가하고 5분 동안 교반하고 그다음 6N 수산화 나트륨 수용액으로 pH 9까지 염기화하였다. 분리된 에틸 아세테이트 층을 염수로 1회 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켜 반고형물을 수득하였다. 메탄올(6㎖)에 나트륨 금속(0.92 g, 4.0 mmol)을 용해시킴으로써 제조된, 나트륨 메톡사이드의 새로 제조한 용액에, 조질의 고형물(0.89g, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 그다음 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(95:5의 디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 백색 고형물(0.084g, 13%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.18-4.38 (m, 2H), 4.69 (q, 1H), 4.97 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); mp: 170-171 °C; MS (CI) 376 (MH^+); $[\alpha]_D$ +16.6 (c 1.0, MeOH).

실시예 237

1R-{4-[4-(4-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 1R-{4-[4-(4-클로로-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

1R-{4-[4-(4-클로로-6-디아조메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 236의 단계 A의 방법에 따라 제조함, 1.5g, 3.2 mmol)를 메탄올(10㎖)내 용액시키고, 10%의 황산 수용액(3㎖)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 그다음 에틸 아세테이트로 희석하였다. 분리된 에틸 아세테이트 층을 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켜 오일을 수득하고, 상기 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(99:1의 디클로로메탄:메탄올)에 의해 정제하여 실시예 237의 단계 A의 표제 화합물을 오일(1.02(60%))로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 1.58 (d, 3H), 1.67 (q, 2H), 2.41 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.18-4.38 (m, 4H), 4.69 (q, 1H), 4.92 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 464, 466 (MH^+).

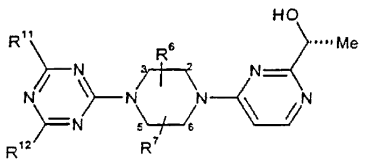
단계 B: 1R-{4-[4-(4-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일}-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

염산(에틸 에테르내 2M, 0.7 ㎖, 1.37 mmol) 및 메탄올(8㎖)내 1R-{4-[4-(4-클로로-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메트피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트 용액에 암모늄 포르메이트(0.58 g, 9.2 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐(0.085g, 20 중량%)를 첨가하고, 3시간 동안 환류하도록 교반하였다. 용매를 제거하고 진한 염산(2㎖)를 첨가하고 16시간 동안 주위 온도에서 교반하고, 6N 수산화 나트륨 수용액으로 pH 9까지 염기화하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 분리된 에틸 아세테이트 층을 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 오일을 수득하고, 상기 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(9:1의 디클로로메탄:메탄올)에 의해 정제하여 백색 고형물(0.12g, 36%)의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.25 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.18-4.38 (m, 4H), 4.72 (q, 1H), 4.97 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.57 (s, 1H); MS (CI) 360 (MH^+).

실시예 238 내지 240

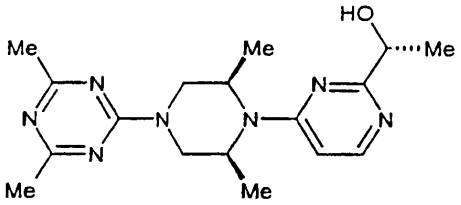
실시예 238 내지 240은 실시예 237의 방법과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{11}	R^{12}	R^7	R^6	mp (°C)	MS (MH^+)
238	CH_2OH	H	3R-Me	5S-Me	173-175	346
239	OMe	CH_2OMe	3R-Me	5S-Me	143-145	390
240	CH_2OH	페닐	2R-Me	6S-Me	173-175	422

실시예 241

1R-{4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 1R-{4-[4-(4-메틸-6-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(5㎖)내 1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 디벤조일-L-타르트레이트 염(제조예 5의 방법에 따라 제조함, 1.33 g, 2.0 mmol) 및 중탄산 나트륨(0.34g, 4.0 mmol)의 용액에 2-메틸-4,6-비스-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진(1.00g, 3.0 mmol; 문헌[Bull, Chem. Soc., Jpn. 1969, 42, 2924] 참고)를 첨가하고, 14시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 유기층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 조질의 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(95:5의 디클로로메탄:메탄올)에 의해 정제하여 실시예 241의 단계 A의 표제 화합물을 발포체(0.71 g, 69%)로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 3.27 (m, 2H), 4.48-4.78 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 5.67 (q, 1H), 6.32 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 517, 519 (MH^+).

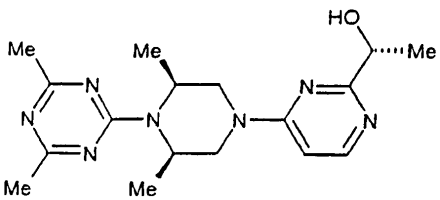
단계 B: 1R-{4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

트리에틸아민(1㎖) 및 메탄올(20㎖)내 1R-{4-[4-(4-메틸-6-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S 디메틸 피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 241의 단계 A의 방법에 따라 제조함; 0.65 g, 1.2 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐(0.2g)의 현탁액을, 파르 장치를 사용하여 0.5 시간 동안 40 psi에서 수소화하였다. 촉매를 여과하고, 여액을 농축시켜 고형물을 수득하고, 상기 고형물을 진한 염산(2㎖)상에 용해시키교 6시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고 6N 수산화 나트륨 수용액으로 pH 9까지 염기화하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출액을 물로 2회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 투명한 오일을 수득하고, 상기 오일을 이소프로필 에테르로부터 결정화하여 백색 고형물(0.25g, 58%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.40 (s, 6H), 3.16 (m, 2H), 4.45-4.68 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.84 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); mp: 172-173 °C; MS (CI) 344 (MH^+); $[\alpha]_D$ +17.2 (c 1.0, MeOH).

실시예 242

1R-{4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올



단계 A: 4-메틸-6-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진-2-일 메탄설포네이트

0℃에서 디클로로메탄내 2-하이드록시-4-메틸-6-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진(1.14 g, 5.0 mmol; 문헌[J. Amer. Chem. Soc. 1956, 78, 2447] 참고) 및 트리에틸아민(0.51g, 5.5 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(0.57 g, 5.0 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하고, 그다음 포화 중탄산 나트륨 수용액에 부어 반응을 중지시켰다. 분리된 유기층을 염화 나트륨 포화 용액으로 1회 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 실시예 242의 단계 A의 표제 화합물을 주황색 오일(0.98g; 65%)로 수득하고, 상기 오일을 추가의 정제과정 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS(Cl) 291, 293(MH^+)

단계 B: 1R-{4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

디메틸포름아미드(5㎖)내 1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸부티레이트(제조예 3의 방법에 따라 제조함, 0.62g, 2.0 mmol) 및 중탄산 나트륨(0.34g, 4.0 mmol)의 용액에 4-메틸-6-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진-2-일 메탄설포네이트(실시예 242의 단계 A의 방법에 따라 제조함, 1.00g, 3.0 mmol)를 첨가하고, 14 시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 유기층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 실시예 242의 단계 B의 표제 화합물을 투명한 오일(0.41 mg, 96%)로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 4.48-4.78 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 5.67 (q, 1H), 6.32 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 517, 519 (MH^+).

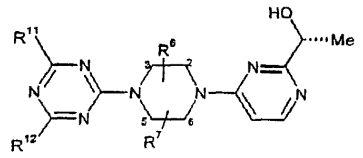
단계 C: 1R-{4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에탄올

트리에틸아민(1㎖) 및 메탄올(20㎖)내 1R-{4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-트리클로로메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일}-에틸 부티레이트(실시예 242의 단계 B의 방법에 따라 제조함, 0.65g, 1.2 mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐(0.2g, 30 중량%)의 현탁액을, 파르 장치를 사용하여 0.5 시간 동안 40 psi에서 수소화하였다. 촉매를 여거하고, 여액을 농축하여 고형물을 수득하고, 상기 고형물을 진한 염산(3㎖)에서 용해시키교 6시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 6N 수산화 나트륨 수용액으로 pH 9까지 염기화하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출액을 물로 2회 세척하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 1회 세척하고 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시키고 농축시켜 투명한 오일을 수득하고, 상기 오일을 이소프로필 에테르로부터 결정화하여 백색 고형물(0.25g, 23%)로서 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.40 (s, 6H), 3.16 (m, 2H), 4.45-4.68 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 6.42 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); MS (CI) 344 (MH^+); mp: 157-159 °C; $[\alpha]_D$ +17.2 (c 1.0, MeOH).

실시예 243 내지 246

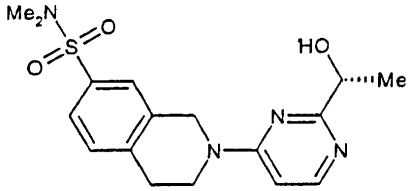
실시예 243 내지 246은 실시예 242의 방법과 유사한 방법을 사용하여 적당한 출발 물질로부터 제조하였다.



실시예	R^{11}	R^{12}	R^7	R^6	mp (°C)	MS (MH^+)
243	Me	페닐	2R-Me	6S-Me		406
244	Me	페닐	3R-Me	5S-Me	132-134	406
245	Me	테트라하이드로푸란-2-일	2R-Me	6S-Me		428
246	Me	o-톨릴	2R-Me	6S-Me	148-150	436

실시예 247

(R)-2-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-설폰산 디메틸 아미드



단계 A: 2-트리플루오로아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-설폰산 디메틸아미드

디옥산(10㎖)내 2-트리플루오로아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-설포닐 클로라이드(400㎎, 1.22 mmol, 문헌[J. Med. Chem. 1980, 23, 837] 참고), 디메틸아민 하이드로클로라이드(150㎎, 1.83 mmol) 및 트리에틸아민(0.50㎖, 3.66 mmol)의 혼합물을 30분 동안 교반하면서 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(10 →50%의 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 실시예 247의 단계 A의 표제 화합물 337㎎(82%)를 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 9:5 호변이성체의 혼합물) δ 7.67-7.52 (c, 2H), 7.36 (t, 1H), 4.87 (s, 1.3H), 4.81 (s, 0.7H), 3.96-3.86 (c, 2H), 3.08-3.02 (c, 2H), 2.72 (s, 6H); MS (TS) 337 (MH^+).

단계 B: 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-설폰산 디메틸아미드

3:1의 메탄올/물(10㎖)의 혼합물내 2-트리플루오로아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-설폰산 디메틸아미드(실시예 247의 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 337㎎, 1.0 mmol) 및 탄산 칼륨(207㎎, 1.5 mmol)의 혼합물은 11시간 동안 상온에서 교반하고, 농축시켰다. 잔류한 수성 잔류물을 10% 이소프로판올/클로로포름(7회)로 추출하고, 유기 추출물을 모아 황산 나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 실시예 247의 단계 B의 표제 화합물 214㎎(89%)을 백색 고형물로 수득하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.52 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.65 (s, 6H); MS (CI/NH_3) 241 (MH^+).

단계 C: (R)-1-[4-(7-디메틸설파모일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트

이소프로판올(5㎖) 내 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-설폰산 디메틸아미드(실시예 247의 단계 B의 방법에 따라 제조함, 210㎎, 0.88 mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트(제조예 5의 방법에 따라 제조됨, 175 ㎎, 0.88 mmol)를 첨가하고, 그다음 트리에틸아민(0.24㎖, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 상온에서 1.75 시간 동안 교반하고, 그다음 1.5 시간 동안 환류하도록 가열하고, 그다음 상온으로 냉각시키고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1%의 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 실시예 247의 단계 C의 표제 화합물 327㎎(92%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.28 (d, 1H), 7.68-7.58 (c, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.72 (q, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.62 (d, 3H); MS (TS) 431 (MH^+).

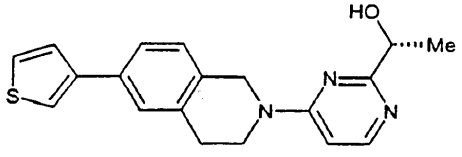
단계 D: (R)-2-[2-(1-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-설폰산 디메틸아미드

4:1의 메탄올/물(8㎖)의 혼합물내 (R)-1-[4-(7-디메틸설파모일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트(실시예 247의 단계 C의 방법에 따라 제조함, 326㎎, 0.81 mmol)의 용액에 수산화리튬 수화물(170㎎, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 상온에서 50분 동안 교반하고, 농축시키고, 물에 재현탁시키고, 10%의 이소프로판올/클로로포름(3회)로 추출하였다. 유기 추출액을 모아 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로파토그래피(1%의 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 백색 발포체를 제조하고, 상기 발포체를 추가로 에테르/메탄올로부터 재결정하여 90㎎(31%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.24 (d, 1H), 7.62-7.59 (c, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.73 (q, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.93-3.85 (c, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.52 (d, 3H); MS (TS) 363 (MH^+).

실시예 248

1-[4-(6-티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: 6-티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르

톨루엔(3㎖)내 비스(벤조니트릴)팔라듐(II) 클로라이드(30㎎, 0.079 mmol) 및 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄(33.6㎎, 0.079 mmol)의 혼합물을 20분 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 6-트리플루오로메탄설포닐옥시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르(300㎎, 0.79 mmol, 문헌[Synth, Commun, 1995, 25, 3255] 참고), 티오펜-3-보론산(131㎎, 1.02 mmol), 1M 탄산나트륨 수용액(1.57㎖, 1.57 mmol) 및 에탄올(2㎖)을 첨가하였다. 이러한 진한 혼합물을 질소 분위기하에서 교반하면서 환류할 때까지 가열하고, 상온으로 냉각시키고, 포화 중탄산 나트륨으로 희석하고, 에틸 아세테이트(4회)로 추출하였다. 유기 추출액을 모아 황산 나트륨에서 건조시키고, 셀라이트를 통해서 여과시키고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산→5% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 실시예 248의 단계 A의 표제 화합물 252㎎(100%)를 연황색 왁스성 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.47-7.38 (c, 5H), 7.14 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.72-3.64 (c, 2H), 2.95-2.82 (c, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (TS) 316 (MH^+).

단계 B: 6-티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린 하이드로클로라이드

6-(티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1h-이소퀴놀린-2-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 248, 단계 A의 방법에 따라 제조함, 250 ㎎, 0.79 mmol) 및 염산(디옥산내 4M, 6㎖, 23.8 mmol)의 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켜 실시예 248의 단계 B의 표제 화합물 170㎎(86%)를 황색 고형물로서 수득하고, 이것은 추가의 정제과정 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 250 MHz) δ 7.66 (m, 1H), 7.61-7.53 (c, 2H), 7.51-7.42 (c, 2H), 7.23 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.16 (t, 2H); MS (TS) 216 (MH^+).

단계 C: (R)-1-[4-(6-티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피리미딘-2-일]-에틸아세테이트

이소프로판올(6㎖)내 6-티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린 하이드로클로라이드(실시예 248의 단계 B의 방법에 따라 제조함, 170 ㎎, 0.68 mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트(제조예 5의 방법에 따라 제조함, 136 ㎎, 0.68 mmol)를 첨가하고, 그다음 트리에틸아민(0.28㎖, 2.04 mmol)를 첨가하였다. 본 혼합물을 7시간 동안 환류하에서 교반하고, 밤새 상온으로 냉각시키고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(0.5→1%의 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 253㎎(98%)의 실시예 248의 단계 C의 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.26 (d, 1H), 7.52-7.36 (c, 6H), 6.43 (d, 1H), 5.73 (q, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.96-3.82 (c, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, 3H); MS (TS) 380 (MH^+).

단계 D: 1-[4-(6-티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피리미딘-2-일]-에탄올

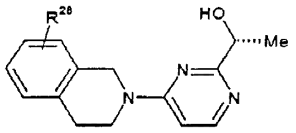
3:1:1의 메탄올/테트라하이드로푸란/물(5㎖)의 혼합물내 (R)-1-[4-(6-티오펜-3-일-3,4-디하이드로-1H-이

소퀴놀린-2-일)-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트(실시예 248 단계 C의 방법에 따라 제조함, 253 ㎎, 0.67 mmol)의 용액에 수산화리튬 수화물(84㎎, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 물에서 재현탁하고, 클로로포름(4회)로 추출하였다. 유기상 추출물을 모아 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2%의 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 황색 고형물을 수득하고, 상기 고형물을 에테르/메탄올로부터 추가로 재결정화하여 표제 화합물 163㎎(72%)를 백색 고형물로서 수득하였다. m.p. 125.5-127.5℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.22 (d, 1H), 7.47-7.35 (c, 5H), 7.22 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.78-4.72 (c, 2H), 4.46 (br s, 1H), 3.93-3.84 (c, 2H), 2.99 (t, 2H), 1.54 (d, 3H); MS (APCI) 338 (MH^+).

실시예 249 내지 252

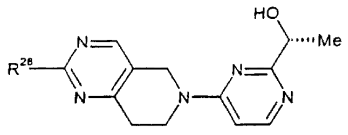
실시예 249 내지 252는 실시예 248의 방법과 유사한 방식으로 적당한 출발 물질로부터 제조되었다.



실시예	R^{28}	mp (°C)	MS (MH^+)
249	6-티오펜-2-일	104-105	338
250	6-피리미딘-5-일		334
251	7-피리미딘-5-일	135-137	334
252	6-하이드록시		272

실시예 253 내지 258

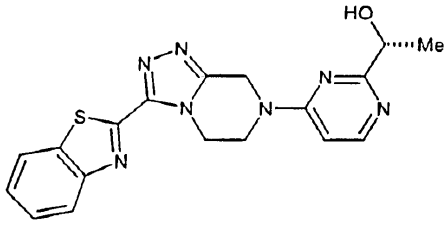
실시예 253 내지 258는 실시예 86의 방법과 유사한 방식으로 적당한 출발 물질로부터 제조되었다.



실시예	R^{28}	mp (°C)	MS (MH^+)
253	H	79-82	258
254	Me		272
255	CF_3	130-132	326
256	NH_2	208-210	273
257	Ph	128-131	334
258	피리딘-4-일	144-148	335

실시예 259

(R)-1-[4-(3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-피리미딘-2-일]-에탄올



단계 A: 5-에톡시-3,6-디하이드로-2H-피라진-1-일-카복실산 벤질 에스테르

상온에서 디클로로메탄(18㎖) 내 3-옥소-피페라진-1-카복실산 벤질 에스테르(2.0 g, 8.54 mmol, 메이브릿지(Maybridge))의 용액에 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(4.1g, 21.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 3일 동안 교반한 후, 얼음 조각을 넣어서 반응을 중지시키고, 중성 pH가 수득될 때까지 포화 중탄산 나트륨 수용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 클로로포름(3회)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아 염수(1회)로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 농축시켜 2.11g(95%)의 실시예 259, 단계 A의 표제 화합물을 약간 황색의 오일로 수득하였고, 상기 오일은 다음 단계를 수행하기 위해서 충분히 순수했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.43-6.97 (c, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.40 (c, 4H), 1.27 (t, 3H); MS (APCI) 263 (MH^+).

단계 B: 3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스테르

n-부탄올(2㎖)내 5-에톡시-3,6-디하이드로-2H-피라진-1-카복실산 벤질 에스테르(실시예 259 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 490 ㎎, 1.87 mmol) 및 벤조티아졸-2-카복실산 하이드라지드(360㎎, 1.87 mmol. 문헌[J. Org. Chem. 1958, 23, 1344] 참고)의 혼합물을 밤새 환류하면서 교반하고, 상온으로 냉각시키고, 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1% 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 580㎎의 실시예 259의 단계 B의 표제 화합물(동량의 벤조티아졸-2-카복실산 하이드라지드로 오염되어 있으나 상기 물질은 후속적인 단계에서 제거됨)을 황색 고형물로서 수득하였다.

단계 C: 3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진

디클로로메탄(10㎖)내 3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-카복실산 벤질 에스테르(실시예 259 단계 B의 방법에 따라 제조함, 벤조티아졸-2-카복실산 하이드라지드로 오염됨)의 용액에 보론 트리브로마이드(디클로로메탄내 1M, 4.45㎖, 4.45 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 상온으로 승온시키고, 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 농축시켰다. 잔류 수성층을 에테르(6회)로 세척하고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화시키고, 10% 이소프로판올/클로로포름(3회)로 추출하였다. 유기층을 모아 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1→10% 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 175㎎(36%, 2단계)의 실시예 259 단계 C의 표제 화합물을 백색 고형물로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57-7.41 (c, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.35 (t, 2H); MS (APCI) 258 (MH^+).

단계 D: (R)-1-[4-(3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(실시예 259, 단계 3C의 방법에 따라 제조함, 170㎎, 0.66 mmol), (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조예 7의 방법에 따라 제조함, 150㎎, 0.66 mmol) 및 n-부탄올(2.2㎖)내 트리에틸아민(0.28㎖, 0.98 mmol)의 혼합물을 밤새 환류하도록 가열하고, 상온으로 냉각시키고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1% 메탄올/클로로포름)로 정제하여 224㎎(76%)의 실시예 259 단계 D의 표제 화합물을 무색 고형물로 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.37 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.57-7.43 (c, 2H), 6.53 (d, 1H), 5.71 (q, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.33-4.26 (c, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.78-1.64 (c, 2H), 1.61 (d, 3H), 0.99 (t, 3H); MS (APCI) 450 (MH^+).

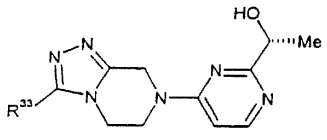
단계 E: (R)-1-[4-(3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-피리미딘-2-일]-에탄올

3:1:1의 테트라하이드로푸란/메탄올/물(5㎖)의 혼합물내 (R)-1-[4-(3-벤조티아졸-2-일-5,6-디하이드로-8H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 259 단계 D의 방법에 따라 제조함, 220㎎, 0.49 mmol)의 용액에 수산화리튬 수화물(62㎎, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하고, 농축시키고, 클로로포름(3회)으로 추출하였다. 유기층을 모아 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 192㎎(100%)의 표제 화합물을 무색 고형물로서 수득하였다. m.p. 216.5-218.5℃

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.37 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.56-7.45 (c, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.83 (t, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.35-4.25 (c, 2H), 4.16 (s, 1H), 1.54 (d, 3H); MS (APCI) 380 (MH^+), $[\alpha]_D$ +14.2 (c 1.0, $CHCl_3$).

실시예 260 내지 263

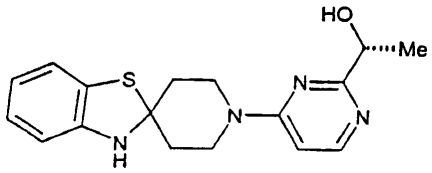
실시예 260 내지 263은 실시예 259의 방법과 유사한 방법으로 적당한 출발 물질로부터 제조되었다.



실시예	R^{33}	mp (°C)	MS (MH^+)
260	페닐	161-164	323
261	퀴녹살린-6-일	212-215	375
262	벤조티오펜-2-일	224-226	379
263	비펜-4-일	123-125	399

실시예 264

(R)-1-[4-(스피로[벤조티아졸린-2,4'-피페리딘)-피리미딘-2-일]-에탄올]



단계 A: 스피로[벤조티아졸린-2,4-'피페리딘]하이드로클로라이드

0℃에서 아세톤(5㎖)내 1'-벤질스피로[벤조티아졸린-2,4'-피페리딘](500㎎, 1.69 mmol; 문헌[Indian J. Chem. 1976, 14B, 984] 참고)의 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트(0.37㎖, 3.38 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 상온으로 승온시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(10→25% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 중간체 카바메이트를 수득하고, 상기 카바메이트를 메탄올(2㎖)에서 30분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켜 128㎎(31%)의 실시예 264, 단계 A의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 6.98 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.68-6.64 (c, 2H), 3.48-3.34 (c, 2H), 3.25-3.11 (c, 2H), 2.39-2.20 (c, 4H); MS (APCI) 207 (MH^+).

단계 B: (R)-1-[4-(스피로[벤조티아졸린-2,4'-피페리딘)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

이소프로판올(4㎖)내 스피로[벤조티아졸린-2,4'-피페리딘]]하이드로클로라이드(실시예 264, 단계 A의 방법에 따라 제조함, 147㎎, 0.60 mmol)의 용액에 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조예 7의 방법에 따라 제조함, 140㎎, 0.60 mmol)를 첨가하고, 그다음 트리에틸아민(0.25㎖, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류하에서 교반하고, 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(1%→2% 메탄올/클로로포름)으로 정제하여 210㎎(88%)의 실시예 264 단계 B의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.68 (q, 1H), 4.32-4.18 (c, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.38-3.25 (c, 2H), 2.39 (t, 2 h), 2.36-2.25 (c, 2H), 1.99-1.83 (c, 2H), 1.75-1.64 (c, 2H), 1.57 (d, 3H), 0.96 (t, 3H); MS (APCI) 399 (MH^+).

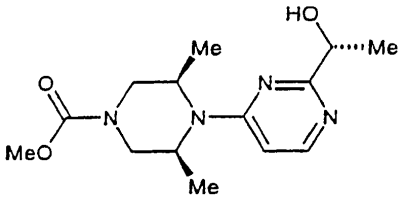
단계 C: (R)-1-[4-(스피로[벤조티아졸린-2,4'-피페리딘)-피리미딘-2-일]-에탄올

2:2:1의 테트라하이드로푸란/메탄올/물의 혼합물(5㎖)내 (R)-1-[4-(스피로[벤조티아졸린-2,4'-피페리딘])-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(실시예 264 단계 B의 방법에 따라 제조함, 204㎎, 0.51 mmol) 및 수산화리튬 수화물(65㎎, 1.53 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 10% 이소프로판올/클로로포름(3회)로 추출하였다. 유기 추출액을 모아 황산 나트륨상에 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% 메탄올/클로로포름, 2회)로 정제하여 적색 발포체를 수득하고, 상기 발포체를 추가로 재결정화하여(에틸 아세테이트) 42㎎(25%)의 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (td, 1H), 6.78 (td, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.35-4.16 (c, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.41-3.28 (c, 2H), 2.37-2.24 (c, 2H), 1.99-1.85 (c, 2H), 1.49 (d, 3H); MS (APCI) 329 (MH^+); $[\alpha]_D$ +17.3 (c 1.0, MeOH).

실시예 265

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-카복실산 메틸 에스테르

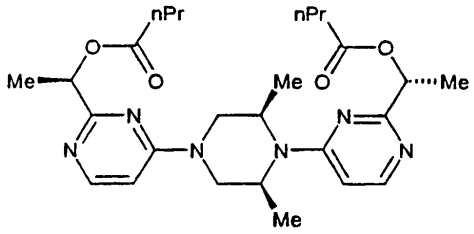


실온에서 질소하에 테트라하이드로푸란(2mL)중 1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2일]-에틸 부티레이트(제조예 4의 방법에 따라 제조됨, 70mg, 23μmol)의 용액에 트리에틸아민(63μL, 46μmol)을 첨가한 후, 메틸 클로로포름메이트(21μL, 27μmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/테트라하이드로푸란/물의 3:1:1 혼합물(2mL)에 용해시키고, 리튬 하이드록사이드 하이드레이트(29mg, 69μmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간동안 교반한 후, 농축시키고, 물에 재현탁시키고, 10% 이소프로판올/클로로포름(4회)으로 추출하였다. 모아진 유기 추출액을 포화 중탄산나트륨 수용액(1회)으로 세척하고, 황산나트륨을 통해 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 무색 오일로서 표제 화합물 50mg(74%, 2단계)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.21 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.63-3.92 (c, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.20-3.02 (c, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 295 (MH^+); $[\alpha]_D$ +19.0 (c 0.9, MeOH).

실시예 266

1R-(4-[4-[2-(1R-부티릴옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트

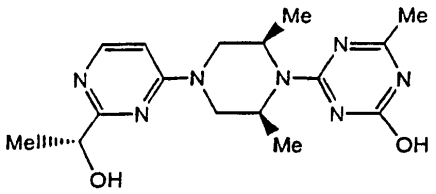


실온에서 이소프로판올(2mL)중 1R-[4-(2R,6S)-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2일]-에틸 부티레이트(제조예 4의 방법에 따라 제조됨, 200mg, 0.65mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.18mL, 1.31mmol)을 첨가한 후, (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조예 7의 방법에 제조됨, 150mg, 0.65mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 18 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(1% 메탄올/클로로포름)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 321mg(99%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.68 (q, 2H), 4.72-4.24 (c, 4H), 3.30-3.12 (c, 2H), 2.39 (t, 4H), 1.77-1.63 (c, 4H), 1.57 (d, 6H), 1.28-1.17 (c, 6H), 0.96 (t, 6H); MS (APCI) 499 (MH^+).

실시예 267

4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-올

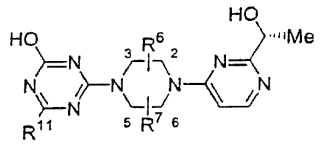


1R-[4-[4-(4-클로로-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸피페라진-1-일]-피리미딘-2일]-에틸 부티레이트(실시예 213, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 0.30g, 0.70mmol)를 진한 염산(3ml)에 첨가하고, 환류하에 12 시간동안 가열하였다. 고체 중탄산나트륨을 사용하여 상기 혼합물을 pH 7의 중성으로 만들고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기 추출액을 황산나트륨을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 오일로 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(92:8 클로로포름:메탄올)로 정제하여 백색 고형물로서 표제 화합물 0.15g(64%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ1.21 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 4.22-4.43 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.69 (q, 1H), 6.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); mp: 247-248 °C; MS (CI) 346 (MH^+).

실시예 268 내지 275

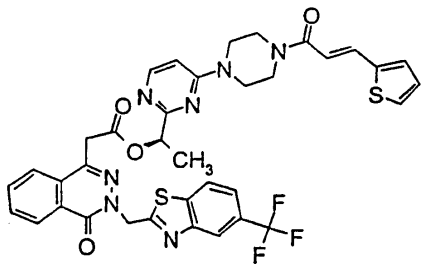
실시예 268 내지 275는 실시예 267의 방법과 유사한 방법으로 적합한 출발물질로부터 제조되었다.



실시예	R^{11}	R^6	R^7	mp (°C)	MS (MH^+)
268	H	3R-Me	5S-Me	> 250	332
269	이소프로필	3R-Me	5S-Me	> 250	374
270	사이클로헥실	3R-Me	5S-Me	> 250	414
271	페닐	3R-Me	5S-Me	> 250	408
272	사이클로프로필	3R-Me	5S-Me	> 250	372
273	메틸	2R-Me	6S-Me	> 250	346
274	사이클로프로필	2R-Me	6S-Me	> 250	372
275	페닐	2R-Me	6S-Me	> 250	408

실시예 276

(E)-[4-옥소-3-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일]-아세트산 1R-[4-[4-(3-티오펜-2-일-아크릴오일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 에스테르

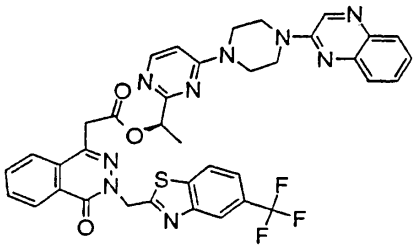


디클로로메탄(30ml) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.18g, 1.41mmol)중 [4-옥소-3-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일]-아세트산(0.59g, 1.41mmol)의 용액에, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.54g, 2.82mmol)를 첨가하고, 주변 온도에서 (E)-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-3-티오펜-2-일-프로페논(실시예 127의 방법에 따라 제조됨, 0.49g, 1.41mmol)을 첨가하고, 20 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 1회, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 오일로 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 발포체로서 표제 화합물 0.65g(62%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.51 (d, 3H), 3.41-3.77 (m, 8H), 4.28 (m, 2H), 5.18 (q, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.05, (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.71-7.90 (m, 5H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.46 (m, 1H); mp: 105-109 °C; MS (CI) 746 (MH^+); $[\alpha]_D$ +49.2 (c 1.0, MeOH).

실시예 277

(E)-[4-옥소-3-(5-트리플루오로메틸-벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-프탈라진-1-일]-아세트산 1R-[4-(4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 에스테르



실시예 277은 실시예 276의 방법과 유사한 방법으로 적합한 출발물질로부터 제조되었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.53 (d, 3H), 3.38-3.87 (m, 8H), 4.28 (m, 2H), 5.18 (q, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.68-7.94 (m, 8H), 8.18 (d, 1H), 8.21-8.37 (m, 2H), 8.46 (m, 1H); mp: 108-112 °C; MS (CI) 738 (MH^+).

제조예 1

2-메톡시메틸-4-피페라진-1-일-피리미딘

단계 A단계 A: 2-메톡시메틸-피리미딘-4-일-메탄설포네이트

디클로로메탄(250mL)중 2-메톡시메틸-3H-피리미딘-4-온(35.0g, 250mmol: US 5,215,990) 및 트리에틸아민(25.6g, 250mmol)의 얼음같이 찬 용액에 메탄설포닐 클로라이드(28.6g, 250mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 천천히 가온한 후, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 물로 차례로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 황갈색 고형물로서 제조예 1, 단계 A의 표제 화합물 49.2g을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.55 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.36 (d, 1H), 8.12 (d, 1H); mp: 39-40 °C; MS (TS) 219 (MH^+).

단계 B단계 B: 2-메톡시메틸-4-피페라진-1-일-피리미딘

테트라하이드로푸란(400mL)중 2-메톡시메틸-피리미딘-4-일-메탄설포네이트(제조예 1, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 43.6g, 200mmol)의 용액에 피페라진(34.4g, 400mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 0.5 시간동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 감압하여 건조시켜 반-고형물로서 표제 화합물 36.6g(85%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.45 (br s, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (TS) 209 (MH^+).

제조예 2

(R)-1-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트

테트라하이드로푸란(200ml)중 (R)-1-(4-메탄설포닐옥시-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트(제조예 6의 방법에 따라 제조됨, 24.1g, 92mmol) 및 피페라진(16.0g, 184mmol)의 혼합물을 환류하에 1 시간동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(9:1 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 오일로서 표제 화합물 24.4g(88%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.56 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.83 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 5.54 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 251 (MH^+).

제조예 3

1R-[4-(3R,5S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

테트라하이드로푸란(400ml)중 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조예 7의 방법에 따라 제조됨, 18.5g, 80.9mmol) 및 시스-2,6-디메틸피페라진(18.6g, 162mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하고, 에테르로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액(1회) 및 물(3회)로 세척하였다. 모아진 수성 추출액을 10% 이소프로판올/클로로포름(6회)으로 재추출하였다. 모아진 유기 추출액을 황산나트륨을 통해 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(1 내지 5% 메탄올/클로로포름)로 정제하여, 왁스성 황색 고형물로서 표제 화합물 20.9g(84%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.14 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.65 (q, 1H), 4.53-4.16 (c, 2H), 2.89-2.78 (c, 2H), 2.47-2.33 (c, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.73-1.60 (c, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.11 (d, 6H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 307 (MH^+).

제조예 4

1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

단계 A:1-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

아세토니트릴(310mL)중 (R)-1-(4-트리플루오로메탄설포닐옥시-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조예 9의 방법에 따라 제조됨, 84.8g, 248mmol) 및 시스-1-벤질-3,5-디메틸-피페라진(101g, 496mmol, 문헌[Org. Prep. Proceed. Int.1976, 8, 19])의 혼합물을 환류하에 15 시간동안 교반하고, 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(15% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 오렌지색 오일로서 제조예 4, 단계 A의 표제 화합물 52g(53%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H), 7.39-7.24 (c, 5H), 6.25 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.22 (d, 2H), 1.70-1.60 (c, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 0.93 (t, 3H); MS (APCI) 398 (MH^+).

단계 B:1R-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 및 1S-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

1-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조예 4, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 131g, 79% ee)를 다음과 같은 조건(컬럼: 미국 19341 펜실베니아주 엑스톤 스프링달 닥터 730 소재의 키랄 테크놀로시즈 인코포레이티드(Chiral Technologies Inc.)로부터 시판되는 키라셀(Chiracel) AD로 채워진 15cm id x 25 cm 프로크롬 컬럼(Prochrom column); 이동상: 90:10 n-헵탄/이소프로판올; 흐름 속도: 약 1L/분; 적재량: 4.2g/cycle)에서 키랄 HPLC로 정제하여, 황색 오일로서 제조예 4, 단계 B의 표제 화합물인 1R-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(109g, > 98% ee) 및 1S-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(12.6g, 93% ee)을 수득하였다. 상기 화합물들에 대한 $^1H^N$MR 및 MS 데이터는 제조예 4, 단계 A의 기준(scalemic) 물질에 대한 데이터와 동일하였다.

단계 C:1R-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 하이드로클로라이드

메탄올(500mL)중 1R-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트(제조예 4, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 109g, 275mmol)의 용액에 무수 염화수소(메탄올중 5M, 56mL, 278mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5분동안 교반하고, 농축시켜 엷은 황색 발포체로서 제조예 4, 단계 C의 표제 화합물 118g(99%)을 수득하였다.

단계 D단계 D: 1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트

메탄올(200mL)중 1R-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 하이드로클로라이드(제조예 4, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 54.2g, 125mmol)의 용액에 암모늄 포름메이트(79g, 1.25mol)를 첨가하고, 메탄올(200mL)중 탄소상 10% 팔라듐(13.5g, 25 중량%)의 슬러리를 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 1 시간동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 희석시키고, 클로로포름(2회)으로 추출하였다. 모아진 유기 추출액을 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일로서 표제 화합물 40.8 g을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.93 (app s, 4H), 2.38 (t, 2H), 1.71-1.62 (c, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 307 (MH^+).

제조예 5

(R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트

(R)-2-(1-아세톡시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 13의 방법에 따라 제조됨, 3.00g, 16.5mmol)을 주변 온도에서 산연화인(10mL)에 첨가하고, 3 시간동안 교반하였다. 과량의 산염화인을 감압하에 제거하고, 생성된 오일을 클로로포름 및 포화 탄산나트륨 수용액으로 분배하였다. 층분리하고, 유기층을 물로 2회, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 오렌지색 오일로서 표제 화합물 2.88g(87%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.68 (q, 1H), 6.32 (d, 1H), 8.21 (d, 1H); MS (CI) 201, 203 (MH^+); $[\alpha]_D$ +27.6 (c 1.0, MeOH).

제조예 6

(R)-1-(4-메탄설포닐옥시-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트

디클로로메탄(20mL)중 (R)-2-(1-아세톡시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 13의 방법에 따라 제조됨, 2.58g, 14.2mmol) 및 트리에틸아민(1.43g, 14.2mmol)의 얼음같이 찬 용액에 메탄설포닐 클로라이드(1.63g, 14.2mmol)를 적가하고, 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 및 물로 차례로 세척하고, 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일로서 표제 화합물 3.15g(85%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.56 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 261 (MH^+); $[\alpha]_D$ +53.8 (c 1.1, MeOH).

제조예 7

(R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트

(R)-2-(1-부티릴옥시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 14의 방법에 따라 제조됨, 3.00g, 16.5mmol)을 주변 온도에서 산염화인(10mL)에 첨가하고, 3 시간동안 교반하였다. 과량의 산염화인을 감압하에 제거하고, 생성된 오일을 디클로로메탄 및 포화 탄산나트륨 수용액으로 분배하였다. 층분리하고, 유기층을 물로 1회, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 오렌지색 오일로서 표제 화합물 3.19g(85%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.98 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 5.68 (q, 1H), 6.36 (d, 1H), 8.21 (d, 1H); $[\alpha]_D$ +27.6 (c 1.0, MeOH).

제조예 8

(R)-1-(4-메탄설포닐옥시-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트

디클로로메탄(100mL)중 (R)-2-(1-부티릴옥시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 14의 방법에 따라 제조됨, 17.8g, 97.8mmol) 및 트리에틸아민(9.9g, 97.8mmol)의 얼음같이 찬 용액에 메탄설포닐 클로라이드(11.21g, 97.8mmol)을 적가하고, 1 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 및 물로 차례로 세척하고, 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 오일로서 표제 화합물 24.1g(94%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0.99 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.54 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 261 (MH^+); $[\alpha]_D$ +28.8 (c 1.0, MeOH).

제조예 9

(R)-1-(4-트리플루오로메탄설포닐옥시-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트

방법 1:질소 분위기 하에 교반하면서 0℃에서 디클로로메탄(830mL)중 (R)-2-(1-부티릴옥시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 14의 방법에 따라 제조됨, 52g, 248mmol) 및 트리에틸아민(36.2mL, 260mmol)의 용액에, 디클로로메탄(70mL)중 트리플루오로메탄설폰산 무수물(44mL, 260mmol)의 용액을 내부 온도 4 내지 8℃를 유지하면서 첨가깔대기를 통해 30 분에 걸쳐 적가하였다. 상기 혼합물을 추가의 15 분동안 4℃에서 교반하고, 물을 사용하여 반응정지시켰다. 10 분동안 교반한 후, 층분리하고, 수성층을 디클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 모아진 유기 추출액을 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 짙은색 오일로서 다음 단계에 즉시 사용되는 표제 화합물 47.2g(약 100%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.83 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.82 (q, 1H), 2.41-2.32 (c, 2H), 1.72-1.60 (c, 2H), 1.62 (d, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 343 (MH^+).

방법 2:디클로로메탄(20mL)중 (R)-2-(1-부티릴옥시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 14의 방법에 따라 제조됨, 4.20g, 20.0mmol) 및 트리에틸아민(2.02g, 20.2mmol)의 용액에 내부 온도를 -20℃ 미만으로 유지하면서 트리플루오로메탄설포닐 클로라이드(3.37g, 20.0mmol)를 적가하고, 0.5 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 및 물로 차례로 세척하고, 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 짙은색 오일로서 다음 단계에 즉시 사용되는 표제 화합물 6.42g(약 94%)을 수득하였다. ^{1}H NMR 및 MS 데이터는 제조예 9, 방법 1의 데이터와 동일하였다.

제조예 10

(R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에탄올

디옥산(0.9mL)중 (R)-1-(4-클로로-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트(제조예 7의 방법에 따라 제조됨, 250mg, 1.1mmol)의 용액에 진한 염산(0.9mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5 시간동안 교반한 후, 포화 중산탄나트륨 수용액으로 반응정지시키고, 더 이상의 기체 방출이 나타나지 않을 때까지 고체 중탄산나트륨을 첨가하였다. 디클로로메탄을 첨가하고, 층분리하였다. 수성층을 디클로로메탄(3회)으로 추출하고, 모아진 유기 추출액을 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 엷은 황색 오일로서 표제 화합물 125mg(71%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.59 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.81 (br s, 1H), 1.56 (d, 3H); MS (APCI) 159, 161 (MH^+).

제조예 11

(R)-(+)-2-(1-하이드록시-에틸)-3H-피리미딘-4-온 하이드로클로라이드

단계 A:(R)-(+)-2-하이드록시-프로피온아미딘 하이드로클로라이드

환류 콘덴서, 기계적 교반기, 온도계 및 질소 주입구가 장착된 22L 3구 둥근 바닥 플라스크에 테트라하이드로푸란(7.3L), R-(+)-2-하이드록시-프로피온아미드(731g, 8.2mol) 및 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(95%, 1.97kg, 9.8mol)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 2 시간동안 교반한 후, NMR 샘플로 출발물질의 소진 및 목적하는 이미데이트의 존재를 확인하였다. 용액을 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 메탄올(2L)에 용해시켰다. 상기 용액을 15℃로 냉각시키고, 무수 암모니아 기포를 상기 용액을 통해 5 시간동안 발생시켰다. 생성된 현탁액을 2 시간동안 교반하고, 진한 혼합물로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 이어서,

여액을 10℃로 냉각시키고, 무수 염화수소 기포를 상기 용액을 통해 2 시간동안 발생시키고, 실온으로 가온하고, 여과하여 제조예 11, 단계 A의 표제 화합물 418g(41%)을 수득하였다. mp: 134 - 138℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.33 (t, 3H), 4.42 (q, 1H), 6.25-6.88 (br s, 1H), 8.72-9.25 (br s, 3H).

단계 B:(R) - (+) - 2 - (1 - 하이드록시에틸) - 3H - 피리미딘 - 4 - 온 하이드로클로라이드

환류 콘덴서, 기계적 교반기, 온도계 및 질소 주입구가 장착된 22L 3구 둥근 바닥 플라스크에 메탄올(8L), 수산화칼륨(946g, 14.7mol), (R) - (+) - 2 - 하이드록시 - 프로피온아미딘(제조예 11, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 1848g, 14.7mol) 및 에틸 - 3 - 하이드록시 - 아크릴레이트 나트륨 염(제조예 12, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 2030g, 14.7mol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 3 시간동안 교반하였다. 진한 염산(1.32L)을 첨가하여 pH를 12.5에서 7로 조절하였다. 고형물을 여과하고, 이소프로판올로 세척하였다. 여액을 오일로 농축시키고, 이소프로판올(4L)로 희석시키고, 10℃로 냉각시키고, 무수 염화수소 기포를 상기 용액을 통해 4 시간동안 발생시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고형물을 건조시켜 표제 화합물 2242g(87%)을 수득하였다. mp: 180 - 184℃(분해)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.46 (d, 3H), 4.84 (q, 1H), 6.52 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

제조예 12

2 - (1 - 하이드록시 - 에틸) - 3H - 피리미딘 - 4 - 온

단계 A:2 - 하이드록시 - 프로피온이미드산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드

에틸 에테르(1.46L) 및 에탄올(0.34L)중 락토니트릴(378g, 5.32mol)의 용액을 0 내지 5℃에서 0.5 시간동안 염화수소 기체로 포화시키고, 5℃에서 60 시간동안 유지시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 에틸 에테르로 2회 세척하여 고형물로서 제조예 12, 단계 A의 표제 화합물 815g(99%)을 수득하였다. mp: 165 - 168℃

^{1}H NMR (CD_3OD, 250 MHz) δ 1.45-1.53 (c, 6H), 4.40-4.61 (c, 3H).

단계 B:2 - 하이드록시 - 프로피온아미딘 하이드로클로라이드

에탄올(3.75L)중 2 - 하이드록시프로피온이미드산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(제조예 12, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 751g, 4.87mol)의 현탁액을, 내부 온도가 5℃를 초과하지 않도록 유지하면서, 0℃에서 1 시간동안 암모니아 기체로 포화시킨 후, 주변 온도에서 18 시간동안 교반하였다. 고형물을 여과하고, 진공하에 40℃에서 건조시켜 첫 번째 물질을 수득하였다. 여액을 1/2 부피로 농축시키고, 두 번째 물질을 모아 진공하에 건조시켰다. 첫 번째 및 두 번째 물질을 모아 황색 고형물로서 제조예 12, 단계 B의 표제 화합물 608g(99%)을 수득하였다. mp: 134 - 138℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.30 (d, 3H), 4.38 (q, 1H), 6.23 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 8.78 (br s, 3H).

단계 C:에틸 3-하이드록시-아크릴레이트 나트륨 염

이소프로필 에테르(12L)중 나트륨 하이드라이드(오일중 60% 분산액, 269g, 16.7mol)의 현탁액에, 45℃의 내부 온도가 유지되는 속도로, 에틸 아세테이트(1280g, 14.2mol)를 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 추가의 0.5 시간동안 교반한 후, 에틸 포름메이트(2232g, 30.1mol)을 42℃에서 적가하고, 주변온도에서 18 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 고형물을 에틸 에테르로 2회 및 헥산으로 1회 세척하고, 건조시켜 백색 고형물로서 제조예 12, 단계 C의 표제 화합물 1930g(99%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.03 (t, 3H), 3.86 (q, 2H), 4.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H).

단계 D:2-(1-하이드록시-에틸)-3H-피리미딘-4-온

물(1.3L)중 에틸 3-하이드록시-아크릴레이트 나트륨 염(제조예 12, 단계 C의 방법에 따라 제조됨, 1301g, 9.42mol)의 용액에, 주변 온도에서 물(1.3L)중 2-하이드록시-프로피온아미딘 하이드로클로라이드(제조예 12, 단계 B의 방법에 따라 제조됨, 610g, 4.9mol)의 용액을 첨가하고, 48 시간동안 교반하였다. 아세트산을 사용하여 용액의 pH를 7.0으로 조절하고, 계속해서 클로로포름으로 48 시간동안 추출하였다. 추출액을 황산나트륨을 통해 건조시키고, 여과하였다. 여액을 고형물로 농축시키고, 에틸 에테르로 슬러리화하고, 여과하고, 건조시켜 고형물로서 표제 화합물 232g(38%)을 수득하였다. mp: 121-124℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.30 (d, 3H), 4.46 (q, 1H), 5.62 (br s, 1H), 6.13 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

제조예 13

(R)-2-(1-아세톡시-에틸)-3H-피리미딘-4-온

디옥산(63mL)중 비닐 아세테이트(4.3g, 50mmol)의 용액에, 2-(1-하이드록시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 12의 방법에 따라 제조됨, 2.1g, 15.1mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃로 가열하였다. 생성된 용액에 리파제 P30(0.21g, 10중량%)을 첨가하고, 24 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 진한 시럽형 액체 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 무색 액체로서 표제 화합물 0.97g(이론치의 92%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.61 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 5.65 (q, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.94 (s, 1H); $[\alpha]_D$ +39.9 (c 1.0, MeOH).

제조예 14

(R)-2-(1-부티릴옥시-에틸)-3H-피리미딘-4-온

방법 1:디옥산(650mL)중 비닐 부티레이트(17.7g, 310mmol)의 용액에 2-(1-하이드록시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 12의 방법에 따라 제조됨, 21.8g, 155mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃로 가열하였다. 생성된 용액에 리파제 P30(4.35g, 20중량%)을 첨가하고, 24 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 진한 시럽형 액체 잔류물을 수득하고, 디클로로메탄 및 물로 분배하였다. 층분리하고, 유기층을 황산나트륨을 통해 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 무색 액체로서 표제 화합물 9.35g(이론치의 86%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 0.95 (t, 3H), 1.65 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.45 (d, 1H), 8.00 (d, 1H); $[\alpha]_D$ +29.5 (c 1.0, MeOH).

방법 2:디클로로메탄(8L)중 (R)-(+)-2-(1-하이드록시-에틸)-3H-피리미딘-4-온 하이드로클로라이드(제조예 11의 방법에 따라 제조됨, 750g, 4.3mmol)의 냉각된 용액(5℃)에 트리에틸아민(1216mL, 8.7mol)을 첨가하고, 4-디메틸아미노피리딘(25.9g, 0.21mol)을 첨가하였다. 이어서, 디클로로메탄(730mL)중 부티르산 무수물(730mL, 4.4mol)의 용액을 3℃ 미만의 온도를 유지하면서 5 시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 50% 포화된 염수(4L)로 2회, 포화 중탄산나트륨 수용액(4L)으로 1회 세척하고, 황산마그네슘을 통해 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 오일로서 표제 화합물 869g(96%)을 수득하였다. 상기 화합물에 대한 ^{1}H NMR 및 MS 데이터는 제조예 14, 방법 1의 데이터와 동일하였다.

제조예 15

1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 디벤조일-L-타르트레이트 염

단계 A:1R-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 비스 디벤조일-L-타르트레이트 염

5℃의 디클로로메탄(2.3L)중 (R)-2-(1-부티릴옥시-에틸)-3H-피리미딘-4-온(제조예 14의 방법에 따라 제조됨, 254g, 1.25mol) 및 트리에틸아민(176mL, 1.3mol)의 용액에 디클로로메탄(355mL)중 트리플루오로메탄설폰산 무수물(211mL, 1.25mol)의 용액을 3 시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응물을 찬물(1.4L)을 첨가하여 반응정지시키고, 층분리하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액(1.5L)으로 1회, 포화 염화나트륨 수용액(1L)으로 1회 세척하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 오일을 디메틸아세트아미드(890mL)에 용해시키고, 80℃에서 1 시간에 걸쳐 디메틸아세트아미드(1.3L)중 시스-1-벤질-3,5-디메틸-피페라진(735g, 3.6mol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 80℃에서 3.5 시간동안 가열하고, 기체 크로마토그래피로 반응의 완결을 확인하였다. 실온으로 냉각시키고, 물(2.5L) 및 이소프로필 에테르(2.5L)를 첨가하고, 층분리하고, 유기층을 물(2L)로 1회 세척하였다. 이어서, 이소프로필 에테르층을 물(3L)중 $CuSO_4$(126g)의 용액과 잘 혼합하고, 셀라이트 층을 통해 여과하고, 여과물층을 이소프로필 에테르(1L)로 세척하였다. 여액의 수성층을 버리고, 남아있는 유기층을 물(2L)로 세척하고, 이소프로필 에테르(5.3L)중 디벤조일-L-탈타르산(619g, 2.4mol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 진한 백색 슬러리를 16 시간동안 교반하고, 고형물을 여과하고, 이소프로필 에테르(2L)로 세척하고, 50℃에서 진공 건조시켜 백색 고형물로서 제조예 14, 단계 A의 표제 화합물 854g(71%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.89 (t, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.54 (dd, 2H), 2.20 (dd, 2H), 2.31 (dt, 2H), 2.77 (d, 2H), 3.57 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.64 (m, 7H), 7.77 (m, 4 H), 8.05 (c, 7H), 8.17 (d, 1H).

단계 B:1R-[4-(2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 디벤조일-L-탈트fp이트 염

질소 분위기에서, 메탄올(400mL)중 1R-[4-(4-벤질-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트 비스 디벤조일-L-타르트레이트 염(제조예 14, 단계 A의 방법에 따라 제조됨, 50g, 0.045mol) 및 탄소상

5% 팔라듐(50%, 습윤, 10g, 20중량%)의 혼합물에 사이클로헥센(4.6mL, 0.045mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 6 시간동안 가열하고, TLC로 반응의 완결을 확인하였다. 40℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올(100mL)로 세척하였다. 80 내지 82℃의 일정한 비등점에 도달할 때까지, 메탄올을 대기압 증류에 의해 이소프로판올로 점차적으로 치환시키고, 생성된 백색 슬러리를 실온으로 냉각시키고, 4 시간동안 교반하였다. 고형물을 여과하고, 이소프로판올(100mL)로 세척하고, 50℃에서 진공 건조시켜, 백색 고형물로서 표제 화합물 25.7g(86%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ

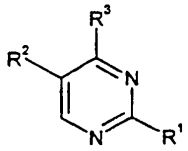
0.90 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.55 (q, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.2 (m, 2 H), 4.4 (br s, 1 H), 4.6 (br s, 1 H), 5.5 (q, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (t, 4 H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 8.2 (d, 1H).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I

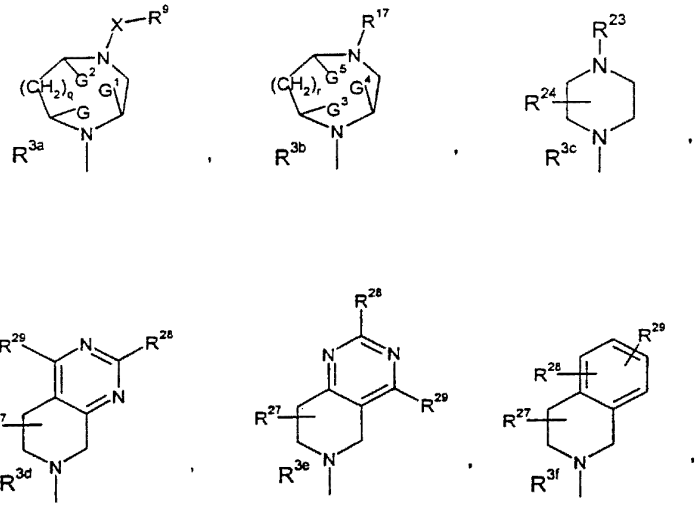


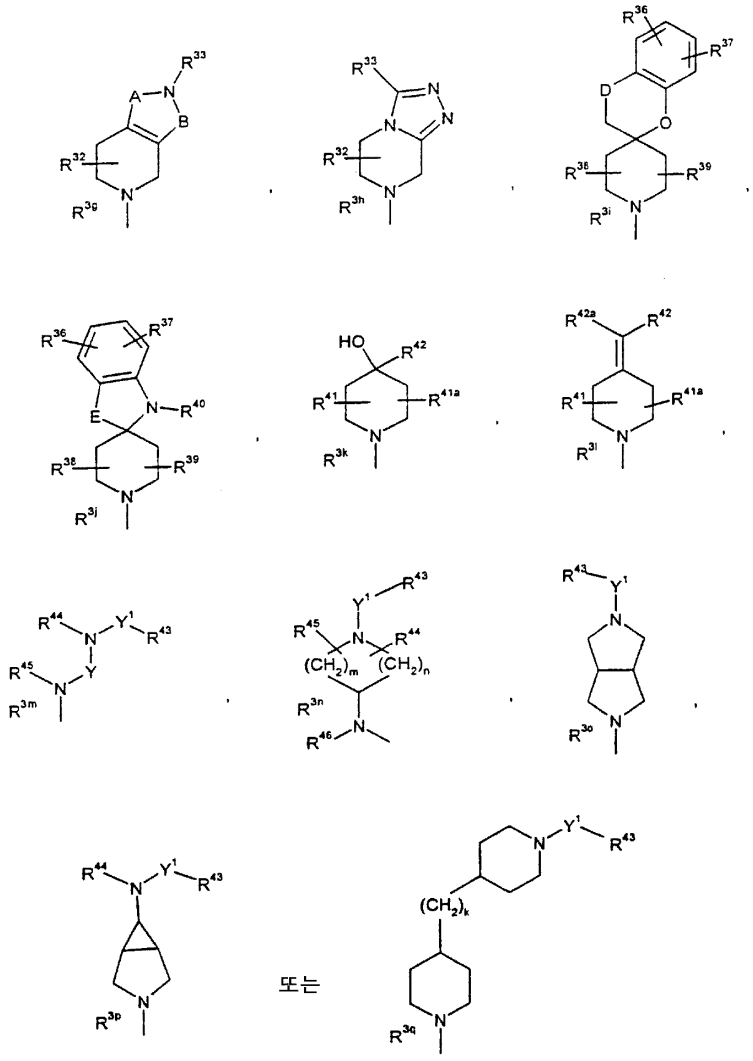
상기 식에서,

R^1은 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 카바모일 또는 -C(OH)R^4R^5이되, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬이고;

R^2는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

R^3은 식





의 라디칼이되, 여기서

식 R^{3a} 의 라디칼은 고리상에서 R^6, R^7 및 R^8 로 추가로 치환되고,

식 R^{3b} 의 라디칼은 고리상에서 R^{18}, R^{19} 및 R^{20} 로 추가로 치환되고,

G, G^1 및 G^2 는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^6 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1 은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2 는 수소이거나,

G^1 및 G^2 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, -(C=NR^{10})-, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 비닐레닐설포닐, 설피닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 설포닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐이되, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 각각 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 비닐레닐설포닐 및 비닐레닐카보닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, Ar^1-(C_0-C_3)알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이되, 단 q가 0이고 X가 공유결합, 옥시카보닐 또는 (C_1-C_4)알킬레닐카보닐인 경우, R^9는 (C_1-C_6)알킬이 아니고,

Ar 및 Ar^1은 독립적으로, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 선택적으로 갖는, 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 고리; 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 2개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 비사이클릭 고리; 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 3개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 트리사이클릭 고리이되, 상기 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 고리, 비사이클릭 고리 또는 트리사이클릭 고리는 탄소상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹 또는 황상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹을 선택적으로 갖고,

Ar 및 Ar^1은, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환기로, 탄소 또는 질소상에서, 잔기가 모노사이클릭인 경우 하나의 고리상에서, 잔기가 비사이클릭인 경우 하나 또는 2개의 고리상에서, 또는 잔기가 트리사이클릭인 경우 하나, 2개 또는 3개의 고리상에서 선택적이고 독립적으로 치환되되, 상기 R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 서로 구별되며 각각 독립적으로, 할로, 포르밀, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬레닐옥시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, C(OH)R^{15} R^{16}, 나프틸, 페닐, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 모폴리닐, (C_0-C_4)알킬설파모일, N-(C_0-C_4)알킬카바모일, N,N-디-(C_1-C_4)알킬카바모일, N-페닐카바모일, N-(C_1-C_4)알킬-N-페닐카바모일, N,N-디페닐 카바모일, (C_1-C_4)알킬카보닐아미도, (C_3-C_7)사이클로알킬카보닐아미도, 페닐카보닐아미도, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 시아노, 벤즈이미다졸릴, 아미노, 아닐리노, 피리미딜, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 8-(C_1-C_4)알킬-3,8-디아자[3.2.1]비사이클로옥틸, 3,5-디옥소-1,2,4-트리아지닐, 페녹시, 티오페녹시, (C_1-C_4)알킬설파닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 나프틸, 페닐, 피리딜, 피페리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 티오페녹시, 아닐리노 및 페녹시는 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및R^{14} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피롤리디닐은 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, (C_0-C_4)알킬설파모일, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 트리아졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 테트라졸릴은 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 하이드록시-(C_2-C_3)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 페닐 및 피리딜은 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{11} 및 R^{12} 는 함께 인접한 탄소원자상에 존재하며 $-CH_2OC(CH_3)_2OCH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$이고,

R^{13} 및 R^{14} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

p는 1, 2 또는 3이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며, R^{15} 는 수소이고 R^{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤족사졸릴이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 함께 (C_3-C_6)알킬렌이고,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 $Ar^2-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

Ar^2 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{24} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

Ar^3 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

D는 CO, CHOH 또는 CH_2 이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{38} , R^{39} 및 R^{40} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

Ar^4 는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37} 은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$ 이되, t는 1, 2 또는 3이고,

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44} , R^{45} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-C_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

Ar^6 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{41} 및 R^{41a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 R^{18} , R^{19} 또는 R^{20} 에 의해 치환된 식  이되, 여기서

G^3 , G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 , G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18} , R^{19} , R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18} , R^{19} , R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

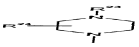
R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 $Ar^2-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, 피리미딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

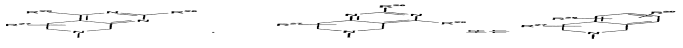
R^3 이 식  이되, 여기서

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, 또는 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 하이드록시, 할로 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 식  이되, 여기서

R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 식  이되, 여기서

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 식  이되, 여기서

D는 CO, CHOH 또는 CH_2 이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{38}, R^{39} 및 R^{40} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

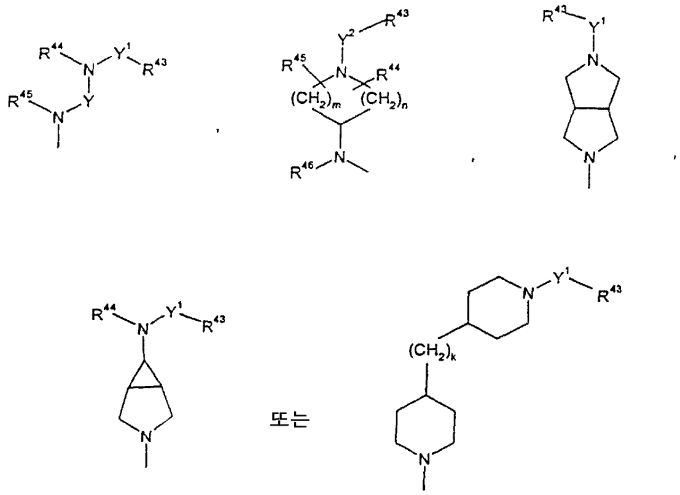
Ar^4 는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37} 은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$이되, t는 1, 2 또는 3인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 식



이되, 여기서

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44}, R^{45} 및 R^{46}은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0 내지 4이고,

Y^1은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43}은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43}은 $NR^{47}R^{48}$이 아니고,

R^{47} 및 R^{48}은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

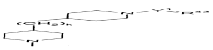
R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

R^1 이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^2 가 수소이고;

R^3 이 식  의 라디칼이되, 여기서

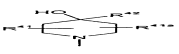
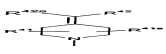
k는 0이고,

Y^1 은 공유결합이고,

R^{43} 은 2위치에서 1-하이드록시메틸로 치환된 4-피리미디닐인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 식  또는  이되, 여기서

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

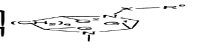
R^{41} 및 R^{41a} 는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10.

제 1 항에 있어서,

R^1이 -C(OH)$R^4$$R^5$이되, R^4및 R^5는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

R^2가 수소이고;

R^3이 R^6, R^7또는 R^8에 의해 치환된 식  이되, 여기서

G, G^1및 G^2는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, R^7및 R^8은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8및 G^2는 수소이거나,

G^1및 G^2는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 비닐레닐설포닐이되, X의 정의에서 상기 비닐레닐카보닐 및 비닐레닐설포닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, Ar^1-(C_0-C_4)알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

Ar^1은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 프탈라지닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐, 피리미도피리미딜, 피리도피리미딜, 피리도피라지닐, 피리도피리다지닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 티에노피리딜, 이미다졸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜, 피라졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 이소티아졸로피리딜, 피롤로피리미딜, 푸로피리미딜, 티에노피리미딜, 이미다졸로피리미딜, 옥사졸로피리미딜, 티아졸로피리미딜, 피라졸로피리미딜, 이속사졸로피리미딜, 이소티아졸로피리미딜, 피롤로피라지닐, 푸로피라지닐, 티에노피라지닐, 이미다졸로피라지닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 피라졸로피라지닐, 이속사졸로피라지닐, 이소티아졸로피라지닐, 피롤로피리다지닐, 푸로피리다지닐, 티에노피리다지닐, 이미다졸로피리다지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐, 피라졸로피리다지닐, 이속사졸로피리다지닐 또는 이소티아졸로피리다지닐이고, 제 1 항에서 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11.

제 10 항에 있어서,

X가 공유결합, 또는 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환된 옥시카보닐 또는 비닐레닐카보닐이고,

R^9 가 Ar^1 -(C_0 - C_4)알킬레닐이고,

Ar^1 이 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 트리아지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 푸라닐, 티에닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 푸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜, 티에노피리딜, 푸로피리미딜, 티에노피리미딜, 옥사졸로피리미딜 또는 티아졸로피리미딜이고, 제 1 항에 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12.

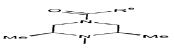
제 11 항에 있어서,

R^2 가 수소이고, R^4 가 수소 또는 메틸이고, R^5 가 메틸이고, G, G^1 및 G^2 가 수소이고, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, R^8 이 수소인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

R^1 이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3 이 식  인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

R^9 가 2-푸로[3,2-c]피리딜, 2-(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딜), 2-(4-피롤리딘-1-일-푸로[3,2-c]피리딜), 2-(4-모폴린-4-일-푸로[3,2-c]피리딜) 또는 2-이미다조[1,2-a]피리딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염:

1R-(4-[1'-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-[4,4']비피페리디닐-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-피롤리딘-1-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-모폴린-4-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일-메타논;

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 2-메틸-피리딘-3-일 에스테르;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 5-클로로-피리딘-3-일 에스테르;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 6-메틸-피리딘-3-일 에스테르;

(E)-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-3-티오펜-2-일-프로페논;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[4-메틸-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-[1,3,5]트리아진-2-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-에톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-에틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1S-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타논;

1RS-(4-[4-[2-(1RS-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-모폴린-4-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6R-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6R-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-모폴린-4-일-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[4,5-b]피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R*,6S*-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타논; 및

1-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논.

청구항 16.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17.

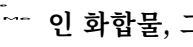
제 16 항에 있어서,

R^9가 2-푸로[3,2-c]피리딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19.

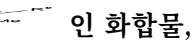
제 18 항에 있어서,

R^9가 3-피리딜, 3-(2-메틸피리딜), 3-(5-클로로피리딜) 또는 3-(6-메틸피리딜)인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21.

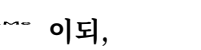
제 20 항에 있어서,

R^9가 2-티에닐인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  이되,

R^9는 2개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알케닐, 페닐, 피페라지닐(이는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환됨) 또는 이미다졸릴(이는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 치환됨)로 선택적으로 치환된 피리미딜 또는 트리아지닐인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23.

제 22 항에 있어서,

R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24.

제 23 항에 있어서,

R^9가 4,6-디메틸피리미드-2-일, 4-메톡시메틸-6-메틸피리미드-2-일 또는 4-하이드록시메틸-6-메틸피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25.

제 22 항에 있어서,

R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬피페라진-1-일로 선택적으로 치환된 피리미드-4-일, 또는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 이미다졸릴인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26.

제 25 항에 있어서,

R^9가 2-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일, 2-(4-에틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일, 2-(4-메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일, 2-(2-메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일, 2-(2,4-디메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일 또는 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27.

제 22 항에 있어서,

R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬피페라진-1-일 또는 페닐로 선택적으로 치환된 [1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28.

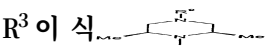
제 27 항에 있어서,

R^9가 4-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4,6-디메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-에톡시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-이소프로폭시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-이소프로폭시-6-메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-이소프로필-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-에틸-6-메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-사이클로프로필-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4,6-디메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일 또는 4-메틸-6-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  이되,

R^9는 2개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 트리아졸릴, 아세틸, 모폴리닐, (C_1-C_4)알킬피페라지닐, 페닐 또는 이미다졸릴(이는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 피리미딜 또는 트리아지닐인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30.

제 29 항에 있어서,

R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬 또는 트리아졸릴로 선택적으로 치환된 피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31.

제 30 항에 있어서,

R^9가 4,6-디메틸-피리미드-2-일, 4-하이드록시메틸-6-메틸피리미드-2-일 또는 4-[1,2,4]-트리아졸-1-일-피리미드-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32.

제 29 항에 있어서,

R^9가 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 아세틸, 모폴리닐, (C_1-C_4)알킬피페라지닐, 트리아졸릴 또는 이미다졸릴(이는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33.

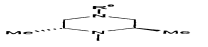
제 32 항에 있어서,

R^9가 2,6-디메틸-피리미드-4-일, 2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미드-4-일, 2-아세틸-피리미드-4-일, 2-모폴린-4-일-피리미드-4-일, 2-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일, 2-[1,2,4]-트리아졸-1-일-피리미드-4-일, 2-(1S-하이드록시에틸)-피리미드-4-일, 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일, 2-(4-에틸피페라진-1-일)-피리미드-4-일, 2-(4-메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일 또는 2-(2,4-디메틸이미다졸-1-일)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 34.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  이되,

R^9는 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 35.

제 29 항에 있어서,

R^9가 2개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 모폴리닐 또는 페닐로 선택적으로 치환된 [1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 36.

제 35 항에 있어서,

R^9가 4-모폴린-4-일-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4,6-디메톡시-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-사이클로프로필-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4,6-디메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일, 4-메틸-[1,3,5]-트리아진-2-일 또는 4-메톡시메틸-6-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 37.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  이되,

R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜, 퀴녹살릴 또는 옥사졸로피리딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38.

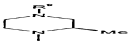
제 37 항에 있어서,

R^9가 4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미드-2-일, 2-하이드록시메틸-피리미드-4-일, 2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미드-4-일, 2-(옥사졸로[5,4-b]피리딜), 2-(옥사졸로[4,5-b]피리딜) 또는 2-퀴녹살릴인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 39.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  이되,

R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 40.

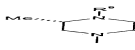
제 39 항에 있어서,

R^9가 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 41.

제 12 항에 있어서,

R^1이 (R)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3이 식  이되,

R^9는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 42.

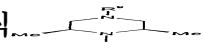
제 41 항에 있어서,

R^9가 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 43.

제 12 항에 있어서,

R^1 이 (S)-1-하이드록시-에틸이고;

R^3 이 식  이되,

R^9 는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 44.

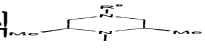
제 43 항에 있어서,

R^9 가 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 45.

제 12 항에 있어서,

R^1 이 아세틸이고;

R^3 이 식  이되,

R^9 는 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아세틸 또는 하이드록시-(C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 피리미딜인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 46.

제 45 항에 있어서,

R^9 가 2-아세틸-피리미드-4-일 또는 2-(1R-하이드록시에틸)-피리미드-4-일인 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 47.

제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 48.

소르비톨 디하이드로게나제 저해량의 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을, 소르비톨 디하이드로게나제 저해를 필요로 하는 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 소르비톨 디하이드로게나제를 저해시키는 방법.

청구항 49.

효과량의 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 당뇨병을 앓는 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 당뇨병 치료방법.

청구항 50.

효과량의 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 51.

제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 52.

효과량의 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 당뇨병을 앓는 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 당뇨병 치료방법.

청구항 53.

효과량의 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 알도스 리덕타제 저해제, 그의 선구약제, 또는 상기 알도스 리덕타제 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 54.

제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 나트륨 수소 이온 교환(sodium hydrogen ion exchange, NHE-1) 저해제, 상기 NHE-1 저해제의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 55.

효과량의 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 나트륨 수소 이온 교환(NHE-1) 저해제, 상기 NHE-1 저해제의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 56.

효과량의 제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 나트륨 수소 이온 교환(NHE-1) 저해제, 상기 NHE-1 저해제의 선구약제, 또는 상기 NHE-1 저해제 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 당뇨병을 앓는 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서의 당뇨병 치료방법.

청구항 57.

제 47 항의 약학 조성물을 소르비톨 디하이드로게나제 저해를 필요로 하는 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 소르비톨 디하이드로게나제를 저해시키는 방법.

청구항 58.

제 54 항의 약학 조성물을 허혈을 앓는 포유동물에 투여함을 포함하는 포유동물에서의 허혈 치료방법.

청구항 59.

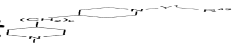
제 47 항의 약학 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 60.

제 1 항에 있어서,

R^1이 $-C(OH)R^4R^5$이되, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고;

R^2가 수소이고;

R^3이 R^6, R^7 또는 R^8에 의해 치환된 식  또는  의 피페라지닐이되, 여기서

G, G^1 및 G^2는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2는 수소이거나,

G^1 및 G^2는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 티오(C_1-_4)알킬레닐카보닐 또는 비닐레닐설포닐이되, X의 정의에서 상기 비닐레닐카보닐 및 비닐레닐설포닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적으로 치환되고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^1-(C_0-C_4)$알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이고,

Ar^1은 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 프탈라지닐, 신놀리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐, 피리미도피리미딜, 피리도피리미딜, 피리도피라지닐, 피리도피리다지닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 티에노피리딜, 이미다졸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜, 피라졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 이소티아졸로피리딜, 피롤로피리미딜, 푸로피리미딜, 티에노피리미딜, 이미다졸로피리미딜, 옥사졸로피리미딜, 티아졸로피리미딜, 피라졸로피리미딜, 이속사졸로피리미딜, 이소티아졸로피리미딜, 피롤로피라지닐, 푸로피라지닐, 티에노피라지닐, 이미다졸로피라지닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 피라졸로피라지닐, 이속사졸로피라지닐, 이소티아졸로피라지닐, 피롤로피리다지닐, 푸로피리다지닐, 티에노피리다지닐, 이미다졸로피리다지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐, 피라졸로피리다지닐, 이속사졸로피리다지닐 또는 이소티아졸로피리다지닐이고, 상기 기술된 바와 같이 선택적으로 치환되고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환된 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 61.

하기 화합물로부터 선택된 화합물:

1R-(4-[1'-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-[4,4']비피페리딘-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

(4-클로로-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-피롤리딘-1-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-(4-모폴린-4-일-푸로[3,2-c]피리딘-2-일)-메타논;

[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-메타논;

푸로[3,2-c]피리딘-2-일-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-메타논;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 피리딘-3-일 에스테르;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 2-메틸-피리딘-3-일 에스테르;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 5-클로로-피리딘-3-일 에스테르;

4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-카복실산 6-메틸-피리딘-3-일 에스테르;

(E)-1-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-3-티오펜-2-일-프로페논;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[3R,5S-디메틸-4-[4-메틸-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-[1,3,5]트리아진-2-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-에톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로폭시-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-이소프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-에틸-6-메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1S-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타논;

1RS-(4-[4-[2-(1RS-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-모폴린-4-일-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(2-[1,2,4]트리아졸-1-일)-피리미딘-4-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6R-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-[2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[4-[2-(2,4-디메틸-이미다졸-1-일)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-(4-[2R,6S-디메틸-4-(4-모폴린-4-일-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-2-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(2-하이드록시메틸-6-메틸-피리미딘-4-일)-3S-메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-(3S-메틸-4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

1-[4-[4-(2-아세틸-피리미딘-4-일)-2R*,6S*-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에타논;

1-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에타논;

1R-[4-[4-(4-메톡시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에탄올;

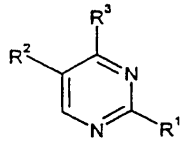
(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올; 및

1S-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에탄올.

청구항 62.

하기 화학식 IA의 화합물:

화학식 IA

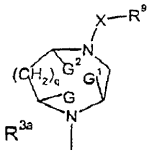
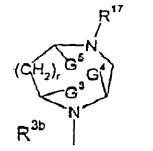
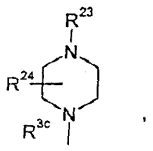


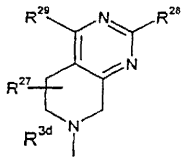
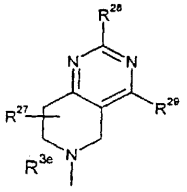
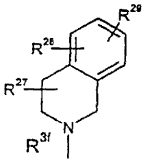
상기 식에서,

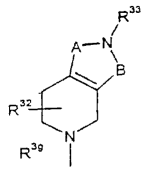
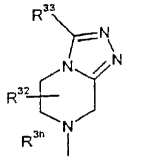
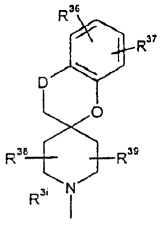
R^1은 -C(OR^{80})R^4R^5이되, R^{80}은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, 벤질, (C_1-C_6)알킬카보닐 또는 페닐카보닐(여기서, 상기 벤질 및 페닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로 또는 니트로로 선택적으로 치환된다)이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬이고;

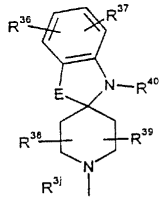
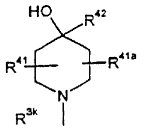
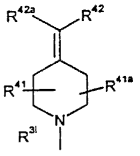
R^2는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

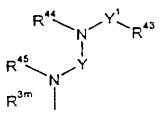
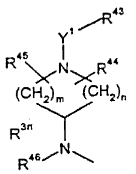
R^3은 식


,

,

,

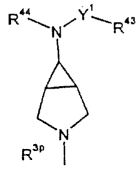
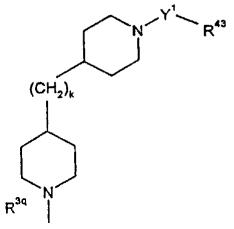

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


또는


의 라디칼이되, 여기서

식 R^{3a} 의 라디칼은 R^6, R^7 또는 R^8에 의해 치환되고,

식 R^{3b} 의 라디칼은 R^{18} , R^{19} 또는 R^{20} 에 의해 치환되고,

G, G^1 및 G^2는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^6의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2는 수소이거나,

G^1 및 G^2는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, -(C=NR^{10})-, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 비닐레닐설포닐, 설피닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 설포닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐이되, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 각각 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 비닐레닐설포닐 및 비닐레닐카보닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^9는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, Ar^1-(C_0-C_3)알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이되, 단 q가 0이고 X가 공유결합, 옥시카보닐 또는 (C_1-C_4)알킬레닐카보닐인 경우, R^9는 (C_1-C_6)알킬이 아니고,

Ar 및 Ar^1은 독립적으로, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 선택적으로 갖는, 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 고리; 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 2개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 비사이클릭 고리; 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 3개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 트리사이클릭 고리이되, 상기 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 고리, 비사이클릭 고리 또는 트리사이클릭 고리는 탄소상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹 또는 황상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹을 선택적으로 갖고,

Ar 및 Ar^1은, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환기로, 탄소 또는 질소상에서, 잔기가 모노사이클릭인 경우 하나의 고리상에서, 잔기가 비사이클릭인 경우 하나 또는 2개의 고리상에서, 또는 잔기가 트리사이클릭인 경우 하나, 2개 또는 3개의 고리상에서 선택적이고 독립적으로 치환되되, 상기 R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 서로 구별되며 각각 독립적으로, 할로, 포르밀, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬레닐옥시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, C(OH)R^{15} R^{16}, 나프틸, 페닐, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 모폴리닐, (C_0-C_4)알킬설파모일, N-(C_0-C_4)알킬카바모일, N,N-디-(C_1-C_4)알킬카바모일, N-페닐카바모일, N-(C_1-C_4)알킬-N-페닐카바모일, N,N-디페닐 카바모일, (C_1-C_4)알킬카보닐아미도, (C_3-C_7)사이클로알킬카보닐아미도, 페닐카보닐아미도, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 시아노, 벤즈이미다졸릴, 아미노, 아닐리노, 피리미딜, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 8-(C_1-C_4)알킬-3,8-디아자[3.2.1]비사이클로옥틸, 3,5-디옥소-1,2,4-트리아지닐, 페녹시, 티오페녹시, (C_1-C_4)알킬설파닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 나프틸, 페닐, 피리딜, 피페리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 티오페녹시, 아닐리노 및 페녹시는 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피롤리디닐은 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, (C_0-C_4)알킬설파모일, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 트리아졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 테트라졸릴은 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 하이드록시-(C_2-C_3)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 페닐 및 피리딜은 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{11} 및 R^{12} 는 함께 인접한 탄소원자상에 존재하며 $-CH_2OC(CH_3)_2OCH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$이고,

R^{13} 및 R^{14} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

p는 1, 2 또는 3이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며, R^{15} 는 수소이고 R^{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤족사졸릴이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 함께 (C_3-C_6)알킬렌이고,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 및 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 $Ar^2-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, 피리미딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

Ar^2 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{24} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

Ar^3 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 2개 이하의 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

D는 CO, CHOH 또는 CH_2 이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{38} , R^{39} 및 R^{40} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

Ar^4 는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37} 은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$ 이되, t는 1, 2 또는 3이고,

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44} , R^{45} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-C_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

Ar^6 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{41} 및 R^{41a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

청구항 63.

제 62 항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택된 화합물:

1R-(4-[4-[2-(1R-부티롤옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

1R-(4-[4-[2-(1S-부티롤옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

1S-(4-[4-[2-(1R-부티롤옥시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

(E)-1R-(4-[4-[2-메틸-32-페닐-아크릴로일]-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 아세테이트;

(R)-1-[4-[4-퀴녹살린-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 아세테이트;

1R-(4-[4-[2-(1RS-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

1RS-(4-[4-[2-(1R-하이드록시-에틸)-피리미딘-4-일]-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일)-에틸 부티레이트;

1R-[4-[3S-메틸-4-옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-일-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[3R,5S-디메틸-4-(4-메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-3R,5S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4-사이클로프로필-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4,6-디메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

1R-[4-[4-(4-하이드록시메틸-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-2R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트;

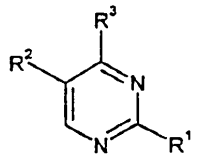
1R-[4-[4-(4-메톡시-6-메톡시메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-R,6S-디메틸-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트; 및

1R-[4-[2R,6S-디메틸-4-(4-메틸-[1,3,5]트리아진-2-일)-피페라진-1-일]-피리미딘-2-일]-에틸 부티레이트.

청구항 64.

하기 화학식 IB의 화합물:

화학식 IB

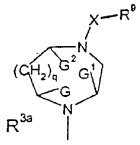
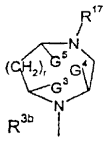
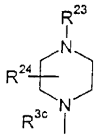


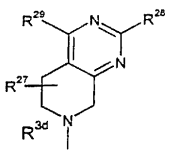
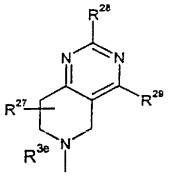
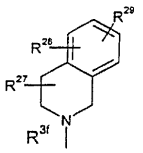
상기 식에서,

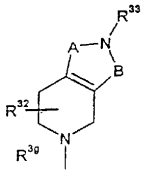
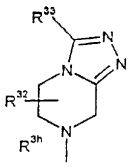
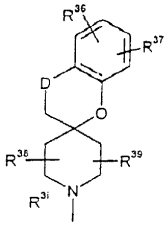
R^1은 -C(OR^{81})R^4R^5이되, R^{81}은 독립적으로 카복실산 알도스 리덕타제 저해제의 아실 라디칼이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시-(C_1-C_3)알킬이고;

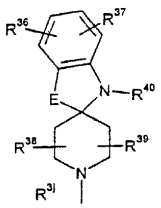
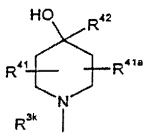
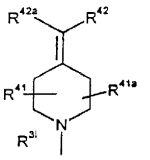
R^2는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

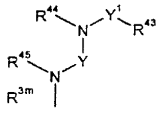
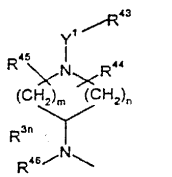
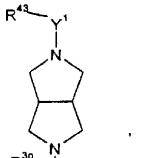
R^3은 식

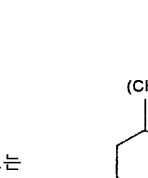

,

,

,


,

,

,

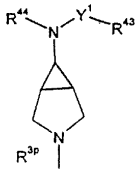
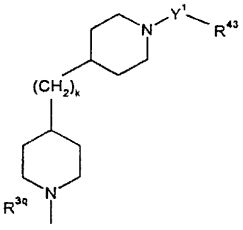

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,


또는


의 라디칼이되, 여기서

식 R^{3a} 의 라디칼은 R^{6}, R^{7} 또는 R^{8}에 의해 치환되고,

식 R^{3b} 의 라디칼은 R^{18}, R^{19} 또는 R^{20} 에 의해 치환되고,

G, G^1 및 G^2 는 서로 구별되며 각각 수소이고, R^6 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^6 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G 및 G^1 은 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G^2 는 수소이거나,

G^1 및 G^2 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, R^6, R^7, R^8 및 G는 수소이고,

q는 0 또는 1이고,

X는 공유결합, -(C=NR^{10})-, 옥시카보닐, 비닐레닐카보닐, 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐, 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 비닐레닐설포닐, 설피닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, 설포닐-(C_1-C_4)알킬레닐카보닐 또는 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐이되, X의 정의에서 상기 옥시(C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_1-C_4)알킬레닐카보닐, (C_3-C_4)알케닐카보닐 및 티오(C_1-C_4)알킬레닐카보닐은 각각 2개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 비닐레닐설포닐 및 비닐레닐카보닐은 하나 또는 2개의 비닐레닐 탄소상에서 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고, X의 정의에서 상기 카보닐(C_0-C_4)알킬레닐카보닐은 3개 이하의 (C_1-C_4)알킬, 벤질 또는 Ar로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^9 는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬, Ar^1-(C_0-C_3)알킬레닐 또는 (C_1-C_6)알킬이되, 단 q가 0이고 X가 공유결합, 옥시카보닐 또는 (C_1-C_4)알킬레닐카보닐인 경우, R^9 는 (C_1-C_6)알킬이 아니고,

Ar 및 Ar^1 은 독립적으로, 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 선택적으로 갖는, 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 8원 고리; 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 2개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 비사이클릭 고리; 또는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 독립적이고 선택적으로 갖는, 3개의 융합되고 독립적으로 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화된 5 내지 7원 고리로 이루어진 트리사이클릭 고리이되, 상기 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화된 모노사이클릭 고리, 비사이클릭 고리 또는 트리사이클릭 고리는 탄소상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹 또는 황상에서 치환된 하나 또는 2개의 옥소 그룹을 선택적으로 갖고,

Ar 및 Ar^1은, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 로부터 독립적으로 선택된 총 4개 이하의 치환기로, 탄소 또는 질소상에서, 잔기가 모노사이클릭인 경우 하나의 고리상에서, 잔기가 비사이클릭인 경우 하나 또는 2개의 고리상에서, 또는 잔기가 트리사이클릭인 경우 하나, 2개 또는 3개의 고리상에서 선택적이고 독립적으로 치환되되, 상기 R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 는 각각 서로 구별되며 각각 독립적으로, 할로, 포르밀, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬레닐옥시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, C(OH)R^{15} R^{16}, 나프틸, 페닐, 이미다졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 모폴리닐, (C_0-C_4)알킬설파모일, N-(C_0-C_4)알킬카바모일, N,N-디-(C_1-C_4)알킬카바모일, N-페닐카바모일, N-(C_1-C_4)알킬-N-페닐카바모일, N,N-디페닐 카바모일, (C_1-C_4)알킬카보닐아미도, (C_3-C_7)사이클로알킬카보닐아미도, 페닐카보닐아미도, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 시아노, 벤즈이미다졸릴, 아미노, 아닐리노, 피리미딜, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 8-(C_1-C_4)알킬-3,8-디아자[3.2.1]비사이클로옥틸, 3,5-디옥소-1,2,4-트리아지닐, 페녹시, 티오페녹시, (C_1-C_4)알킬설파닐, (C_1-C_4)알킬설포닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 나프틸, 페닐, 피리딜, 피페리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티에닐, 벤조티아졸릴, 피롤릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 피리딜옥시, 피리딜설파닐, 푸라닐, 티오페녹시, 아닐리노 및 페녹시는 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피롤리디닐은 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, (C_0-C_4)알킬설파모일, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 트리아졸릴은 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 상기 테트라졸릴은 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환된 하이드록시-(C_2-C_3)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환되고, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14} 의 정의에서 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 페닐 및 피리딜은 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{11} 및 R^{12} 는 함께 인접한 탄소원자상에 존재하며 $-CH_2OC(CH_3)_2OCH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_p-O-$이고,

R^{13} 및 R^{14} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

p는 1, 2 또는 3이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 구별되며, R^{15} 는 수소이고 R^{16} 은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 하이드록시-(C_1-C_3)알킬, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤족사졸릴이거나, R^{15} 및 R^{16} 은 함께 (C_3-C_6)알킬렌이고,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 0이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3, G^4 및 G^5 는 서로 구별되며 각각 수소이고, r은 1이고, R^{18} 은 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{18} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이거나,

G^3 및 G^4 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^5 는 수소이거나,

G^4 및 G^5 는 함께 (C_1-C_3)알킬렌이고, r은 0 또는 1이고, R^{18}, R^{19}, R^{20} 및 G^3 은 수소이고,

R^{17} 은 $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬카보닐, Ar^2-카보닐, (C_1-C_6)알킬설포닐, (C_1-C_6)알킬설피닐, Ar^2-설포닐, Ar^2-설피닐 및 (C_1-C_6)알킬이고,

R^{21} 및 R^{22} 는 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬 및 Ar^2-(C_0-C_4)알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라지닐은 페닐, 피리딜, 피리미딜, (C_1-C_4)알콕시카보닐 및 (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적이고 독립적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의에서 상기 피페라진상에서 선택적으로 치환된 상기 피리미딜, 피리딜 및 페닐은 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고,

Ar^2 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ 또는 $SO_2NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소, (C_1-C_4)알킬 또는 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이고, R^{26} 은 $Ar^3-(C_0-C_4)$알킬레닐이되, 단 Ar^3 이 페닐, 나프틸 또는 비페닐인 경우, R^{23} 은 $CONR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 는 수소 또는 Ar^3 이고 R^{26} 은 Ar^3 이다)일 수 없고,

R^{24} 는 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시로 선택적이고 독립적으로 치환된 페닐이되, R^{24} 의 정의에서 상기 (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시는 5개 이하의 플루오로로 선택적이고 독립적으로 치환되고,

Ar^3 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{27} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{28} 및 R^{29} 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨), 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오페녹시, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ 또는 $NR^{30}R^{31}$ 이되, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 2개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{28} 및 R^{29} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 페녹시 및 티오페녹시는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{30} 및 R^{31} 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 또는 3개 이하의 하이드록시, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환된 페닐이거나,

R^{30} 및 R^{31} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모폴리닐을 형성하되, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 피롤리디닐 및 피페리디닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 인돌리닐 및 피페라지닐은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{30} 및 R^{31} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 2개 이하의 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

A는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고, B는 카보닐이거나,

A는 카보닐이고, B는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬로 선택적으로 치환된 N이고,

R^{32} 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

R^{33} 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 또는 벤조티에닐이되, R^{33} 의 정의에서 상기 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈리지닐, 퀴녹사닐릴, 벤조티아조일, 벤족사졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티에닐은 3개 이하의 페닐, 페녹시, $NR^{34}R^{35}$, 할로, 하이드록시, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 페닐 또는 페닐설포닐이되, R^{34} 및 R^{35} 의 정의에서 상기 페닐 및 페닐설포닐은 3개 이하의 할로, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

D는 CO, CHOH 또는 CH_2 이고,

E는 O, NH 또는 S이고,

R^{36} 및 R^{37} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, Ar^4, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

R^{38} , R^{39} 및 R^{40} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)-알킬이고,

Ar^4 는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 또는 피리다지닐이고, 3개 이하의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되거나,

R^{36} 및 R^{37} 은 인접한 탄소원자상에서 함께 $-O-(CH_2)_t-O-$ 이되, t는 1, 2 또는 3이고,

Y는 (C_2-C_6)알킬렌이고,

R^{44} , R^{45} 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고,

m 및 n은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이되, 단 m과 n의 합은 2, 3 또는 4이고,

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

Y^1 은 공유결합, 카보닐, 설포닐 또는 옥시카보닐이고,

R^{43} 은 (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐, $NR^{47}R^{48}$ 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 1 내지 5개의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이되, 단 Y^1 이 공유결합 또는 옥시카보닐인 경우, R^{43} 은 $NR^{47}R^{48}$ 이 아니고,

R^{47} 및 R^{48} 은 서로 구별되며 각각 독립적으로 수소, Ar^5, (C_1-C_6)알킬 및 $Ar^5-(C_0-C_4)$알킬레닐로부터 선택되거나,

R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합된 질소원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 아제피닐, 아자비사이클로[3.2.2]노나닐, 아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐 또는 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜을 형성하되, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 아제티디닐은 하나의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피롤리디닐, 피페리디닐 및 아제피닐은 2개 이하의 하이드록시, 아미노, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 모폴리닐은 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 및 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴 및 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딜은 3개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고, R^{47} 및 R^{48} 의 정의에서 상기 6,7-디하이드로-5H-디벤조[c,e]아제피닐은 4개 이하의 하이드록시, 아미노, 할로, 하이드록시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시-(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨) 또는 (C_1-C_4)알콕시(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)로 선택적으로 치환되고,

Ar^5 는 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{42} 및 R^{42a} 는 독립적으로 수소, (C_3-C_7)사이클로알킬, $Ar^6-(C_0-C_3)$알킬레닐, $Ar^6-(C_2-C_4)$알케닐, Ar^6-카보닐 또는 (C_1-C_6)알킬(이는 5개 이하의 플루오로로 선택적으로 치환됨)이고,

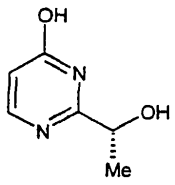
Ar^6 은 독립적으로 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 정의되고, 상기 Ar 및 Ar^1 에 대해 기술된 바와 같이 선택적이고 독립적으로 치환되고,

R^{41} 및 R^{41a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

청구항 65.

하기 화학식 Z의 화합물:

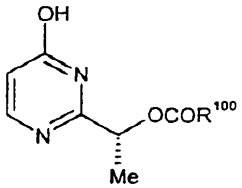
화학식 Z



청구항 66.

하기 화학식 ZZ의 화합물:

화학식 ZZ



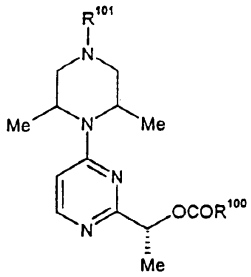
상기 식에서,

R^{100} 은 (C_1 - C_8)알킬, 벤질 또는 페닐이되, 상기 벤질 및 페닐은 3개 이하의 할로 또는 (C_1 - C_4)알킬로 선택적으로 치환된다.

청구항 67.

하기 화학식 III의 화합물:

화학식 III



상기 식에서,

R^{100} 은 (C_1 - C_8)알킬, 벤질 또는 페닐이되, 상기 벤질 및 페닐은 3개 이하의 할로 또는 (C_1 - C_4)알킬로 선택적으로 치환되고,

R^{101} 은 수소 또는 적합한 아민 보호기이다.

청구항 68.

제 67 항에 있어서,

R^{100} 이 (C_1 - C_4)알킬이고 R^{101} 이 벤질 또는 3급-부틸옥시카보닐인 화합물.

청구항 69.

제 68 항에 있어서,

R^{100} 이 n-부틸 또는 에틸이고 R^{101} 이 벤질인 화합물.

청구항 70.

제 68 항에 있어서,

R^{100} 이 n-부틸 또는 에틸이고 R^{101} 이 3급-부틸옥시카보닐인 화합물.

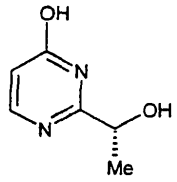
청구항 71.

a) R-(+)-2-하이드록시-프로피온아미드를 0 ℃ 내지 주위 온도에서 10 분 내지 24 시간 동안 반응 불활성 용매중에서 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트와 반응시켜 상응하는 이미데이트를 형성시키는 단계,

b) 상기 상응하는 이미데이트를 0 ℃ 내지 주위 온도에서 2 내지 24 시간 동안 반응 불활성 용매중에서 무수 암모니아와 반응시켜 R-(+)-2-하이드록시-프로피온아미딘 하이드로클로라이드를 형성시키는 단계, 및

c) 상기 R-(+)-2-하이드록시-프로피온아미딘 하이드로클로라이드를 반응 불활성 용매중에서 에틸 3-하이드록시-아크릴레이트 나트륨 염 및 적합한 염기와 반응시켜 하기 화학식 Z의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 Z의 화합물의 제조방법:

화학식 Z



청구항 72.

제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(glycogen phosphorylase inhibitor, GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 73.

제 181 항의 약학 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 74.

제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 당뇨병 합병증을 치료하는 방법.

청구항 75.

제 1 항의 화합물, 그의 선구약제, 또는 상기 화합물 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제(GPI), 상기 GPI의 선구약제, 또는 상기 GPI 또는 상기 선구약제의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 포유동물에서 당뇨병을 치료하는 방법.