



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0128909
(43) 공개일자 2006년12월14일

(21) 출원번호 10-2006-7013876

(22) 출원일자 2006년07월10일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/041068

(87) 국제공개번호 WO 2005/061458

국제출원일자 2004년12월10일

국제공개일자 2005년07월07일

(30) 우선권주장 60/528,486 2003년12월11일 미국(US)

(71) 출원인 메모리 파마슈티칼스 코포레이션
미국 07645 뉴저지주 몬트베일 필립스 파크웨이 100
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 슈마처, 리차드
미국 10950 뉴욕주 몬로에 도로시 드라이브 16
호퍼, 알렌
미국 07452 뉴저지주 글렌 록 던 스트리트 29
던, 로버트
미국 07082 뉴저지주 토와코 오스본 플레이스 3
쿠에스터, 에릭
미국 55901 미네소타주 로체스터 벨리 디알. 엔더블유 4511
테힘, 아쇼크
미국 07450 뉴저지주 리지우드 엔. 월넷 스트리트 246
레나우, 토마스, 이.
미국 94070 캘리포니아주 샌 칼로스 필립 레인 7
카룬, 조안
미국 94043 캘리포니아주 마운틴 뷰 실버우드 애비뉴 1938
탈라마스, 프란시스코
미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 툴레인 드라이브 1658
라바디, 샤라다
미국 94087 캘리포니아주 서니베일 캄색 드라이브 1618

(74) 대리인 장수길
김영

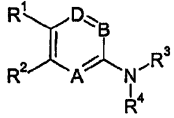
전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) N-치환된 디아릴아민 유사체를 비롯한 포스포디에스테라제4 억제제

(57) 요약

신규한 화합물, 예를 들어, N-치환된 디아릴아민 유사체에 의해 PDE4 억제제를 달성한다. 본 발명의 화합물은 A, B, D, R¹, R², R³ 및 R⁴가 본원에 정의한 바와 같은 하기 화학식 I의 화합물이다.

<화학식 I>

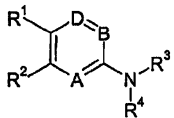


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

<화학식 I>



상기 식 중,

A, B 및 D는 각각 N 또는 CR⁵이고, 여기서 A, B 및 D 중 적어도 하나는 N이고;

R¹은 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, OR⁶, COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고;

R²는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, OR⁷, COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고;

R³은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁₋₄-알콕시 또는 이들의 조합으로 치환됨),

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 카르보시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나), 알킬 부분에서 할로젠, C₁₋₄-알콕시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나)

알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨), 또는

헤테로아릴 부분이 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있고, 하나 이상의 고리 원자가 N, N-O, O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로아릴알킬 기 (상기 헤테로아릴알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로아릴 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

R^4 는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF_3 , 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 피롤릴, 테트라졸-5-일, 2-(헤테로사이클)테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시, R^8-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시, R^8-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF_3 , 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF_3 , 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고, 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨)이고;

R^5 는 H, 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시이고;

R^6 은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨)이고;

R^7 은 H,

1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 임의로 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각의 경우에서 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 대체됨),

3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

4 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및(또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 시아노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨)

5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, OCF₃, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨)이고;

R⁸은 H,

1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

각각 알킬 부분이 독립적으로 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노 또는 디알킬아미노,

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

4 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및(또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 알킬, 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

L은 단일 결합이거나 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼이고, 여기서 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹-, -SO₂NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -CO-, -CO₂-, -NR⁹CO-, -CONR⁹-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, -NHCSNH-, -CONHSO₂- 또는 -SO₂NHCO-로 임의 대체되고;

R⁹는 H,

1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨), 또는

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

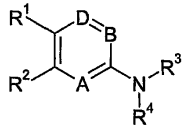
R¹⁰은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨)이며,

여기서 상기 화합물은 5-클로로-N-(3-클로로페닐)-4,6-디플루오로-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민이 아니다.

청구항 2.

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

<화학식 II>



상기 식 중,

A, B 및 D는 각각 CR⁵이고;

R¹은 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, OR⁶, COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고;

R²는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, OR⁷, COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고;

R³은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 시아노, C₁₋₄-알콕시 또는 이들의 조합으로 치환됨),

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 카르보시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, C₁₋₄-알콕시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨), 또는

헤테로아릴 부분이 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있고, 하나 이상의 고리 원자가 N, N-O, O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로아릴알킬 기 (상기 헤테로아릴알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로아릴 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

R⁴는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노,

히드록시알킬, 히드록삼산, 피롤릴, 테트라졸-5-일, 2-(헤테로사이클)테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시, R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시, R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨)이고;

R⁵는 H, 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화 알콕시이고;

R⁶은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨)이고;

R⁷은 H,

1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 임의로는 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각의 경우에서 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 대체됨),

3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

4 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및(또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 시아노,

메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고, 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨),

5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, OCF_3 , 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고, 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨)이고;

R^8 은 H,

1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

각각 알킬 부분이 독립적으로 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노 또는 디알킬아미노,

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

4 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및(또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 알킬, 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

L은 단일 결합 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼이고, 여기서 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹-, -SO₂NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -CO-, -CO₂-, -NR⁹CO-, -CONR⁹-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, -NHCSNH-, -CONHSO₂- 또는 -SO₂NHCO-로 임의 대체되고;

R⁹는 H,

1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨), 또는

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술폰닐 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

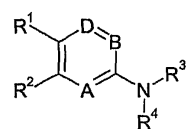
R¹⁰은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨)이고;

여기서, R¹은 OR⁶이고(거나) R²는 OR⁷이고; R¹이 OR⁶이고, R²가 OR⁷인 경우, 하나 이상의 R⁵는 H가 아니거나, R⁴는 치환 또는 비치환된 포화 헤테로시클릭 기이다.

청구항 3.

하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

<화학식 III>



상기 식 중,

A, B 및 D는 각각 N 또는 CR⁵이고;

R¹은 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 또는 OR⁶이고;

R²는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬 또는 OR⁷이고;

R³은 아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬(여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨), 또는

헤테로아릴 부분이 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있고, 하나 이상의 고리 원자가 N, N-O, O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로아릴알킬 기(이는 헤테로아릴알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로아릴 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

R⁴는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 피롤릴, 테트라졸-5-일, 2-(헤테로사이클)테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시, R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시, R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 포화 헤테로시클릭 기(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기(상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨)이고;

R⁵는 H, 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시이고;

R⁶은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨)이고;

R⁷은 H,

1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 임의로는 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각의 경우에서 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 대체됨),

3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

4 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및(또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 시아노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨),

5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보시클릭 기, (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, OCF₃, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨)이고;

R⁸은 H,

1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

각각 알킬 부분이 독립적으로 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노 또는 디알킬아미노,

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 바람직하게는 카르보시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

4 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및(또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 알킬, 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

L은 단일 결합 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼이고, 여기서 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^9-$, $-SO_2NR^9-$, $-NR^9SO_2-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-NR^9CO-$, $-CONR^9-$, $-NHCONH-$, $-OCONH-$, $-NHCOO-$, $-SCONH-$, $-SCSNH-$, $-NHCSNH-$, $-CONHSO_2-$ 또는 $-SO_2NHCO-$ 로 임의 대체되고;

R^9 는 H,

1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨), 또는

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아틸 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술폰닐 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)이고;

여기서 R^1 은 OR^6 이고(거나) R^2 는 OR^7 이고;

A, B 및 D가 각각 CR^5 인 경우,

R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬이고,

하나 이상의 R^5 는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시이거나,

R^4 는 포화된 헤테로시클릭 기이다.

청구항 4.

제1항에 있어서, R^1 이 OR^6 이고(거나) R^2 가 OR^7 인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, A, B 및 D 중 하나가 N이고, 나머지가 CR^5 인 화합물.

청구항 6.

제2항에 있어서, R^1 이 OR^6 이고, R^4 가 치환 또는 비치환된 포화 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 7.

제2항에 있어서, R^2 가 OR^7 이고, R^4 가 치환 또는 비치환된 포화 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 8.

제2항에 있어서, R^1 이 OR^6 이고, R^2 가 OR^7 이고, R^4 가 치환 또는 비치환된 포화 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 9.

제2항에 있어서, R^1 이 OR^6 이고, 하나 이상의 R^5 가 H가 아닌 것인 화합물.

청구항 10.

제2항에 있어서, R²가 OR⁷이고, 하나 이상의 R⁵가 H가 아닌 것인 화합물.

청구항 11.

제2항에 있어서, R¹이 OR⁶이고, R²가 OR⁷이고, 하나 이상의 R⁵가 H가 아닌 것인 화합물.

청구항 12.

제2항에 있어서, R¹ 및 R² 중 하나 이상이 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬인 화합물.

청구항 13.

제2항에 있어서, 하나 이상의 R⁵가 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시인 화합물인 화합물

청구항 14.

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹ 및(또는) R²가 COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰인 화합물.

청구항 15.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 할로젠 또는 OR⁶이고, R⁶이 알킬 또는 할로젠화 알킬인 화합물.

청구항 16.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 할로젠 또는 OR⁷이고, R⁷이 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릭 기 또는 할로젠화 알킬인 화합물.

청구항 17.

제1항 또는 제2항에 있어서, R³이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬인 화합물.

청구항 18.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 벤질 또는 피리딜메틸인 화합물.

청구항 19.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 20.

제19항에 있어서, R⁴가 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 21.

제20항에 있어서, R⁴가 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 시클로헥실, 피페리디닐 또는 페닐인 화합물.

청구항 22.

제20항에 있어서, R⁴가 카르복시, 시아노, 테트라졸 및(또는) L-R⁸로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 23.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 R⁸-L-로 1회 이상 치환되며, 여기서 L은 단일 결합 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼이고, 여기서 하나 이상의 -CH₂-는 -SO₂NR⁹, -NR⁹-, -NR⁹CO-, -CONR⁹-, -CO₂-, -CONHSO₂-, -SO₂NHCO-, -SO₂- 또는 -NR⁹SO₂-로 대체되는 것인 화합물.

청구항 24.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸이 각각의 경우에서 치환되지 않거나 치환되는 메틸, 에틸, 프로필 또는 페닐인 화합물.

청구항 25.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 또는 아릴인 화합물.

청구항 26.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 H, F 또는 메틸인 화합물.

청구항 27.

제1항 또는 제3항에 있어서, A가 N 또는 CR⁵이고, B 및 D가 각각 독립적으로 CR⁵이고, R¹이 OR⁶이고, R²가 할로젠 또는 OR⁷이고, R³이 피리딜메틸, 플루오로벤질 또는 2,6-디플루오로벤질이고, R⁴가 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않

는 아릴, 시클로알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기이고, R^5 가 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬이고, R^6 이 치환 또는 비치환 알킬이고, R^7 이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 28.

제1항 또는 제3항에 있어서, A가 N 또는 CR^5 이고, B 및 D가 각각 독립적으로 CR^5 이고, R^1 이 OR^6 이고, R^2 가 할로젠 또는 OR^7 이고, R^3 이 피리딜메틸, 플루오로벤질 또는 2,6-디플루오로벤질이고, R^4 가 비치환 또는 치환 페닐이고, R^5 가 H, 할로젠 또는 치환 또는 비치환 알킬이고, R^6 이 치환 또는 비치환 알킬이고, R^7 이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 29.

제28항에 있어서, R^3 이 피리딜메틸, 플루오로벤질 또는 2,6-디플루오로벤질인 화합물.

청구항 30.

제1항 또는 제3항에 있어서, A가 N이고, B 및 D가 각각 독립적으로 CH이고, R^1 이 OR^6 이고, R^2 가 할로젠 또는 OR^7 이고, R^3 이 피리딜메틸, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고, R^4 가 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 피페리디닐이고, R^6 이 비치환 알킬 또는 CHF_2 이고, R^7 이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 테트라히드로푸라닐인 화합물.

청구항 31.

제30항에 있어서, R^3 이 피리딜메틸인 화합물.

청구항 32.

제1항 또는 제3항에 있어서, A가 N이고, B 및 D가 각각 독립적으로 CH이고, R^1 이 OR^6 이고, R^2 가 할로젠 또는 OR^7 이고, R^3 이 3-피리딜메틸, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고, R^4 가 시클로헥실, 치환 또는 비치환 페닐, 또는 치환 또는 비치환 피페리디닐이고, R^6 이 비치환 알킬 또는 CHF_2 이고, R^7 이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 테트라히드로푸라닐인 화합물.

청구항 33.

제32항에 있어서, R^3 이 3-피리딜메틸인 화합물.

청구항 34.

제1항 또는 제3항에 있어서, A가 N이고, B 및 D가 각각 독립적으로 CR⁵이고, R¹이 OR⁶이고, R²가 OR⁷이고, R³이 헤테로아릴알킬이고, R⁴가 비치환 또는 치환 헤테로시클릭 기이고, R⁵가 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬이고, R⁶이 알킬이고, R⁷이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 알킬, 시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬인 화합물.

청구항 35.

제2항 또는 제3항에 있어서, A, B 및 D가 각각 독립적으로 CH이고, R¹이 OR⁶이고, R²가 F 또는 Cl이고, R³이 피리딜메틸, 플루오로벤질, 2,6-디플루오로벤질, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고, R⁴가 치환 또는 비치환 아릴이고, R⁶이 치환 또는 비치환 알킬인 화합물.

청구항 36.

제35항에 있어서, R³이 피리딜메틸, 플루오로벤질 또는 2,6-디플루오로벤질인 화합물.

청구항 37.

제2항 또는 제3항에 있어서, A, B 및 D가 각각 독립적으로 CH이고, R¹이 OR⁶이고, R²가 F 또는 Cl이고, R³이 3-피리딜메틸, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고, R⁴가 치환 또는 비치환 페닐이고, R⁶이 CH₃인 화합물.

청구항 38.

제37항에 있어서, R³이 3-피리딜메틸인 화합물.

청구항 39.

제2항 또는 제3항에 있어서, A, B 및 D가 각각 독립적으로 CR⁵이고, R¹이 할로젠이고, R²가 OR⁷이고, R³이 헤테로아릴알킬이고, R⁴가 비치환 또는 치환 페닐이고, R⁵가 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬이고, R⁷이 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 40.

제2항 또는 제3항에 있어서, A, B 및 D가 각각 독립적으로 CR⁵이고, R¹이 OR⁶이고, R²가 할로젠이고, R³이 헤테로아릴알킬이고, R⁴가 비치환 또는 치환 페닐이고, R⁵가 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬이고, R⁶이 치환 또는 비치환 알킬인 화합물.

청구항 41.

제2항에 있어서, A, B 및 D가 각각 독립적으로 CR⁵이고, R¹이 COR⁶ 또는 CONR⁶이고, R²가 OR⁷이고, R³이 헤테로아릴알킬이고, R⁴가 비치환 또는 치환 페닐이고, R⁵가 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬이고, R⁷이 치환 또는 비치환 알킬인 화합물.

청구항 42.

제2항에 있어서, A, B 및 D가 각각 독립적으로 CR⁵이고, R¹이 OR⁶이고, R²가 CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고, R³이 헤테로 아릴알킬이고, R⁴가 비치환 또는 치환 페닐이고, R⁵가 H, 할로겐, 또는 치환 또는 비치환 알킬이고, R⁶이 H 또는 알킬이고, R⁷이 치환 또는 비치환 알킬이고, R¹⁰이 H 또는 알킬인 화합물.

청구항 43.

4-[N-[4-메톡시-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)페닐]피리딘-3-일메틸아미노]피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조산,

3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-이소프로폭시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-이소프로폭시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-플루오로-{N-4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조일}벤젠술폰아미드,

3-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-3-일)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,

N-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,

N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-3-일-피리딘-3-일메틸아민,

N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-4-일메틸-피리딘-3-일메틸아민,

- 4-(N-{[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-메틸)-N-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,
- N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-4-일)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,
- 1-(4-{N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-N-피페리딘-1-일)에탄올,
- N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸아민,
- 4-{N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-3-일메틸아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,
- 3-{N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-벤조산,
- N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸-N-[4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]아민,
- N-시클로헥실-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,
- N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민,
- N-(3-클로로페닐)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,
- 3-{N-[5-메톡시-6-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아미노}벤조산,
- 3-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 3-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 4-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 4-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 3-[N-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민,
- 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민,
- 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,
- 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)-(3-플루오로벤질)아미노]벤조산,

3-[(2,6-디플루오로벤질)-(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)아미노]벤조산

및 이들의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되며, 여기서 광학 활성인 화합물은 이들의 개별 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 44.

(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민 염산염,

(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-4-일메틸-아민,

(6-시클로프로필메톡시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민,

{4-[(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸-아미노]-피페리딘-1-일}-(4-플루오로-페닐)-메탄온,

(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-피리딘-3-일메틸-아민,

3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

4-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

4-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

4-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-플루오로-벤질)-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-아미노]-벤조산,

3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-아세틸-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

1-(4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-페닐)-에탄온,

3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르,

4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드,

5-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드,

4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-메톡시-4-메틸카르바모일-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

- 4-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,
 3-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,
 3-[(3-이소부티로일아미노-4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,
 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-3-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민,
 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-3-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,
 6-이소프로폭시-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민,
 6-이소프로폭시-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,
 6-(시클로프로필메톡시)-5-(디플루오로메톡시)-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민,
 6-(시클로프로필메톡시)-5-(디플루오로메톡시)-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 트리플루오로아세테이트,
 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-페닐-N-피페리딘-4-일피리딘-2-아민,
 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리미딘-5-일메틸)피리딘-2-아민
- 및 이들의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택되며, 여기서 광학 활성인 화합물은 이들의 개별 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물의 형태일 수 있는 화합물.

청구항 45.

제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 46.

제45항에 있어서, 상기 화합물을 0.1 내지 50 mg 함유하는 조성물.

청구항 47.

제45항에 있어서, 칼슘 채널 차단제, 콜린성 약물, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨 NMDA-R 조절제, mGluR 조절제 및 콜린에스테라제 억제제 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 추가의 약제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 48.

제45항에 있어서, 칼슘 채널 차단제, 콜린성 약물, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨 NMDA-R 조절제, mGluR 조절제 및 콜린에스테라제 억제제 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 추가의 약제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 49.

제46항에 있어서, 상기 추가의 약제가 도네페질인 조성물.

청구항 50.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 인지 향상이 요구되는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 인지 향상 방법.

청구항 51.

제50항에 있어서, 상기 화합물을 하루에 체중 당 0.01 내지 100 mg/kg의 양으로 투여하는 방법.

청구항 52.

제50항에 있어서, 상기 환자가 인간인 방법.

청구항 53.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 인지 장애 또는 감퇴를 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 인지 장애 또는 감퇴의 치료 방법.

청구항 54.

제53항에 있어서, 상기 환자가 인간인 방법.

청구항 55.

제54항에 있어서, 상기 환자가 기억 장애를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 56.

제53항에 있어서, 상기 화합물을 하루에 0.01 내지 100 mg/체중 kg의 양으로 투여하는 방법.

청구항 57.

제54항에 있어서, 상기 환자가 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 우울증, 노화, 두부 외상, 뇌졸중, CNS 저산소증, 대뇌 노쇠, 다발경색성 치매, HIV 및 심혈관 질환으로 인한 기억 장애를 앓는 것인 방법.

청구항 58.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 cAMP 수준의 감소와 관련된 질환을 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 cAMP 수준의 감소와 관련된 질환의 치료 방법.

청구항 59.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 PDE4 효소 활성 억제제가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 PDE4 효소 활성 억제 방법.

청구항 60.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 신경변성 질환으로 인한 기억 장애를 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 61.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 급성 신경변성 장애로 인한 기억 장애를 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 62.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 알레르기성 또는 염증성 질환을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 63.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 정신분열증, 양극성 우울증 또는 조울증, 주요 우울증, 약물 중독 및(또는) 모르핀 의존을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 64.

제63항에 있어서, 상기 환자가 정신분열증을 앓는 것인 방법.

청구항 65.

제63항에 있어서, 상기 환자가 양극성 장애를 앓는 것인 방법.

청구항 66.

제63항에 있어서, 상기 환자가 조울증을 앓는 것인 방법.

청구항 67.

제63항에 있어서, 상기 환자가 주요 우울증을 앓는 것인 방법.

청구항 68.

제63항에 있어서, 상기 환자가 약물 중독을 앓는 것인 방법.

청구항 69.

제63항에 있어서, 상기 환자가 모르핀 의존을 앓는 것인 방법.

청구항 70.

유효량의 제1항, 제2항, 제3항, 제43항 및 제44항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 우울증 형태의 PDE4의 증가된 수준을 특징으로 하는 정신병을 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법.

청구항 71.

제70항에 있어서, 상기 환자가 조울증을 앓는 것인 방법.

청구항 72.

제70항에 있어서, 상기 환자가 주요 우울증을 앓는 것인 방법.

청구항 73.

제70항에 있어서, 상기 환자가 정신과 질환과 관련된 우울증을 앓는 것인 방법.

청구항 74.

제70항에 있어서, 상기 환자가 신경계 장애와 관련된 우울증을 앓는 것인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로는 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 효소 억제제의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 신규 화합물, 예를 들어 N-치환된 디아릴아민 유사체에 의한 선택적인 PDE4 억제, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

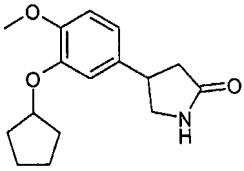
시클릭 뉴클레오티드 특이적 포스포디에스테라제 (PDE)는, 다양한 시클릭 뉴클레오티드 모노포스페이트 (cAMP 및 cGMP를 포함)의 가수분해를 촉매하는 효소의 군을 나타낸다. 이러한 시클릭 뉴클레오티드는 세포내에서 2차 메신저로서 작용하고, 메신저로서 다양한 호르몬 및 신경전달물질에 결합된 세포 표면 수용체로부터 자극을 전달한다. PDE는 세포내에서 시클릭 뉴클레오티드의 수준을 조절하고, 이러한 시클릭 모노뉴클레오티드를 분해하여 이의 메신저 역할을 종결시킴으로써 시클릭 뉴클레오티드 항상성을 유지시키는 작용을 한다.

PDE 효소는 cAMP 또는 cGMP의 가수분해에 대한 특이성, 칼슘, 칼모듈린 또는 cGMP에 의한 조절에 대한 민감성, 및 다양한 화합물에 의한 선택적 억제에 따라, 11개의 군으로 분류할 수 있다. 예를 들어, PDE1은 Ca²⁺/칼모듈린에 의해 자극

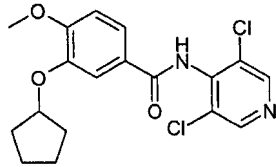
된다. PDE2는 cGMP-의존성이고, 심장 및 부신에서 발견된다. PDE3은 cGMP-의존성이고, 이 효소를 억제하면 양성 수축성 활성이 야기된다. PDE4는 cAMP 특이적이고, 이를 억제하면 기도 이완, 항염증성 및 항우울 활성이 야기된다. PDE5는 혈관 평활근의 cGMP 함량 조절에 중요한 것으로 생각되므로, PDE5 억제제는 심혈관 활성을 가질 수 있다. PDE는 별개의 생화학적 특성들을 가지므로, 여러가지 다양한 형태의 조절을 받을 것이다.

PDE4는 cAMP에 대한 낮은 미카엘리스 상수 및 특정 약물에 대한 민감성을 비롯한 다양한 역학적 특성에 의해 구별된다. PDE4 효소군은 4가지의 유전자로 구성되며, 이들은 PDE4A, PDE4B, PDE4C 및 PDE4D로 명명되는 PDE4 효소의 4가지 이소형을 생산한다 (문헌 [Wang et al., Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320-324 (1997)] 참조). 또한, 각 PDE4 이소형의 다양한 스플라이스 변이체가 확인되었다.

PDE4 동위효소는 세포의 세포질에 국한되어 있고, 임의의 공지된 막구조와는 결합되어 있지 않다. PDE4 동위효소는 특히, 아데노신 5'-모노포스페이트 (AMP)로의 가수분해를 촉매하여 cAMP를 불활성화시킨다. cAMP 활성의 조절은, 염증 및 기억을 비롯한 다수의 생물학적 과정에서 중요하다. PDE4 동위효소의 억제제, 예를 들어 롤리프람, 피클라밀라스트, CDP-840 및 아리플로는 강력한 항염증제이고, 따라서 천식 또는 관절염과 같이 염증이 문제되는 질환의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 롤리프람은 학습 패러다임에서 래트와 마우스의 인지 수행능을 향상시킨다.



롤리프람



피클라밀라스트

롤리프람과 같은 화합물 이외에, 크산틴 유도체, 예를 들어 펜톡시필린, 덴부필린 및 테오필린은 PDE4를 억제하며, 이들의 인지 향상 효과에 대해 최근 상당한 주목을 받고 있다. cAMP 및 cGMP는 다수의 다른 호르몬 및 신경전달물질에 대한 세포 반응을 매개하는 2차 메신저이다. 따라서, 치료적으로 중요한 효과는 신경계 및 신체 다른 곳에 위치한 것과 같은 주요 세포에서의 PDE 억제, 및 그 결과 세포내 cAMP 또는 cGMP의 증가로 인한 것일 수 있다.

과거 항우울제로서 개발된 롤리프람은 PDE4 효소를 선택적으로 억제하여 PDE 효소 아형의 분류에 있어서 표준 약제가 되었다. PDE4 분야에서의 초기 연구는 우울증 및 염증에 초점을 맞추었고, 그 이후에 치매와 같은 적응증을 포함하도록 확대되었다 (전반적인 검토를 위해, 문헌 [The PDE IV Family Of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes, John A. Lowe, III, et al., Drugs of the Future 1992, 17(9): 799-807] 참조). 롤리프람 및 다른 1세대 PDE4 억제제의 추가의 임상적 개발은 이 화합물의 부작용 프로파일 때문에 중단되었다. 설치류에 있어서의 1차적 부작용은 고환의 과립 감소, 혈관 평활근의 약화, 정신작용 효과, 위산 분비 증가 및 위 미란인 한편, 영장류의 1차적 부작용은 구토이다.

발명의 상세한 설명

<발명의 개요>

본 발명은 PDE4 효소를 억제하며, 특히 부작용 프로파일이 개선된, 예를 들어 비교적 비-구토유발성 (예를 들어, 상기 논의한 선행 기술의 화합물에 비해) 신규 화합물, 예를 들어 N-치환된 디아릴아민 화합물에 관한 것이다. 바람직하게는, 본 화합물은 선택적으로 PDE4 효소를 억제한다. 이와 동시에 본 발명의 화합물은 세포내, 특히 신경계의 세포내로의 진입이 용이하다.

또한, 본 발명은 상기 활성 및 선택성을 갖는 화합물의 합성 방법 뿐만 아니라, 상승된 세포내 PDE4 수준 또는 감소된 cAMP 수준과 관련된 질환 상태, 예를 들어 신경계 증후군, 특히 기억 장애, 가장 특히 장기간 기억 장애와 관련된 질환 상태에 대해, 상기 기억 장애가 부분적으로 PDE4 효소에 의한 세포내 cAMP 수준의 이화로 인한 것이거나, 또는 상기 장애 증상이 PDE4 효소 활성을 효과적으로 억제함으로써 향상될 수 있는 것일 때, PDE 억제, 특히 PDE4 억제가 필요한 환자, 예를 들어 인간을 비롯한 포유동물의 치료 방법 (및 이를 위한 상응하는 제약 조성물)을 제공한다.

바람직한 측면에서, 본 발명의 화합물은 구토를 유발하지 않는 투여량에서 PDE4 효소를 억제함으로써 상기 질환을 개선시킨다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염을 포함한다:



상기 식 중,

A, B 및 D는 각각 N 또는 CR⁵이고, 여기서 A, B 및 D 중 적어도 하나는 N이고;

R¹은 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CH₂F, CHF₂, CF₃), OR⁶, COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고;

R²는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CH₂F, CHF₂, CF₃), OR⁷, COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고;

R³은 카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 카르보시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나), 알킬 부분에서 할로젠, C₁₋₄-알콕시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로헥세닐메틸 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등), 또는

헤테로아릴 부분이 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있고, 하나 이상의 고리 원자가 N, N-O (즉, N-옥시드), O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로아릴알킬 기 (상기 헤테로아릴알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로아릴 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜메틸, 피리딜프로필, 메틸피리딜메틸, 클로로피리딜메틸, 디클로로피리딜메틸, 티에닐메틸, 티아졸릴메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸, 피페리디닐메틸, 푸라닐메틸, 이미다졸릴메틸, 메틸이미다졸릴메틸, 피롤릴메틸 등)이고;

R⁴는 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 피롤릴, 테트라졸-5-일, 2-(헤테로사이클)테트라졸-5-일 (예를

들어, 2-(2-테트라히드로피라닐)테트라졸-5-일), 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시 (예를 들어, tert-부틸디메틸실릴옥시), R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐, 나프틸, 및 비페닐, 예컨대 페닐, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등),

하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자 (예를 들어, N, S 또는 O)인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시 (예를 들어, tert-부틸디메틸실릴옥시), R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실 (예를 들어, 임의 치환되는 아세틸 또는 임의 치환되는 벤조일), 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피페리디닐, 피롤리디닐, 아미다졸리디닐, 피롤리닐 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 피리딜에틸, 피리딜프로필, 메틸피페라지닐에틸, 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 아미다졸리디닐메틸, 피롤리닐메틸 등)이고;

R⁵는 H, 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시이고;

R⁶은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, CH₃, CHF₂, CF₃ 등)이고;

R⁷은 H,

1 내지 12개, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 임의로 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각의 경우에서 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 대체됨) (예를 들어, CH₃, CHF₂, CF₃, 메톡시에틸 등),

3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및 (또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸페닐, 메톡시페닐, 클로로페닐 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 시아노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸, 메톡시페닐에틸, 메톡시페닐프로필, 클로로페닐에틸, 클로로페닐프로필, 페닐에테닐, 페녹시에틸, 페녹시부틸, 클로로페녹시에틸, 클로로페닐아미노에틸 등),

5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 인다닐, 테트라히드로나프테닐 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 3-티에닐, 3-테트라히드로푸라닐, 3-피롤릴 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, OCF₃, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 피리딜에틸, 피리딜프로필, 메틸피페라지닐에틸 등)이고;

R⁸은 H,

1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 등),

각각 알킬 부분이 독립적으로 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노 또는 디알킬아미노 (예를 들어, 디메틸아미노 등),

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로헥세닐메틸 등),

3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및 (또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 알킬, 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술폰닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 비페닐), 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐 및 나프틸, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술폰닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜메틸, 피리딜프로필, 메틸피리딜메틸 등)이고;

L은 단일 결합이거나 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼 (여기서 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹-, -SO₂NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -CO-, -CO₂-, -NR⁹CO-, -CONR⁹-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, -NHCSNH-, -CONHSO₂- 또는 -SO₂NHCO-로 임의 대체됨) (예를 들어, -O-, -CH₂-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -CH₂CH₂CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-O-, -SO₂-NH-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂CH₂CH₂-SO₂-NH-, -SO₂-, -CONHSO₂-, -SO₂NHCO- 등)이고;

R⁹는 H,

1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여

기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨)(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등), 또는

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술폰, 알킬술폰 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐 및 나프틸, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등)이고;

R^{10} 은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, CH_3 , CHF_2 , CF_3 등)이며;

여기서 상기 화합물은 5-클로로-N-(3-클로로페닐)-4,6-디플루오로-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민이 아니다.

화학식 I의 추가 실시양태에 따라, R^1 은 OR^6 이고(거나) R^2 는 OR^7 이다.

화학식 I의 추가 실시양태에 따라, A, B, 및 D 중 하나는 N (예를 들어, A가 N임)이고, 나머지는 CR^5 (예를 들어, CH)이다.

본 발명의 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염을 추가로 포함한다.



상기 식 중,

A, B 및 D는 각각 CR^5 이고;

R^1 은 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CH_2F , CHF_2 , CF_3), OR^6 , COR^6 , $CONR^6$ 또는 NR^6COR^{10} 이고;

R^2 는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CH_2F , CHF_2 , CF_3), OR^7 , COR^6 , $CONR^6$ 또는 NR^6COR^{10} 이고;

R^3 은 카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 카르보시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, C_{1-4} -알콕시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 시클로헥세닐메틸 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여

기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨)(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등), 또는

헤테로아릴 부분이 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있고, 하나 이상의 고리 원자가 N, N-O (즉, N-옥시드), O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로아릴알킬 기(상기 헤테로아릴알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로아릴 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬(예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 피리딜메틸, 피리딜프로필, 메틸피리딜메틸, 클로로피리딜메틸, 디클로로피리딜메틸, 티에닐메틸, 티아졸릴메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸, 피페리디닐메틸, 푸라닐메틸, 이미다졸릴메틸, 메틸이미다졸릴메틸, 피롤릴메틸 등)이고;

R^4 는 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 시클로펜틸),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF_3 , 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬(예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 피롤릴, 테트라졸-5-일, 2-(헤테로사이클)테트라졸-5-일(예를 들어, 2-(2-테트라히드로피라닐)테트라졸-5-일), 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐(예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시(예를 들어, tert-부틸디메틸실릴옥시), R^8-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐, 나프틸, 및 비페닐, 예컨대 페닐, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등),

하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자(예를 들어, N, S 또는 O)인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬(예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐(예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시(예를 들어, tert-부틸디메틸실릴옥시), R^8-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 피리딜, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 기(이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF_3 , 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬(예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐(예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실(예를 들어, 임의 치환되는 아세틸 또는 임의 치환되는 벤조일), 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 피페리디닐, 피롤리디닐, 아미다졸리디닐, 피롤리닐 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기(상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF_3 , 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬(예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐(예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는

이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고, 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨 (예를 들어, 피리딜에틸, 피리딜프로필, 메틸피페라지닐에틸, 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 아미다졸리디닐메틸, 피롤리닐메틸 등)이고;

R^5 는 H, 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로겐화 알콕시이고;

R^6 은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, CH_3 , CHF_2 , CF_3 등)이고;

R^7 은 H,

1 내지 12개, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나 할로젠, 히드록시, 시아노, C_{1-4} -알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 임의로는 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각의 경우에서 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 대체됨) (예를 들어, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , 메톡시에틸 등),

3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및 (또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, CF_3 , OCF_3 , 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸페닐, 메톡시페닐, 클로로페닐 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, CF_3 , OCF_3 , 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 시아노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고, 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨) (예를 들어, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸, 메톡시페닐에틸, 메톡시페닐프로필, 클로로페닐에틸, 클로로페닐프로필, 페닐에테닐, 페녹시에틸, 페녹시부틸, 클로로페녹시에틸, 클로로페닐아미노에틸 등),

5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 인다닐, 테트라히드로나프테닐 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 3-티에닐, 3-테트라히드로푸라닐, 3-피롤릴 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, OCF_3 , 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들

의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고, 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨(예를 들어, 피리딜에틸, 피리딜프로필, 메틸피페라지닐에틸 등)이고;

R^8 은 H,

1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 등),

각각 알킬 부분이 독립적으로 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노 또는 디알킬아미노 (예를 들어, 디메틸아미노 등),

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로헥세닐메틸 등),

3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및 (또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 알킬, 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 비페닐), 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐 및 나프틸, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨) (예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 옥

소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜메틸, 피리딜프로필, 메틸피리딜메틸 등)이고;

L은 단일 결합 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼 (여기서 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^9-$, $-SO_2NR^9-$, $-NR^9SO_2-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-NR^9CO-$, $-CONR^9-$, $-NHCONH-$, $-OCONH-$, $-NHCOO-$, $-SCONH-$, $-SCSNH-$, $-NHCSNH-$, $-CONHSO_2-$ 또는 $-SO_2NHCO-$ 로 임의 대체됨) (예를 들어, $-O-$, $-CH_2-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-CH_2CH_2CH_2-NH-CO-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-SO_2-NH-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-CH_2-NH-CO-$, $-CO-NH-CH_2-$, $-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-SO_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-SO_2-NH-$, $-SO_2-$, $-CONHSO_2-$, $-SO_2NHCO-$ 등)이고;

R^9 는 H,

1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF_3O , 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨) (예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등), 또는

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐 및 나프틸, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등)이고;

R^{10} 은 H,

1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, CH_3 , CHF_2 , CF_3 등)이고;

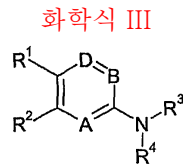
여기서, R^1 은 OR^6 이고(거나) R^2 는 OR^7 이고; R^1 이 OR^6 이고, R^2 가 OR^7 인 경우, 하나 이상의 R^5 는 H가 아니거나 (예를 들어, R^5 는 할로젠임), R^4 는 치환 또는 비치환된 포화 헤테로시클릭 기 (예를 들어, R^4 는 피페리디닐임)이다.

화학식 II의 추가의 실시양태에 따라, R^1 은 OR^6 이고, R^2 는 OR^7 이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 포화 헤테로시클릭 기, 예를 들어, R^4 는 피페리디닐이다.

화학식 II의 추가의 실시양태에 따라, R^1 은 OR^6 이고, R^2 는 OR^7 이고, 하나 이상의 R^5 는 H가 아니다 (예를 들어, R^5 는 할로젠임).

화학식 II의 추가 실시양태에서, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬이고, 화학식 II의 추가 실시양태에서, 하나 이상의 R⁵는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시이다. 예를 들어, R¹, R², 및 R⁵ 중 적어도 하나는 CH₃, F, 또는 Cl이고, 특히 하나 이상의 R² 또는 하나의 R⁵는 CH₃, F, 또는 Cl이다.

본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염을 추가로 포함한다.



상기 식 중,

A, B 및 D는 각각 N 또는 CR⁵이고;

R¹은 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CH₂F, CHF₂, CF₃), 또는 OR⁶이고;

R²는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CH₂F, CHF₂, CF₃), 또는 OR⁷이고;

R³은 아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (예를 들어, 벤질) (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고 (거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등), 또는

헤테로아릴 부분이 부분적으로 또는 전체적으로 포화될 수 있고, 하나 이상의 고리 원자가 N, N-O (즉, N-옥시드), O 또는 S인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로아릴알킬기 (예를 들어, 피리딜메틸) (이는 헤테로아릴알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로아릴 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고 (거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜메틸, 피리딜프로필, 메틸피리딜메틸, 클로로피리딜메틸, 디클로로피리딜메틸, 티에닐메틸, 티아졸릴메틸, 퀴놀리닐메틸, 이소퀴놀리닐메틸, 피페리디닐메틸, 푸라닐메틸, 이미다졸릴메틸, 메틸이미다졸릴메틸, 피롤릴메틸 등)이고;

R⁴는 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노,

히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 피롤릴, 테트라졸-5-일, 2-(헤테로사이클)테트라졸-5-일 (예를 들어, 2-(2-테트라히드로피라닐)테트라졸-5-일), 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시 (예를 들어, tert-부틸디메틸실릴옥시), R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐, 나프틸, 및 비페닐, 예컨대 페닐, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등),

하나 이상의 고리 원자가 헤테로원자 (예를 들어, N, S 또는 O)인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페녹시, 트리알킬실릴옥시 (예를 들어, tert-부틸디메틸실릴옥시), R⁸-L- 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피페리디닐, 피롤리디닐, 아미다졸리디닐, 피롤리닐 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 옥소, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, OCF₃, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 피리딜에틸, 피리딜프로필, 메틸피페라지닐에틸, 피페리디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 아미다졸리디닐메틸, 피롤리닐메틸 등)이고;

R⁵는 H, 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시이고;

R⁶은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, CH₃, CHF₂, CF₃ 등)이고;

R⁷은 H,

1 내지 12개, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 시아노, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 임의로는 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각의 경우에서 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 대체됨) (예를 들어, CH₃, CHF₂, CF₃, 메톡시에틸 등),

3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및 (또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸페닐, 메톡시페닐, 클로로페닐 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, CF₃, OCF₃, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 시아노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐부틸, 메톡시페닐에틸, 메톡시페닐프로필, 클로로페닐에틸, 클로로페닐프로필, 페닐에테닐, 페녹시에틸, 페녹시부틸, 클로로페녹시에틸, 클로로페닐아미노에틸 등),

5 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보시클릭 기, (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 인다닐, 테트라히드로나프테닐 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 3-티에닐, 3-테트라히드로푸라닐, 3-피롤릴 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, OCF₃, 히드록시, 아릴, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 히드록시, 시아노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고, 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 피리딜에틸, 피리딜프로필, 메틸피페라지닐에틸 등)이고;

R⁸은 H,

1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 등),

각각 알킬 부분이 독립적으로 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬아미노 또는 디알킬아미노 (예를 들어, 디메틸아미노 등),

카르보시클릭 부분이 5 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 부분 불포화 카르보사이클-알킬 기 (이는 치환되지 않거나, 바람직하게는 카르보시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 니트로, 시아노, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로헥세닐메틸 등),

3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 히드록시, 옥소, 시아노, 알콕시, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸),

4 내지 16개, 바람직하게는 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬알킬 (이는 치환되지 않거나, 시클로알킬 부분 및 (또는) 알킬 부분에서 할로젠, 옥소, 시아노, 히드록시, 알킬, 알콕시 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 시클로펜틸메틸, 시클로프로필메틸 등),

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술폰닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 비페닐), 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐 및 나프틸, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 -CH₂CH₂- 기는 각각 -CH=CH- 또는 -C≡C-로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O- 또는 -NH-로 임의 대체됨) (예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등),

하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 헤테로시클릭 기 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시, 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술폰닐, 페녹시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜, 티에닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티아졸릴 등), 또는

헤테로시클릭 부분이 포화, 부분 포화 또는 불포화되고, 하나 이상의 고리 원자가 N, O 또는 S 원자인 5 내지 10개의 고리 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클-알킬 기 (상기 헤테로사이클-알킬 기는 치환되지 않거나, 헤테로시클릭 부분에서 할로젠, 알킬, 알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 피리딜메틸, 피리딜프로필, 메틸피리딜메틸 등)이고;

L은 단일 결합 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼 (여기서 하나 이상의 -CH₂- 기는 각각 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹-, -SO₂NR⁹-, -NR⁹SO₂-, -CO-, -CO₂-, -NR⁹CO-, -CONR⁹-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, -NHCSNH-, -CONHSO₂- 또는 -SO₂NHCO-로 임의 대체됨) (예를 들어, -O-, -CH₂-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -CH₂CH₂CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-O-, -SO₂-NH-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂CH₂CH₂-SO₂-NH-, -SO₂-, -CONHSO₂-, -SO₂NHCO- 등)이고;

R⁹는 H,

1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 분지 또는 비분지된 알킬 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 옥소 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨) (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 등),

아릴 부분이 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖고, 분지 또는 비분지된 알킬 부분이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는, 7 내지 19개의 탄소 원자를 갖는 아릴알킬 (여기서 아릴알킬 라디칼은 치환되지 않거나, 아릴 부분에서 할로젠, 트리플루오로메틸, CF₃O, 니트로, 아미노, 알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환되고(거나) 알킬 부분에서 할로젠, 시아노, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 이들의 조합으로 치환되고, 여

기서 알킬 부분에서의 하나 이상의 $-CH_2CH_2-$ 기는 각각 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 로 임의 대체되고(거나) 하나 이상의 $-CH_2-$ 기는 각각 $-O-$ 또는 $-NH-$ 로 임의 대체됨)(예를 들어, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 메틸벤질, 메톡시벤질, 트리플루오로메틸, 벤질, 메틸렌디옥소벤질 등), 또는

6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 (이는 치환되지 않거나, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 알콕시알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 아미노메틸, 아미노알킬, 아미노알콕시 디알킬아미노, 히드록시알킬 (예를 들어, 히드록시메틸), 히드록삼산, 테트라졸-5-일, 히드록시알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐, 에톡시카르보닐), 시아노, 아실, 알킬티오, 알킬술폰, 알킬술폰 또는 이들의 조합으로 1회 이상 치환됨)(예를 들어, 치환 또는 비치환 페닐 및 나프틸, 메틸페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 비닐페닐, 시아노페닐, 메틸렌디옥소페닐, 에틸페닐, 디클로로페닐, 카르복시페닐, 에톡시카르보닐페닐, 디메틸페닐, 히드록시메틸페닐, 니트로페닐, 아미노페닐 등)이고;

여기서 R^1 은 OR^6 이고(거나) R^2 는 OR^7 이고;

A, B 및 D가 각각 CR^5 인 경우,

R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬이고,

하나 이상의 R^5 는 할로젠, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알킬, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 할로젠화 알콕시이거나,

R^4 는 포화된 헤테로시클릭 기이다.

화학식 I 내지 III에서, R^1 은 바람직하게는 할로젠 (예를 들어, F)이거나, 바람직하게는 OR^6 (예를 들어, 여기서 R^6 이 알킬 (예를 들어, 메틸) 또는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CHF_2)임)이다.

화학식 I 내지 III에서, R^2 는 바람직하게는 할로젠 (예컨대, F 또는 Cl) 또는 OR^7 (예를 들어, 여기서 R^7 이 알킬 (예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필), 시클로알킬 (예컨대, 시클로부틸 또는 시클로펜틸), 시클로알킬알킬 (예컨대, 시클로프로필메틸), 헤테로시클릭 기 (예컨대, 테트라히드로푸라닐), 또는 할로젠화 알킬 (예를 들어, CHF_2)임)이다.

화학식 I 내지 III에서, R^3 은 바람직하게는 아릴알킬, 특히 벤질, 또는 헤테로아릴알킬, 특히 피리딜메틸, 티아졸릴메틸 또는 피리미디닐메틸이고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다. 예를 들어, R^3 은 벤질 또는 피리딜메틸일 수 있고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식 I 및 II에서, R^4 는 바람직하게는 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 기이고, 이는 치환되거나 치환되지 않으며, 특히 시클로헥실, 피페리디닐, 또는 페닐, 특히 페닐이고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다. R^4 가 페닐인 경우, 바람직한 치환기는 할로젠, 카르복시, 시아노, 테트라졸 및(또는) $L-R^8$ 이다.

화학식 I 및 II에서, R^4 는 또한 바람직하게는 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릭 기이고, 이는 치환되거나 치환되지 않으며, 특히 시클로헥실, 피페리디닐, 또는 페닐, 특히 페닐이고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다. R^4 가 페닐인 경우, 바람직한 치환기는 카르복시, 시아노, 테트라졸 및(또는) $L-R^8$ 이다.

화학식 I 내지 III의 추가 실시양태에 따라, R^4 는 R^8-L 로 1회 이상 치환되며, 여기서 L은 단일 결합 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 지방족 라디칼이고, 여기서 하나 이상의 $-CH_2-$ 는 $-SO_2NR^9$, $-NR^9-$, $-NR^9CO-$, $-CONR^9-$, $-CO_2-$, $-CONHSO_2-$, $-SO_2NHCO-$, $-SO_2-$ 또는 $-NR^9SO_2-$ 로 대체된다 (예를 들어, 상기 대체는 탄소 원자가 없는 2가 라디칼을 생성시킬 수 있고, 즉 여기서 이는 $-SO_2NR^9$ 또는 $-NR^9SO_2-$ 로 대체되는 단일 $-CH_2-$ 기임).

화학식 I 내지 III에서, R⁸은 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 또는 페닐이고, 이는 각각의 경우에서 치환되지 않거나 치환된다.

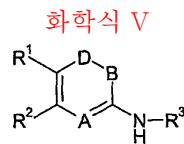
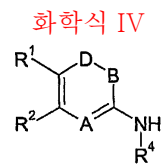
또다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 III에서 R⁹는 H, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 또는 아릴이다.

추가 실시양태에서, 화학식 I 내지 III에서 R⁵는 바람직하게는 H, F 또는 메틸이다.

본 발명의 추가 측면에 따라, 화학식 I 또는 화학식 II에서 R¹은 COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이다.

본 발명의 추가 측면에 따라, 화학식 I에서 R²은 COR⁶, CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이다.

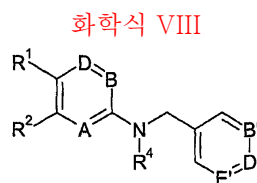
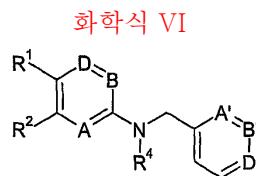
본 발명의 추가 측면에 따라, 하기 화학식 IV 및 V에 따른 신규 화합물의 부류를 제공한다:



상기 식 중,

A, B, D, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 I 또는 화학식 II에서 상기 정의한 바와 같다. 화학식 IV 및 V의 화합물은 PDE4 억제 활성을 가질 뿐 아니라 R³ 및 R⁴가 모두 H가 아닌 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 유용하다.

또한, 화학식 I의 바람직한 화합물은 하기 하위 화학식 VI, VII 및 VIII의 화합물이다.



상기 식 중,

A, B, D, R¹, R² 및 R⁴는 화학식 I에서 정의한 바와 같고, A', B', D', 및 E' 중 1 또는 2개는 N 또는 N-O이고, 그 밖의 것들은 각각 CH이고, Y'는 S, O, NH, 또는 N이고, 이는 치환된다 (예를 들어, 알킬 또는 할로젠화 알킬에 의해 치환됨). 바람직하게는, B'는 N 또는 N-O이다. 또한, R⁴는 바람직하게는 페닐이고, 이는 치환되거나 치환되지 않는다. 바람직한 페닐 치환기는 카르복시, 시아노, 테트라졸 및(또는) L-R⁸이다.

추가 측면에 따라, 화학식 I 또는 화학식 III의 화합물은 하기 하위 화학식에 따른 화합물이다:

Ia, IIIa

A는 N 또는 CR⁵이고,

B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 또는 OR⁷이고,

R³은 피리딜메틸, 플루오로벤질 또는 2,6-디플루오로벤질이고,

R⁴는 아릴, 시클로알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기이고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않고,

R⁵는 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬이고,

R⁶은 치환 또는 비치환 알킬이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기이고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

Ib, IIIb

A는 N 또는 CR⁵이고,

B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 또는 OR⁷이고,

R³은 피리딜메틸, 플루오로벤질 또는 2,6-디플루오로벤질이고,

R⁴는 비치환 또는 치환 페닐 (예를 들어, 카르복시, 시아노, 테트라졸 및(또는) L-R⁸로 치환됨)이고,

R⁵는 H, 할로젠 또는 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃)이고,

R⁶은 치환 또는 비치환 알킬이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기이고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

Ic, IIIc

A는 N 또는 CR⁵이고,

B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 또는 OR⁷이고,

R³은 피리딜메틸, 플루오로벤질, 2,6-디플루오로벤질, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고,

R⁴는 비치환 또는 치환 페닐 (예를 들어, 카르복시, 시아노, 테트라졸 및(또는) L-R⁸로 치환됨)이고,

R⁵는 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃)이고,

R⁶은 치환 또는 비치환 알킬이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기이고, 이는 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

Id, IIIId

A는 N이고,

B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 또는 OR⁷이고,

R³은 피리딜메틸이고,

R⁴는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 또는 치환 또는 비치환 피페리디닐이고,

R⁶은 비치환 알킬 또는 CHF₂이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 테트라히드로푸라닐이고, 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

Ie, IIIe

A는 N이고,

B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 또는 OR⁷이고,

R³은 피리딜메틸, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고,

R⁴는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 또는 치환 또는 비치환 피페리디닐이고,

R⁶은 비치환 알킬 또는 CHF₂이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 테트라히드로푸라닐이고, 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

If, IIIf

A는 N이고,

B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 또는 OR⁷이고,

R³은 3-피리딜메틸이고,

R⁴는 시클로헥실, 치환 또는 비치환 페닐 또는 치환 또는 비치환 피페리디닐이고,

R⁶은 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃) 또는 CHF₂이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 테트라히드로푸라닐이고, 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

Ig, IIIg

A는 N이고,

B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 또는 OR⁷이고,

R³은 3-피리딜메틸, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고,

R⁴는 시클로헥실, 치환 또는 비치환 페닐, 또는 치환 또는 비치환 피페리디닐이고,

R⁶은 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃) 또는 CHF₂이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 테트라히드로푸라닐이고, 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

Ih, IIIh

A는 N이고, B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 OR⁷이고,

R³은 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)이고,

R⁴는 비치환 또는 치환 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐) (예를 들어, 알킬, 알킬술폰닐 및(또는) 아실, 예컨대 치환되지 않거나 할로젠 치환된 벤조일로 치환됨)이고,

R⁵는 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃)이고,

R⁶은 알킬이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 또는 시클로알킬알킬이고, 각각의 경우에서 치환되거나 치환되지 않는다.

추가 측면에 따라, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물은 하위 화학식에 따른 화합물이다:

IIa, IIIa

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 F 또는 Cl이고,

R³은 피리딜메틸, 플루오로벤질 또는 2,6-디플루오로벤질이고,

R⁴는 치환 또는 비치환 아틸이고,

R⁶은 치환 또는 비치환 알킬이다.

IIb, IIIb

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 F 또는 Cl이고,

R³은 피리딜메틸, 플루오로벤질, 2,6-디플루오로벤질, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고,

R⁴는 치환 또는 비치환 아틸이고,

R⁶은 치환 또는 비치환 알킬이다.

IIc, IIIc

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 F 또는 Cl이고,

R³은 3-피리딜메틸이고,

R⁴는 치환 또는 비치환 페닐이고,

R⁶은 CH₃이다.

IIId, IIIId

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CH이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 F 또는 Cl이고,

R³은 3-피리딜메틸, 5-티아졸릴메틸 또는 5-피리미디닐메틸이고,

R⁴는 치환 또는 비치환 페닐이고,

R⁶은 CH₃이다.

IIe, IIIe

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 할로젠 (예를 들어, F)이고,

R²는 OR⁷이고,

R³은 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)이고,

R⁴는 비치환 또는 치환 페닐 (예를 들어, 카르복시 및(또는) 할로젠, 예컨대 Cl로 치환됨)이고,

R⁵는 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃)이고,

R⁷은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 또는 포화된 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 테트라히드로푸라닐)이고, 각각의 경우에서 치환되거나 비치환되지 않는다.

IIf, IIIf

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 할로젠 (예를 들어, F)이고,

R³은 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 티아졸릴메틸)이고,

R⁴는 비치환 또는 치환 페닐 (예를 들어, 카르복시 및(또는) 할로젠, 예컨대 Cl로 치환됨)이고,

R⁵는 H, 할로젠 또는 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃)이고,

R⁶은 치환 또는 비치환 알킬이다.

IIg

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 COR⁶ 또는 CONR⁶이고,

R²는 OR⁷이고,

R³은 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)이고,

R⁴는 비치환 또는 치환 페닐 (예를 들어, 카르복시, 알콕시카르보닐 및(또는) 할로젠, 예컨대 Cl로 치환됨)이고,

R⁵는 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃)이고,

R⁷은 치환 또는 비치환 알킬이다.

IIh

A, B 및 D는 각각 독립적으로 CR⁵이고,

R¹은 OR⁶이고,

R²는 CONR⁶ 또는 NR⁶COR¹⁰이고,

R³은 헤테로아릴알킬 (예를 들어, 피리딜메틸)이고,

R⁴는 비치환 또는 치환 페닐 (예를 들어, 카르복시, 알콕시카르보닐 및(또는) 할로젠, 예컨대 Cl로 치환됨)이고,

R⁵는 H, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환 알킬 (예를 들어, CH₃)이고,

R⁶은 H 또는 알킬이고,

R⁷은 치환 또는 비치환 알킬이고,

R¹⁰은 H 또는 알킬이다.

추가 측면에 따라, 본 발명의 화합물은

4-[N-[4-메톡시-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)페닐]피리딘-3-일메틸아미노]피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조산,

3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-이소프로폭시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-이소프로폭시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-플루오로-{N-4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조일}벤젠술폰아미드,

3-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-3-일)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,

N-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,

N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-3-일-피리딘-3-일메틸아민,

N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-4-일메틸-피리딘-3-일메틸아민,

4-(N-([5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노)-메틸)-N-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-4-일)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,

1-(4-{N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-N-피페리딘-1-일)에탄올,

N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸아민,

4-{N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-3-일메틸아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

3-{N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-벤조산,

N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸-N-[4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]아민,

N-시클로헥실-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,

N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민,

N-(3-클로로페닐)-N-[5-메톡시-6-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,

3-{N-[5-메톡시-6-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아미노}벤조산,

3-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

4-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민,

4-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민,

3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산,

3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)-(3-플루오로벤질)아미노]벤조산,

3-[(2,6-디플루오로벤질)-(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)아미노]벤조산

및 이들의 제약상 허용가능한 염을 포함하며, 여기서 광학 활성인 화합물은 이들의 개별 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물의 형태일 수 있다.

추가 측면에 따라, 본 발명의 화합물은

(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민 염산염,

(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-4-일메틸-아민,

(6-시클로프로필메톡시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민,

{4-[(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸-아미노]-피페리딘-1-일)-(4-플루오로-페닐)-메탄온,

(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-피리딘-3-일메틸-아민,

3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

4-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

4-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

4-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-플루오로-벤질)-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-아미노]-벤조산,

3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-아세틸-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

1-(4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-페닐)-에탄온,

3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르,

4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드,

5-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드,

4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-메톡시-4-메틸카르바모일-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

4-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,

3-[(3-이소부티로일아미노-4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,

6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-3-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민,

6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-3-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,

6-이소프로폭시-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민,

6-이소프로폭시-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,

6-(시클로프로필메톡시)-5-(디플루오로메톡시)-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민,

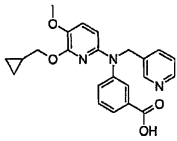
6-(시클로프로필메톡시)-5-(디플루오로메톡시)-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 트리플루오로아세테이트,

6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-페닐-N-피페리딘-4-일피리딘-2-아민,

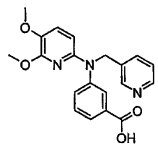
6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리미딘-5-일메틸)피리딘-2-아민

및 이들의 제약상 허용가능한 염을 포함하며, 여기서 광학 활성인 화합물은 이들의 개별 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물의 형태일 수 있다.

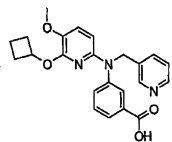
하기 리스트는 본 발명에 따른 화합물에 대한 구조 및 데이터를 나타낸다:



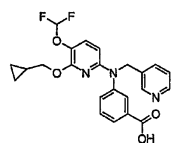
a) 3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 406.2 [M + 1]



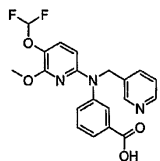
b) 3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 366.2 [M + 1]



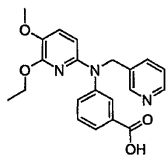
c) 3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 406.2 [M + 1]



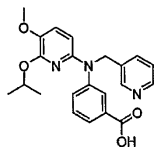
d) 3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 442.1 [M + 1]



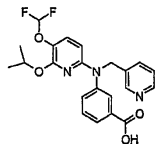
e) 3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 402.2 [M + 1]



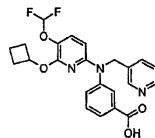
f) 3-[N-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 380.2 [M + 1]



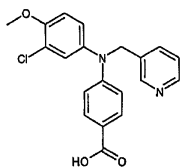
g) 3-[N-(6-이소프로폭시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 394.2 [M + 1]



h) 3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-이소프로폭시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 430.1 [M + 1]

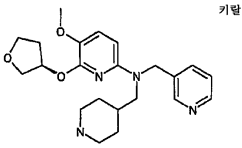


i) 3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 442.1 [M + 1]

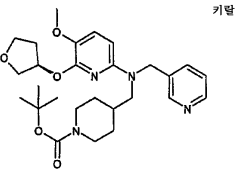


j) 4-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 369.2, 371.1 [M + 1]

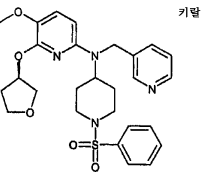
q) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-3-일-피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 385 [M + 1]



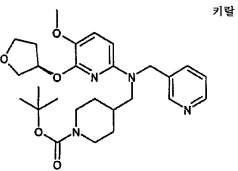
r) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-4-일메틸-피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 399 [M + 1]



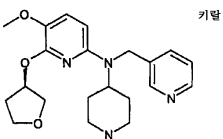
s) 4-(N-{[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-메틸)-N-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르; MS (ES): m/z 499 [M + 1]



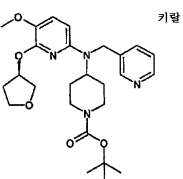
t) N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-4-일)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 525 [M + 1]



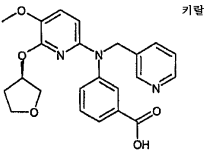
u) 1-(4-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-N-피페리딘-1-일)에탄온; MS (ES): m/z 427 [M + 1]



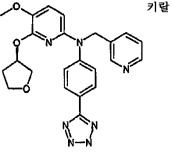
v) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 385 [M + 1]



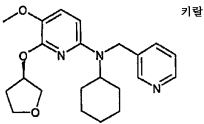
w) 4-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르; MS (ES): m/z 485 [M + 1]



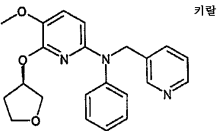
x) 3-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아미노}벤조산; MS (ES): m/z 422.0 [M + 1]



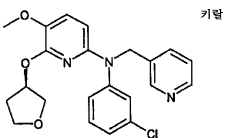
y) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸-N-[4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]아민; MS (ES): m/z 446 [M + 1]



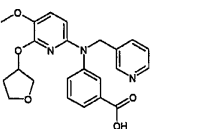
z) N-시클로헥실-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 384 [M + 1]



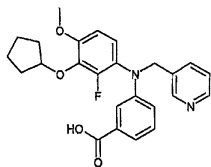
aa) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 378 [M + 1]



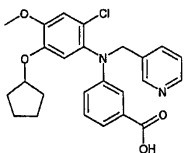
bb) N-(3-클로로페닐)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 412, 414 [M + 1]



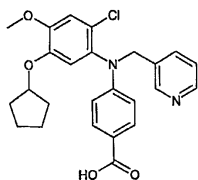
cc) 3-{N-[5-메톡시-6-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아미노}벤조산; MS (ES): m/z 422.1 [M + 1]



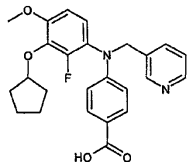
dd) 3-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 437 [M + 1]



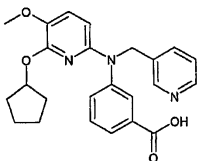
ee) 3-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 494.1, 496.1 [M + 1]



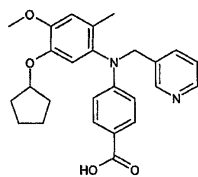
ff) 4-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 494.1, 496.1 [M + 1]



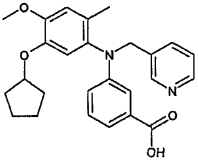
gg) 4-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 437.2 [M + 1]



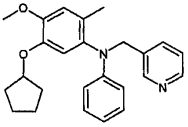
hh) 3-[N-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 420.3 [M + 1]



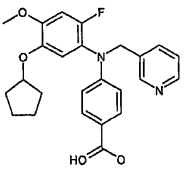
ii) 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 433.3 [M + 1]



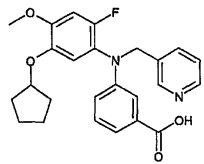
jj) 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 433.3 [M + 1]



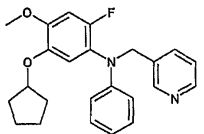
kk) N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 389.3 [M + 1]



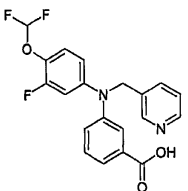
ll) 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 437.3 [M + 1]



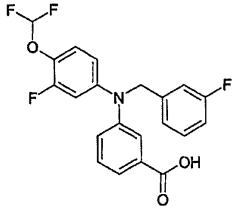
mm) 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산; MS (ES): m/z 437.3 [M + 1]



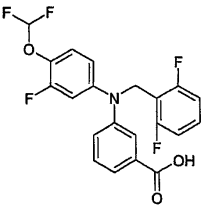
nn) N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민; MS (ES): m/z 393.3 [M + 1]



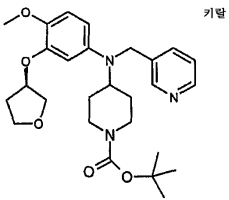
oo) 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산



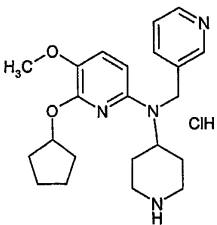
pp) 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)-(3-플루오로벤질)아미노]벤조산



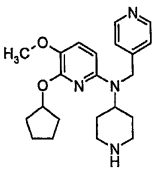
qq) 3-[(2,6-디플루오로벤질)-(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)아미노]벤조산



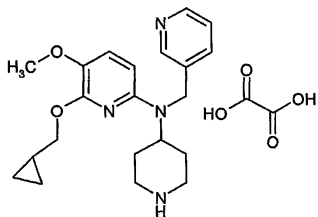
rr) 4-{N-[4-메톡시-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)페닐]피리딘-3-일메틸아미노}피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.



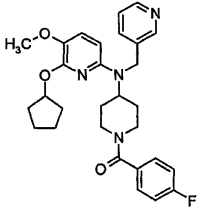
ss) (6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민 염산염,



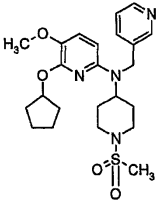
tt) (6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-4-일메틸-아민,



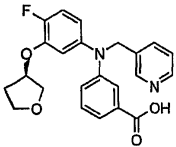
uu) (6-시클로프로필메톡시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민,



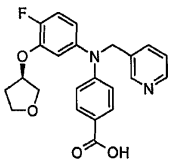
vv) 4-[(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸-아미노]-피페리딘-1-일-(4-플루오로-페닐)-메탄온,



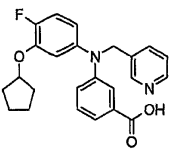
ww) (6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-(1-메탄술포닐-피페리딘-4-일)-피리딘-3-일메틸-아민,



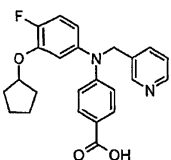
xx) 3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



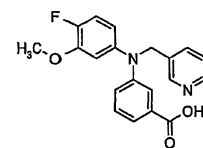
yy) 4-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



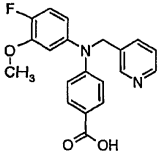
zz) 3-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



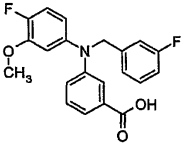
aaa) 4-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



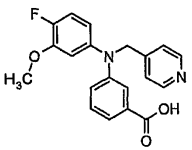
bbb) 3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



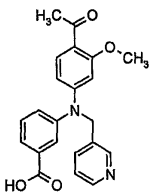
ccc) 4-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



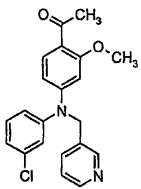
ddd) 3-[(3-플루오로-벤질)-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-아미노]-벤조산,



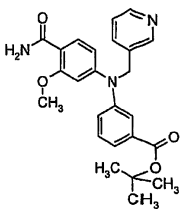
eee) 3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일메틸-아미노]-벤조산,



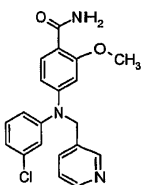
fff) 3-[(4-아세틸-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



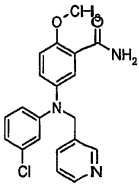
ggg) 1-{4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-페닐}-에탄온,



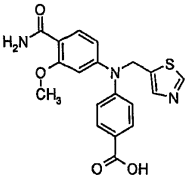
hhh) 3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르,



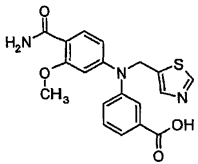
iii) 4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드,



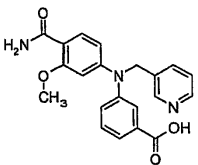
jjj) 5-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드,



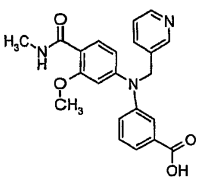
kkk) 4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,



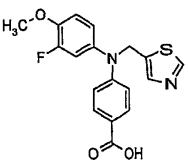
lll) 3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산



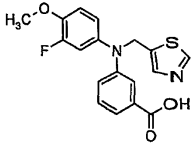
mmm) 3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



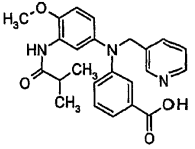
nnn) 3-[(3-메톡시-4-메틸카르바모일-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



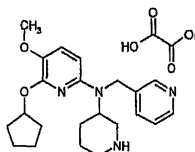
ooo) 4-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,



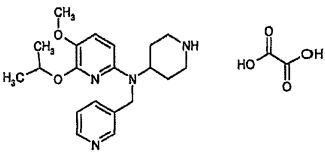
ppp) 3-[(3-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산,



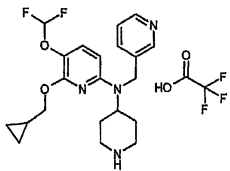
qqq) 3-[(3-(3-이소부티로일아미노-4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산,



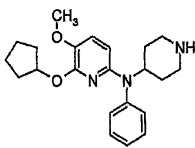
rrr) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-3-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,



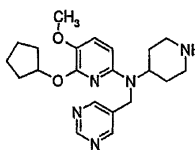
sss) 6-이소프로폭시-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,



ttt) 6-(시클로프로필메톡시)-5-(디플루오로메톡시)-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 트리플루오로아세테이트,



uuu) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-페닐-N-피페리딘-4-일피리딘-2-아민,



vvv) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리미딘-5-일메틸)피리딘-2-아민.

본 발명의 화합물은 동물, 예를 들어 포유동물, 특히 인간에서 PDE4의 활성을 억제 또는 조절하는데 효과적이다. 이들 화합물은 신경계 활성을 나타내며, 특히 상기 활성은 장기간 기억을 비롯한 인지에 영향을 미친다. 이들 화합물은 또한 cAMP 수준의 감소와 관련된 질환의 치료에 효과적인 것이다. 이런 질환에는 염증성 질환이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 화합물은 또한 항우울제로서 기능하거나, 정신분열증의 인지 및 음성 증상의 치료에도 유용할 수 있다.

PDE 억제 활성, PDE4 억제 활성의 선택성 및 PDE4 동위효소 억제의 선택성을 측정하기 위한 분석법은 해당 기술분야에서 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제6,136,821호를 참조한다.

본 발명의 추가 측면에 따라, 본원에 기재한 PDE4 억제제 (예를 들어, 화학식 I의 PDE4 억제제)의 제조를 위한 중간체로서 유용한 화합물 및(또는) 이 적용에서 PDE4 억제제의 방사능-표지된 유사체의 합성에 유용한 화합물을 제공한다.

따라서, R², R³ 및 R⁴가 화학식 I에서 상기 정의한 바와 같고, R¹이 OR⁶이고, R⁶이 H, tert-부틸디메틸실릴 또는 적합한 페놀성 보호기인 화학식 I의 화합물에 상응하는 중간체 화합물을 제공한다. 적합한 페놀성 보호기는 예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293]에 기재되어 있다. 또한 이들 중간체는 예를 들어 보호기를 제거하고, R⁶이 H인 생성된 화합물을 적합한 방사능-표지된 시약과 반응시켜, 예컨대 R⁶이 ³H₃C-, ¹⁴CH₃- 또는 ¹¹CH₃-인 방사능-표지된 화합물의 합성에 사용한다. 이러한 방사능-표지된 화합물은 생체내, 생체외 및 시험관내 결합 연구를 위한 PET 영상화 연구에서 동물에서의 화합물 조직 분포를 측정하는데 유용하다.

또한, R¹, R³ 및 R⁴가 화학식 I에서 상기 정의한 바와 같고, R²가 OR⁷이고, R⁷이 H, tert-부틸디메틸실릴 또는 적합한 페놀성 보호기인 화학식 I의 화합물에 상응하는 중간체 화합물을 제공한다. 적합한 페놀성 보호기는 예를 들어, 문헌 [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293]에 기재되어 있다. R⁷이 H인 화합물은 예를 들어 평행 또는 조합 화학 적용을 위한 스캐폴드로서의 중간체로서 유용하다. 또한 이들 화합물을 방사능-표지, 예컨대 ³H, ¹⁴C 또는 ¹¹C의 도입에 유용하다.

상기 기재한 바와 같이, A, B, D, R¹, R² 및 R⁴가 상기 정의한 바와 같은 화학식 II에 따른 화합물은 R³이 H가 아닌 화학식 I에 따른 화합물의 제조에 유용한 중간체이다.

또한, 상기 기재한 바와 같이 A, B, D, R¹, R² 및 R³이 상기 정의한 바와 같은 화학식 III에 따른 화합물은 R⁴가 H가 아닌 화학식 I에 따른 화합물의 제조에 유용한 중간체이다.

본원에서 할로젠은 F, Cl, Br 및 I를 말한다. 바람직한 할로젠은 F 및 Cl이다.

기 또는 치환기 자체, 또는 기 또는 치환기의 일부로서의 알킬 (예를 들어, 알킬아미노, 트리알킬실릴옥시, 아미노알킬, 히드록시알킬)은 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄를 의미한다. 적합한 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 및 도데실을 포함한다. 적합한 알킬 기의 다른 예는 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 에틸메틸프로필, 트리메틸프로필, 메틸헥실, 디메틸펜틸, 에틸펜틸, 에틸메틸부틸, 디메틸부틸 등을 포함한다.

치환된 알킬 기는 하나 이상의 위치에서 할로젠, 옥소, 히드록실, C₁₋₄-알콕시 및(또는) 시아노에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 알킬 기이다. 할로젠은 바람직한 치환기, 특히 F 및 Cl이다.

알콕시는 알킬-O- 기를 의미하고, 알콕시알콕시는 알킬 부분이 상기 설명에 따르는 알킬-O-알킬-O- 기를 의미한다. 적합한 알콕시 및 알콕시알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥소시, 헵톡시, 옥톡시, 메톡시메톡시, 에톡시메톡시, 프로폭시메톡시 및 메톡시에톡시를 포함한다. 바람직한 알콕시 기는 메톡시 및 에톡시이다. 유사하게, 알콕시카르보닐은 알킬 부분이 상기 설명에 따르는 알킬-O-CO-를 의미한다. 예는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 및 tert-부톡시카르보닐을 포함한다.

시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자, 특히 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 비방향족 포화 탄화수소 라디칼이다. 적합한 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 노르보르닐, 1-데칼린, 아다만트-1-일 및 아다만트-2-일을 포함한다. 기타 적합한 시클로알킬 기는 스피로[2.1.0]펜틸, 비시클로[3.1.0]헥실, 스피로[2.4]헵틸, 스피로[2.5]옥틸, 비시클로[5.1.0]옥틸, 스피로[2.6]노닐, 비시클로[2.2.0]헥실, 스피로[3.3]헵틸, 비시클로[4.2.0]옥틸 및 스피로[3.5]노닐을 포함한다. 바람직한 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 시클로알킬 기는 예를 들어, 하나 이상의 할로젠 및(또는) 알킬 기로 치환될 수 있다.

시클로알킬알킬은 시클로알킬 및 알킬 부분이 상기 설명에 따르는 시클로알킬-알킬 라디칼을 말한다. 적합한 예는 시클로프로필메틸 및 시클로펜틸메틸을 포함한다.

기 또는 치환기 자체, 또는 기 또는 치환기의 일부로서의 아릴은 6 내지 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 6 내지 12개의 탄소 원자, 특히 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 카르보시클릭 라디칼을 말한다. 적합한 아릴 기는 페닐, 나프틸 및 비페닐을 포함한다. 치환된 아릴 기는 예를 들어, 할로젠, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 카르복시, 시아노, 아실, 알콕시카르보닐, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐 및 페녹시로 1회 이상 치환된 상기 기재된 아릴 기를 포함한다.

아릴알킬은 아릴 및 알킬 부분이 상기 기재에 따르는 아릴-알킬-라디칼을 말한다. 적합한 예는 벤질, 1-펜에틸, 2-펜에틸, 펜프로필, 펜부틸, 펜펜틸 및 나프틸메틸을 포함한다.

헤테로아릴은 하나 이상의 고리 원자가 헤테로 원자인 1 또는 2개의 고리를 갖고, 고리 원자의 총수가 5 내지 10인 방향족 헤테로시클릭 기를 말한다. 바람직하게는 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3, 특히 1 또는 2개의 헤테로-고리 원자를 함유한다. 적합한 헤테로아릴 기는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 티오나프테닐, 이소티오나프테닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 푸리닐, 벤조피라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 나프티리디닐 및 벤즈사지닐, 예를 들어 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 및 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐을 포함한다.

치환된 헤테로아릴은 예를 들어, 할로젠, 아릴, 알킬, 알콕시, 카르복시, 메틸렌, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 하나 이상의 위치에서 치환된 상기 기재된 헤테로아릴 기를 말한다.

헤테로사이클은 상기 기재한 헤테로아릴 기 뿐 아니라 바람직하게는 N, S 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로-고리 원자를 함유하는 비-방향족 시클릭 기, 예를 들어 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 디티알릴, 옥사티알릴, 디옥사졸릴, 옥사티아졸릴, 옥사지닐, 이속사지닐, 옥사티아지닐, 옥사디아지닐 및 피롤리디닐을 포함한다.

헤테로사이클-알킬은 헤테로시클릭 및 알킬 부분이 상기 설명에 따르는 헤테로사이클-알킬-기를 말한다. 적합한 예는 피리딜메틸, 티아졸릴메틸, 티에닐메틸, 피리미디닐메틸, 피라지닐메틸, 및 이소퀴놀리닐메틸을 포함한다.

부분 불포화 카르보시클릭 구조는 고리 구조가 하나 이상의 C=C 결합을 함유하는 5 내지 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 구조이다. 적합한 예는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 테트라히드로나프테닐 및 인단-2-일이다.

알케닐은 하나 이상의 -CH₂-CH₂- 구조가 각각 -CH=CH-에 의해 대체되는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 라디칼을 말한다. 적합한 알케닐 기는 에틸렌, 1-프로페닐, 2-메틸에틸렌, 1-부텐, 2-부텐, 1-펜테닐 및 2-펜테닐이다.

알키닐은 하나 이상의 -CH₂-CH₂- 구조가 각각 -C≡C-로 대체되는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 라디칼을 말한다. 적합한 알키닐 기는 에틸린, 프로피닐, 1-부티닐 및 2-부티닐이다.

아실은 알킬 부분이 할로젠, 알킬, 아릴 및(또는) 알콕시 또는 7 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 아로일 라디칼로 치환될 수 있고, 아릴 부분이 예를 들어, 할로젠, 알킬 및(또는) 알콕시로 치환될 수 있는 1 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 알카노일 라디칼을 말한다. 적합한 아실 기는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부타노일 및 벤조일을 포함한다.

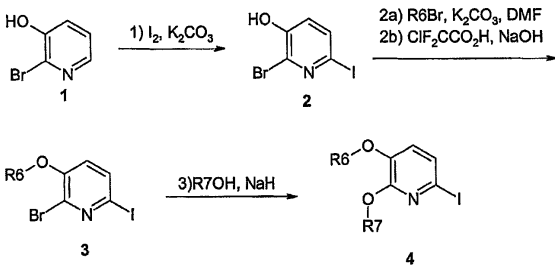
치환된 라디칼은 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기, 특히 1 내지 2개의 치환기를 갖는다.

바람직한 측면에서는 본 발명의 화합물 및 제약학상 허용가능한 담체, 및 임의로 하기에서 논의되는 다른 활성제를 포함하는 제약 조성물; 예를 들어, 시험관내에서 또는 생체내에서의 (동물에서, 예를 들어, 동물 모델에서 또는 포유동물에서 또는 인간에서) 통상적인 분석법 또는 본원에 기재된 것에 의하여 측정되는 PDE4 효소, 특히 동위효소의 억제 방법; 신경학적 증상, 예를 들어 기억 상실, 특히 장기 기억 상실, 인지 장애 또는 감퇴, 기억 장애 등의 치료 방법; 포유동물에서, 예를 들어 인간에게서, 예를 들어 본원에 언급된 PDE4 활성에 의해 조절되는 질환 상태의 치료 방법이 포함된다.

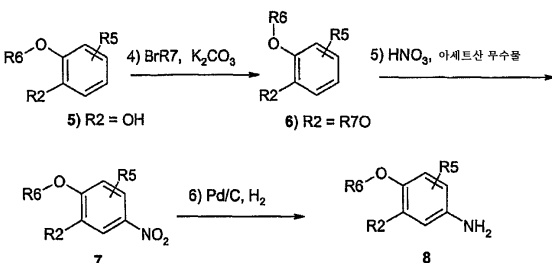
본 발명의 화합물은 통상적으로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 일부 방법을 하기에 기술한다. 모든 출발 물질은 공지되어 있거나, 공지된 출발 물질로부터 통상적으로 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 통상적으로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 일부 방법을 하기에 기술한다. 모든 출발 물질은 공지되어 있거나, 공지된 출발 물질로부터 통상적으로 제조될 수 있다.

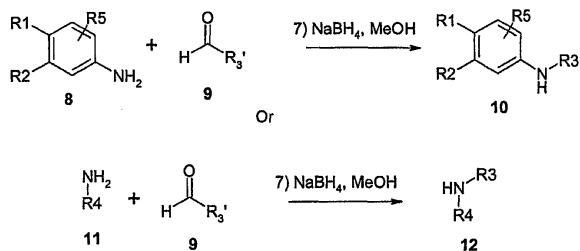
하기 제시되는 반응식은 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 본 출원 내에 기재되는 화합물의 제조를 위한 이용가능한 합성 방법의 범주를 제한하는 것으로 고려되어서는 안된다. 당업계에 표준인 것으로 고려되는 대안적인 방법, 시약, 용매, 염기, 산 등을 추가로 사용하거나 본원에 언급된 것들과 대체하여 하기 기재된 다수의 화합물을 제조할 수 있다는 것을 주의한다.



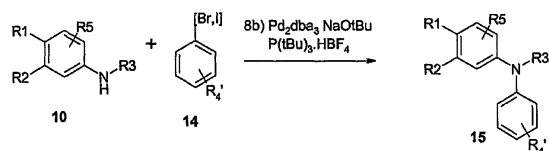
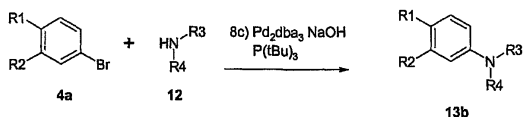
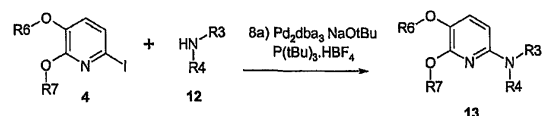
시판되는 2-브로모-3-히드록시피리딘 1로부터 3-단계 절차로 출발 2,3-디에테르-6-요오도피리딘 4를 제조한다. 이에 따라, 선택적인 6-요오드화 (I_2 , K_2CO_3) 후, 에스테르화로 2-브로모-6-요오도피리딘 3을 생성한다 (문헌 [Koch, V., Schnatter, S., Synthesis, 1990, 497-498] 참조). 나트륨 알콕시드 (R^7ONa)와 반응시켜 2,3-디에테르-6-요오도피리딘 4를 수득한다 (문헌 [O'Neill, B. T., Yohannes, D., Bundesmann, M. W., Arnold, E. P., Org. Lett., 2000, 2(26), 4201-4204] 참조).



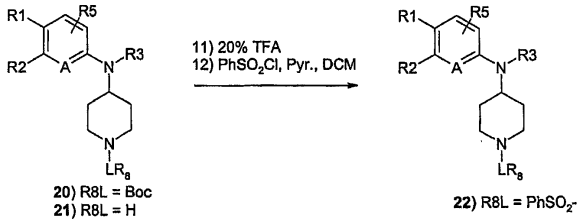
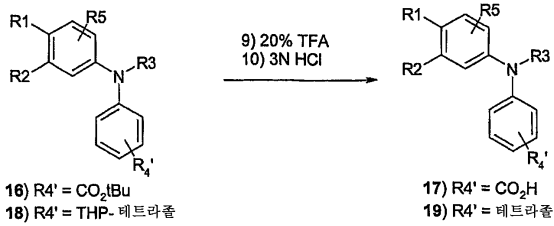
다양한 2-알킬옥시페놀 5로부터 3-단계 절차로 출발 아닐린 8을 제조한다. 이에 따라 페놀 5를 염기, 예컨대 K_2CO_3 의 존재하에 알킬할라이드와 반응시켜 치환된 디에테르벤젠 6을 수득한다. 니트로화 반응으로 니트로카테콜 7을 수득하고, 이를 이어서 Pd/C 상에서 촉매 수소화로 환원시켜 상응하는 아닐린 8을 수득한다.



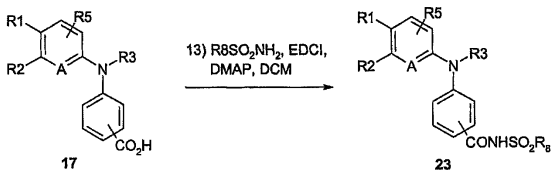
아닐린 전구체 8 및 알데히드 9 사이에서의 환원성 아미노화로 중요 중간체 10을 높은 수율로 수득한다. 별법으로, 2급 아민 12를 아민 11 및 알데히드 9 사이에서의 환원성 아미노화에 의해 형성시킨다.



환원성 아미노화 생성물 12와 6-요오도피리딘 4, 브로모벤젠 화합물 4a, 또는 환원성 아미노화 생성물 10과 아릴- 또는 헤테로아릴-할라이드 14 사이에서의 부흐발트(Buchwald) N-아릴화 반응으로 각각 유형 13, 14 및 15의 중요 표적물 및 중간체를 수득한다 (문헌 [Hartwig, J. F., Kawatsura, M., Hauck, S. I., Shaughnessy, K. H., Alcazar-Roman, L. M., J. Org. Chem., 1999, 64, 5575-5580] 참조). R₄'가 CO₂tBu인 유형 16의 화합물을 DCM 중의 20% TFA의 용액 중에서 교반시켜 상응하는 산 17로 전환시킬 수 있다. R₄'가 THP-보호된 테트라졸 18인 경우, THP 기를 3N HCl로 처리하여 제거하여 유형 19의 테트라졸 화합물을 수득한다 (문헌 [Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, Inc. New York, pp. 49-54 and 404-408] 참조).

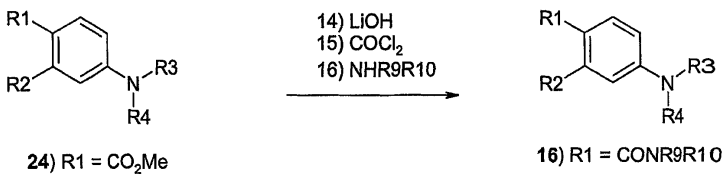


Boc-보호된 피페리딘 **20**을 DCM 중의 20% TFA로 처리하여 탈보호시켜 피페리딘 유사체 **21**을 생성한다. 이들 피페리딘을 다양한 산 클로라이드 및 술폰닐 클로라이드와 반응시켜 표적물, 예컨대 **22**를 생성한다.



별법으로, 산 **17**을 다양한 아민 화합물과 반응시켜 EDCI 및 DMAP의 존재하에 술폰아미드와 커플링 반응시켜 술폰닐아미노카르보닐 표적물 **23**을 수득한다.

에스테르 **24**를 THF-MeOH-H₂O의 혼합물 중에서의 LiOH로의 가수분해를 통한 3단계 절차를 통해 아마이드 **16**으로 전환시켜 산을 생성하고, 이를 DCM 중의 상응하는 산 클로라이드로 전환시키고, 최종적으로 다양한 아민으로 처리하여 아마이드 **16**을 생성할 수 있다.



다수의 이들의 합성 절차를 하기 실시예에서 보다 완전하게 기재하였다.

당업자는 화학식 I 및 상기 나열한 구체적인 화합물 중 일부가 상이한 기하학적 이성질체 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지므로 광학 이성질체 형태 뿐만 아니라 이의 라세미 혼합물 또는 비라세미 혼합물 형태, 특히 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물 형태로 존재할 수가 있다. 이러한 모든 화합물, 예를 들어 시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 부분입체이성질체 혼합물, 라세미체, 거울상이성질체의 비라세미 혼합물, 실질적으로 순수한 거울상이성질체 및 순수한 거울상이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다. 실질적으로 순수한 거울상이성질체는 상응하는 반대 이성질체를 5% w/w 이하, 바람직하게는 2% w/w 이하, 가장 바람직하게는 1% w/w 이하로 함유한다.

광학 이성질체는 통상적인 방법에 따라 라세미 혼합물을 분리시킴으로써, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 부분입체이성질체 염을 형성시킴으로써 또는 공유결합 부분입체이성질체를 형성시킴으로써 얻어질 수 있다. 적절한 산의

예로는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르술폰산이 있다. 부분입체 이성질체의 혼합물은 이의 물리적 및(또는) 화학적 차이를 토대로 하여 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 개별 부분입체 이성질체로 분리될 수 있다. 이후, 분리된 부분입체 이성질체 염으로부터 광학 활성 염기 또는 산을 단리시킨다. 광학 이성질체를 분리하기 위한 다른 방법에는 거울상이성질체의 분리를 극대화하도록 최적으로 선택된 키랄 크로마토그래피 (예를 들어, 키랄 HPLC 컬럼)를 통상의 유도체화를 수행하거나 수행하지 않고서 사용하는 것이 포함된다. 적합한 키랄 HPLC 컬럼은 디아셀 (Diacel), 예를 들어 많은 것들 중에서도 모든 절차가 선택가능한 키라셀 (Chiracel) OD 및 키라셀 OJ에 의해 제조된다. 유도체화를 수행하거나 수행하지 않는 효소적 분리도 유용하다. 마찬가지로, 키랄 합성 방법으로 광학 활성 출발 물질을 사용함으로써 화학식 I 및 상기 나열한 구체적인 화합물의 광학 활성 화합물이 얻어질 수가 있다.

또한, 당업자는 상기 화합물이 여러 강화된 동위원소 형태, 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 및(또는) ^{14}C 의 함량이 강화된 동위원소 형태로 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 유용한 형태, 예를 들어 염 또는 전구약물이 제조될 수 있는 본 발명의 모든 화합물의 제약상 허용가능한 염 또는 전구약물에 관한 것이다. 제약상 허용가능한 염으로는 염기로 기능하는 주요 화합물을 무기산 또는 유기산과 반응시켜 염, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 메탄 술폰산, 캄포르 술폰산, 옥살산, 말레산산, 숙신산 및 시트르산의 염을 형성시킴으로써 얻어지는 것들이 포함된다. 또한, 제약상 허용가능한 염으로는 산으로 기능하는 주요 화합물을 적절한 염기와 반응시켜 예를 들어 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 암모늄 염 및 콜린 염을 형성함으로써 얻어지는 것들이 포함된다. 당업자는 또한 청구된 화합물의 산부가염이 공지된 다양한 방법을 통한 상기 화합물과 적절한 무기산 또는 유기산의 반응에 의해 제조될 수 있음을 알 것이다. 별법으로, 공지된 다양한 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염이 제조된다.

다음은 무기산 또는 유기산과의 반응에 의해 얻어질 수 있는 산 염에 대한 추가의 예이다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술펜에이트, 부티레이트, 캄포레이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술펜에이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술펜에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술펜에이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 메실레이트 및 운데카노에이트.

바람직하게는, 형성된 염은 포유동물로의 투여가 제약상 허용가능하다. 그러나, 예를 들어 화합물을 염으로서 단리시킨 후에 알칼리 시약으로 처리함으로써 상기 염을 유리 염기 화합물로 역변환시키기 위해서는 화합물의 제약상 허용가능하지 않는 염이 중간체로서 적합하다. 이후, 유리 염기는 원하는 경우에 제약상 허용가능한 산부가염으로 변환될 수 있다.

본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제제의 활성 성분으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 예를 들어 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 함유하는 화학식 I의 화합물 및 상기 구체적으로 언급한 화합물의 제약 조성물을 포함한다.

본 발명에 따른 화합물을 투여하기에 적합한 다양한 제형의 제조 방법이 기재된 많은 표준 문헌이 참조될 수 있다. 가능한 제형 및 제제의 예가 예를 들어 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition)]; [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc.] 및 또한 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition)]에 실려 있다.

고도의 선택적 PDE4 억제제의 관점에서, 본 발명의 화합물은 PDE4 억제 및(또는) 인지의 향상이 필요하거나 요구되는 누군가에게 투여될 수 있다. 투여는 환자의 요구에 따라, 예를 들어 경구, 비내, 비경구 (피하, 정맥내, 근육내, 흉골내 및 주입에 의해), 흡입에 의해, 직장내, 질내, 국소 및 안내 투여에 의해 달성될 수 있다.

다양한 고체 경구 투여 형태, 예를 들어 정제, 젤캡, 캡슐제, 케플릿, 과립제, 로젠지제 및 벌크 산제와 같은 고체 형태가 본 발명의 화합물을 투여하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다양한 제약상 허용가능한 담체, 희석제 (예를 들어, 수크로스, 만니톨, 락토스, 전분) 및 당업계에 공지된 부형제, 예를 들어 현탁화제, 가용화제, 완충제, 결합제, 붕해제, 보존제, 착색제, 향미제, 윤활제 등 (이에 제한되는 것은 아님)과 조합하여 투여될 수 있다. 서방성 캡슐제, 정제 및 젤제도 본 발명의 화합물을 투여하는 데 유리하다.

또한, 다양한 액체 경구 투여 형태, 예를 들어 수용액제 및 비수용액제, 에멀전제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서제가 본 발명의 화합물을 투여하는 데 사용될 수 있다. 상기 투여 형태는 또한 당업계에 공지된 적합한 불활성 희석제, 예를 들어 물, 및 당업계에 공지된 적합한 부형제, 예를 들어 보존제, 습윤제, 감미제, 향미제, 및 또한 본 발명의 화합물을 유화시키고(거나) 현탁시키기 위한 작용제를 함유할 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 등장성 멸균 용액 형태로 정맥내 주사될 수 있다. 다른 제제들이 또한 가능하다.

본 발명의 화합물의 직장내 투여용 좌제는 상기 화합물을 적합한 부형제, 예를 들어 코코아 버터, 살리실레이트 및 폴리에틸렌 글리콜과 혼합하여 제조될 수 있다. 질내 투여용 제제는 활성 성분 이외에도 당업계에 공지된 적합한 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림제, 젤제, 페이스트제, 폼제, 또는 분무제의 형태일 수 있다.

국소 투여용 제약 조성물은 크림제, 연고제, 도찰제, 로션제, 에멀전제, 현탁제, 젤제, 액제, 페이스트제, 산제, 분무제, 및 피부, 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적합한 점적제의 형태일 수 있다. 국소 도포는 또한 경피 패치와 같은 방법을 통한 경피 투여를 포함할 수 있다.

흡입을 통한 투여에 적합한 에어로졸제도 제조될 수 있다. 예를 들어, 호흡관 장애의 치료를 위한 본 발명에 따른 화합물은 산제 형태(예를 들어, 미소화된 형태) 또는 분무화 액제 또는 현탁제 형태로 흡입 투여될 수 있다. 에어로졸제는 허용가능한 가압 추진제에 넣을 수 있다.

본 발명의 화합물은 단독 활성제로 또는 인지 장애의 치료 및(또는) 정신병의 치료에 사용되는 다른 작용제, 예를 들어 다른 PDE4 억제제, 칼슘 채널 차단제, 콜린성 약물, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨 NMDA-R 조절제, mGluR 조절제 및 콜린에스테라제 억제제(예를 들어, 도네페질, 리바스티지민 및 글란타나민) 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 같은 다른 약제와 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 조합물에서, 각 활성 성분은 그들의 통상적인 투여량 범위에 따라 또는 그들의 통상적인 투여량 범위 미만의 투여량으로 투여될 수 있다.

또한, 본 발명은 PDE4 효소의 억제를 포함하는 치료 방법을 포함한다. 따라서, 본 발명은 동물, 예를 들어 포유동물, 특히 인간에서의 PDE4 효소의 선택적 억제 방법을 포함하며, 이러한 억제는 치료 효과를 갖는다(예를 들어, 상기 억제는 신경학적 증상을 비롯한 증상, 예를 들어 기억 상실증, 특히 장기 기억 상실증을 경감시킬 수 있음). 상기 방법은 치료를 필요로 하는 동물, 특히 포유동물, 가장 특히 인간에게 억제량의 화합물을 단독으로 또는 본원에 개시된 바와 같이 제제의 일부로 투여하는 것을 포함한다.

기억 장애의 증상은 새로운 정보 학습 능력의 장애 및(또는) 기학습된 정보의 기억 불능으로 나타난다. 기억 장애는 치매의 1차적 증상이며, 또한 알츠하이머병, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, HIV, 심혈관 질환 및 두부 외상, 및 또한 노인성 인지 저하와 같은 질환과 관련된 증후군일 수 있다.

치매는 기억 상실증 및 기억과는 별개인 부가적인 지능 장애를 포함하는 질환이다. 본 발명은 모든 치매 형태의 기억 장애를 앓고 있는 환자의 치료 방법을 포함한다. 치매는 그 원인에 따라 분류되며, 신경퇴화성 치매(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병), 혈관 장애(예를 들어, 경색, 출혈, 심장 장애), 혈관 질환과 알츠하이머병의 합병, 세균성 수막염, 크로이츠펠트-야콥병, 다발성 경화증, 외상성 장애(예를 들어, 경막하 혈종 또는 외상성 뇌 손상), 감염성 장애(예를 들어, HIV), 유전자적 장애(다운증후군), 독성 장애(예를 들어, 중금속, 알코올, 약물), 대사성 장애(예를 들어, 비타민 B₁₂ 또는 엽산 결핍), CNS 저산소증, 쿠싱병, 정신 장애(예를 들어, 우울증 및 정신분열증) 및 수두증이 포함된다.

본 발명은 또한 치매와는 별개인 기억 상실증, 예를 들어 경증 인지 장애(MCI) 및 노인성 인지 저하의 치료 방법을 포함한다. 본 발명은 질환으로 인한 기억 장애의 치료 방법을 포함한다. 다른 적용에서, 본 발명은 전신 마취제의 사용, 화학요법, 방사선 치료 및 수술후 외상 및 치유 간섭으로부터의 기억 상실증의 치료 방법을 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 정신분열증, 양극성 우울증 또는 조울증, 주요 우울증 및 약물 중독 및 모르핀 의존을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이들 화합물은 각성을 향상시킬 수 있다. PDE4 억제제는 cAMP 수준을 상승시키고, 뉴런의 아포토시스를 방지하는 데 사용될 수 있다. PDE4 억제제는 항염증성인 것으로도 알려져 있다. 뉴런의 아포토시스 방지 및 항염증제를 조합함으로써 이들 화합물은 뇌졸중, 척수 손상, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 근위축성 측삭경화증(ALS) 및 다발성 전신 위축증(MSA)을 비롯한 임의의 질환 또는 손상으로부터 기인하는 신경퇴화의 치료에 유용하게 된다.

따라서, 바람직한 실시양태에 따르면, 본 발명은 유효량의 화학식 I 내지 III에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어 알츠하이머병, 다발성 경화증, 근위축 측삭경화증 (ALS), 다발성 전신 위축증 (MSA), 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 루빈스타인-테이비 증후군 (RSTS), 우울증, 노화, 두부 외상, 뇌졸중, 척수 손상, CNS 저산소증, 대뇌 노쇠, 인지 장애 관련 당뇨병, 마취제의 조기 노출에 의한 기억 결핍, 다발경색성 치매 및 급성 신경변성 질환을 비롯한 다른 신경학적 증상, 및 또한 HIV 및 심혈관 질환으로 인한 기억 장애를 앓는 환자의 치료 방법을 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 NMDA 기능의 감소를 특징으로 하는 질환 상태, 예를 들어 정신분열증을 앓는 환자의 치료 방법에 사용될 수 있다. 또한, 본 화합물은 PDE4의 증가된 수준을 특징으로 하는 정신병, 예를 들어 다양한 유형의 우울증, 예컨대 조울증, 주요 우울증 및 정신 장애 및 신경계 장애의 치료에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 비만을 앓고 있는 환자의 치료 방법 및 뉴런 재생 또는 신경발생을 위한 치료 방법에 사용될 수 있다.

언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 또한 항염증성 활성을 나타낸다. 그 결과, 본 발명의 화합물은 다양한 알레르기성 및 염증성 질환, 특히 시클릭 AMP 수준의 감소 및(또는) 포스포디에스테라제 4 수준의 증가를 특징으로 하는 질환 상태의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 또다른 실시양태에 따르면, 유효량의 화학식 I 내지 III에 따른 화합물 또는 상기 나열된 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 및 염증성 질환 상태의 치료 방법이 제공된다. 이러한 질환 상태로는 천식, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 아토피 피부염, 두드러기, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 춘계 결막염, 호산구 육아종, 건선, 염증성 관절염, 류마티스관절염, 패혈성 쇼크, 궤양성 결장염, 크론병, 심근 및 뇌의 재관류 손상, 만성 사구체신염, 내독소성 쇼크, 성인 호흡곤란 증후군, 남성성유증, 동맥 재협착증, 죽상 경화증, 각화증, 류마티스성 척추염, 골관절염, 열병, 당뇨병, 진폐증, 만성 폐쇄성 기도 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 독성 및 알레르기성 접촉성 습진, 아토피 습진, 지루성 습진, 단순 태선, 일광화상, 항문 부위에서의 가려움증, 원형 탈모증, 비후성 반흔, 전신 홍반 루푸스, 난포 및 광범위 농피증, 내인성 및 외인성 여드름, 주사성 여드름, 베체스병, 아나필락시스 자색 반증 신장염, 염증성 장 질환, 백혈병, 다발성 경화증, 위장 질환, 자가면역 질환, 골다공증 등이 포함된다.

천식, 만성 기관지염, 건선, 알레르기성 비염 및 다른 염증성 질환을 치료하기 위한, 그리고 중앙 피사 인자를 억제하기 위한 PDE4 억제제가 당업계내에서 공지되어 있다. 예를 들어 WO 98/58901호, JP 11-189577호, JP 10-072415호, WO 93/25517호, WO 94/14742호, US 5,814,651호 및 US 5,935,978호를 참조한다. 또한, 이들 참고 문헌에는 PDE4 억제 활성의 측정용 분석법 및 이러한 화합물의 합성 방법이 기재되어 있다. 이들 문헌의 전체 개시 내용은 본원에 참고로 인용된다.

PDE4 억제제는 항생제로서 골다공증을 예방하거나 또는 개선하기 위해, 죽상경화 병변으로부터 콜레스테롤을 결집시킴으로써 심혈관 질환을 치료하기 위해, 류마티스 관절염 (RA)을 치료하기 위해, 이식후 중간엽-세포 증식의 장기 억제를 위해, 양성 전립선 과다형성에 속발성인 비노 폐쇄의 치료를 위해, 화학주성을 억제하고 결장 암 세포의 침입을 감소하기 위해, B 세포 만성 림프구 백혈병 (B-CLL)을 치료하기 위해, 자궁 수축을 억제하기 위해, 폐 혈관 허혈재관류 손상 (IRI)을 줄이기 위해, 각각 수화를 위해, IL-2R 발현을 억제하여 HIV-1 DNA 핵이 기억 T 세포로 유입되는 것을 막기 위해, 글루코스-유도된 인슐린 분비의 증대를 위해, 결장염의 예방 및 치료 모두에서 및 지방 세포 탈과립을 억제하기 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 단독 활성제로 또는 인지 장애의 치료 및(또는) 정신병의 치료에 사용되는 다른 약제, 예를 들어 다른 PDE4 억제제, 칼슘 채널 차단제, 콜린작용성 약물, 아데노신 수용체 조절제, 암파킨 NMDA-R 조절제, mGluR 조절제 및 콜린에스테라제 억제제 (예를 들어, 도네페질, 리바스티지민 및 글란타나민)와 같은 다른 약제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 조합물에서, 각 활성 성분은 그들의 통상의 투여량 범위에 따라 또는 그들의 통상의 투여량 범위 미만의 투여량으로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물의 투여량은 여러가지 고려사항들 중에서도 특히 치료하고자 하는 특정 증후군, 증상의 중증도, 투여 경로, 투여 간격의 빈도, 사용되는 특정 화합물, 화합물의 효능, 화합물의 독성학적 프로파일, 화합물의 약동학적 프로파일 및 임의의 해로운 부작용의 존재 여부를 비롯한 다양한 인자에 좌우된다.

전형적으로, 본 발명의 화합물은 상기 공지된 화합물과 같은 PDE4 억제제에 대해 통상적인 투여량 수준 및 방식으로 투여된다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 0.001 내지 100 mg/kg/일, 바람직하게는 0.01 내지 70 mg/kg/일, 특히 0.01 내지 10 mg/kg/일의 투여량 수준으로, 단일 투여 또는 다중 투여로, 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 단위 투여형은, 예를 들

어 0.1 내지 50 mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 정맥내 투여를 위해서는, 화합물은 단일 투여 또는 다중 투여로, 예를 들어 0.001 내지 50 mg/kg/일, 바람직하게는 0.001 내지 10 mg/kg/일, 특히 0.01 내지 1 mg/kg/일의 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 단위 투여형은, 예를 들어 0.1 내지 10 mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다.

본 발명의 과정을 수행함에 있어서, 특정 완충제, 매질, 시약, 세포, 배양 조건 등에 대한 언급은 제한하고자 하는 것이 아니라 논의가 제공되는 특정 문맥에서 중요하거나 또는 가치가 있는 것으로 당업자가 인지할 모든 관련 물질들을 포함하는 것으로 해석되어야 함은 물론이다. 예를 들어, 종종 한 완충제 또는 배양 매질을 다른 것으로 치환하여, 동일하지 않더라도 유사한 결과를 여전히 얻을 수 있다. 당업자는 과도한 실험을 하지 않고도, 본원에 개시된 방법 및 과정을 사용하는 데 있어서 이러한 치환이 최적으로 그들의 목적을 달성할 수 있도록 하는 이러한 체계 및 방법론에 대한 충분한 지식을 갖고 있을 것이다.

이제 본 발명은 하기 비제한적 실시예를 통하여 추가로 기재될 것이다. 이들 실시예의 개시 내용을 적용함에 있어서, 본 발명에 따라 개시된 방법의 다른 및 다양한 실시양태들이 확실히 당업자에게 제시될 수 있는 것임을 명심해야 한다.

상기에서 및 하기 실시예에서, 모든 온도는 보정되지 않은 섭씨로 나타내고, 달리 언급이 없으면, 모든 부 및 백분율은 중량을 기준한다.

상기 및 하기에서 인용된 모든 출원, 특허 및 공개 문헌의 전체 개시 내용은 본원에 참고로 인용된다.

실시예

실시예 1

2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘

실온에서 물 180 mL 중의 2-브로모-3-히드록시피리딘 (80.5 mmol) 14 g 및 K_2CO_3 (161 mmol) 22.3 g의 혼합물에 I_2 21.0 g을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 3N HCl (수성)을 사용하여 pH 6으로 조심스럽게 중화시켰다. 고체를 진공 여과로 수집하고, 물 (100 mL), 2M 수성 중아황산나트륨 (50 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조하여 황갈색 고체로서 2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘 16.1 g을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3Hz, 1H).

실시예 2A

2-브로모-6-요오도-3-메톡시피리딘

DMF 35 mL 중의 2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘 16.1 g 및 K_2CO_3 7.0 g의 혼합물에 요오도메탄 11 mL를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 100 °C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 150 mL를 첨가하고, 고체를 진공 여과로 수집하였다. 고체를 물로 몇 차례 세척하고, 진공 하에 건조하여 황갈색 고체로서 2-브로모-6-요오도-3-메톡시피리딘 15.7 g을 수득하였다.

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H),

7.14 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

실시예 2B

2-브로모-3-디플루오로메톡시-6-요오도피리딘

DMF 300 mL 중의 2-브로모-3-히드록시-6-요오도피리딘 5.0 g (16.7 mmol)의 용액에 나트륨 클로로디플루오로아세테이트 7.6 g (50 mmol) 및 NaOH 0.70 g (17.5 mmol)을 첨가하였다. 맑은 갈색 용액을 16시간 동안 교반하면서 55 °C로 가온시키고, 진공 하에 농축시키고, H_2O 150 mL로 희석시키고, EtOAc 2 x 150 mL로 추출하였다. 합한 EtOAc 분획을

농축시켜 조생성물 4.0 g을 수득하고, 이를 헥산 중의 2% EtOAc에서 헥산 중의 4% EtOAc로의 구배 용출을 사용하는 SiO₂ 상의 크로마토그래피로 정제하여 연황색 오일로서 2-브로모-3-디플루오로메톡시-6-요오도피리딘 3.43 g (수율 59%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.20Hz, 1H), (s, 3H).

실시예 3

2-시클로펜틸옥시-6-요오도-3-메톡시피리딘

실온에서 DMF 8 mL 중의 NaH 1.0 g (무기 오일 분산도 60%)의 혼합물에 시클로펜탄올 2.2 mL를 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DMF (2 mL) 중의 2-브로모-6-요오도-3-메톡시피리딘 4.95 g의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et₂O (100 mL) 및 물 (100 mL) 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0%에서 10%로의 선형 구배로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황갈색 고체로서 2-시클로펜틸옥시-6-요오도-3-메톡시피리딘 4.0 g을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 4H), 1.7-1.5 (m, 2H).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) 2-시클로부틸옥시-6-요오도-3-메톡시피리딘
- b) 2-시클로프로필메톡시-6-요오도-3-메톡시피리딘
- c) 2,3-디메톡시-6-요오도피리딘
- d) 2-시클로프로필메톡시-3-디플루오로메톡시-6-요오도피리딘
- e) 3-디플루오로메톡시-6-요오도-2-메톡시피리딘
- f) 2-에톡시-6-요오도-3-메톡시피리딘
- g) 6-요오도-2-(2-프로필)옥시-3-메톡시피리딘
- h) 3-디플루오로메톡시-6-요오도-2-(2-프로필)옥시피리딘
- i) 2-시클로부틸옥시-3-디플루오로메톡시-6-요오도피리딘
- j) 6-요오도-3-메톡시-2-[(3R)-테트라히드로푸란-3-일]옥시피리딘
- k) 6-요오도-3-메톡시-2-[테트라히드로푸란-3-일]옥시피리딘

실시예 4

2-시클로펜틸옥시-5-플루오로아니솔

아세트니트릴 100 mL 중의 4-플루오로-2-메톡시페놀 (5.0 g, 35 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (10 g, 72 mmol) 및 브로모시클로펜탄 (10.7 g, 72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et_2O (250 mL) 및 물 (250 mL) 사이에서 분배하였다. 에테르층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고 ($MgSO_4$) 농축시켜 황색 오일로서 2-시클로펜틸옥시-5-플루오로아니솔 5.2 g을 수득하였다.

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) 2-시클로펜틸옥시-3-플루오로아니솔
- b) 5-클로로-2-시클로펜틸옥시아니솔
- c) 2-시클로펜틸옥시-5-메틸아니솔

실시예 5

1-시클로펜틸옥시-4-플루오로-2-메톡시-5-니트로벤젠

0°C에서 아세트산 무수물 15 mL 중의 2-시클로펜틸옥시-5-플루오로아니솔 (2.10 g)의 용액에 70% 질산 0.90 mL를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 0.5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 Na_2CO_3 으로 조심스럽게 중화시켰다. 고체를 진공 여과로 수집하고, 물로 수차례 세척하고 진공 하에 건조하여 황갈색 오일로서 1-시클로펜틸옥시-4-플루오로-2-메톡시-5-니트로벤젠 2.3 g을 수득하였다.

1H NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.1-1.5 (m, 8H).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) 2-시클로펜틸옥시-3-플루오로-1-메톡시-4-니트로벤젠
- b) 4-클로로-1-시클로펜틸옥시-2-메톡시-5-니트로벤젠
- c) 1-시클로펜틸옥시-2-메톡시-4-메틸-5-니트로벤젠

실시예 6

5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시아닐린

$EtOH$ 50 mL 중의 5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시니트로벤젠 2.3 g의 용액에 10% 탄소 상 팔라듐을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 30 psi 수소 하에 진탕시켰다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 $EtOH$ 로 수차례 세척하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 황색 오일로서 5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시아닐린 2.0 g을 수득하고 이를 추가로 정제하지 않았다.

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) 3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시아닐린
- b) 2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시아닐린
- c) 5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸아닐린

실시예 7

3-클로로-4-메톡시-N-(3-피리딜메틸)아닐린

에탄올 (100 mL) 중의 3-피리딘카르복스알데히드 (2.2 g, 20 mmol)의 혼합물에 3-클로로-4-메톡시아닐린 (3.14 g, 20 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 일수화물 (2.0 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 나트륨 보로히드라이드 (0.87 g, 23 mmol)를 4시간에 걸쳐 분할 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 16시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 증발시키고, 나머지 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 농축시켜 황갈색 고체로서 3-클로로-4-메톡시-N-(3-피리딜메틸)아닐린 2.2 g을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 2H), 8.53 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.48 (dd, J=8.8Hz, 2.8Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

하기 화합물을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

a) 3-플루오로-4-디플루오로메톡시-N-(3-피리딜메틸)아닐린

실시예 8A

N-(3-클로로페닐)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민

25 mL 오븐 건조된 아르곤 플러싱된 플라스크에 6-요오도-3-메톡시-2-((3R)-3-테트라히드로푸라닐)옥시피리딘 (0.56 mmol) 180 mg, 3-클로로페닐-N-(3-피리딜메틸)아민 (0.50 mmol) 111 mg, NaOtBu (0.70 mmol) 70 mg, Pd₂dba₃ (0.033 mmol) 30 mg, P(tBu)₃·HBF₄ (0.69 mmol) 20 mg 및 톨루엔 5 mL를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 플러그를 톨루엔으로 수 차례 세척하고, 진공 하에 5 mL로 농축시키고, 실리카 겔 12 g 상으로 로딩하였다. 생성물을 헥산 중의 45%에서 55%의 EtOAc 선형 구배를 사용하여 용출하여 황색 오일로서 N-(3-클로로페닐)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민 83 mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 7.1-6.9 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.0-3.7 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.10 (m, 2H).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

a) tert-부틸 3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

b) tert-부틸 3-[N-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조에이트

c) tert-부틸 3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

d) tert-부틸 3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

e) tert-부틸 3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

f) tert-부틸 3-[N-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

g) tert-부틸 3-[N-(6-이소프로폭시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

h) tert-부틸 3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-이소프로폭시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

- i) tert-부틸 3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- j) 4-(N-{[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-메틸)-N-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- k) 4-(N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- l) tert-부틸 3-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-벤조에이트
- m) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸-N-[4-(2-(테트라히드로피란-2-일)-2H-테트라졸-5-일)페닐]아민
- n) N-시클로헥실-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민
- o) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민
- p) tert-부틸 3-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아미노}벤조에이트
- q) tert-부틸 3-{N-[6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}벤조에이트

실시예 8B

tert-부틸 3-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

톨루엔 10 mL 중의 3-클로로-4-메톡시페닐-N-(3-피리딜메틸)아민 (248 mg, 1 mmol) 및 t-부틸 3-요오도벤조에이트 (450 mg, 1.5 mmol)의 용액에 NaOtBu (150 mg, 1.5 mmol), Pd₂dba₃ (18 mg, 0.02 mmol) 및 P(tBu)₃HBF₄ (12 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 실리카 컬럼 (12 g) 상으로 로딩하였다. 생성물을 헥산 중의 30%에서 45%로의 EtOAc 선형 구배로 용출하여 황색 오일로서 tert-부틸 3-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트를 수득하였다.

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

- a) tert-부틸 4-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- b) tert-부틸 3-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- c) tert-부틸 4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- d) tert-부틸 3-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- e) tert-부틸 3-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- f) tert-부틸 4-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- g) tert-부틸 4-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- h) tert-부틸 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- i) tert-부틸 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트

- j) N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민
- k) tert-부틸 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- l) tert-부틸 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- m) N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-페닐-피리딘-3-일메틸아민
- n) tert-부틸 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트
- o) tert-부틸 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)-(3-플루오로벤질)아미노]벤조에이트
- p) tert-부틸 3-[(2,6-디플루오로벤질)-(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)아미노]벤조에이트

실시예 9

3-[N-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산

tert-부틸 3-[N-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조에이트 (652 mg)를 디클로로메탄 중의 20% TFA 10 mL 중에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 50 mL 및 물 50 mL 사이에서 분배하였다. 수성 분획을 포화 수성 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 5 내지 6으로 조정하고, EtOAc 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 3-[N-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산 440 mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 2H), 8.51 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.30-5.10 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.70 (m, 6H), 1.45 (m, 2H).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) 3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- b) 3-[N-(5,6-디메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조산
- c) 3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- d) 3-[N-(6-시클로프로필메톡시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- e) 3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- f) 3-[N-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- g) 3-[N-(6-이소프로폭시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- h) 3-[N-(5-디플루오로메톡시-6-이소프로폭시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- i) 3-[N-(6-시클로부틸옥시-5-디플루오로메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- j) 4-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- k) 3-[N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- l) 3-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산

- m) 4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- n) 3-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-벤조산
- o) 3-{N-[5-메톡시-6-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]피리딘-3-일메틸아미노}벤조산
- p) 3-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- q) 3-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- r) 4-[N-(2-클로로-5-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)피리딘-3-일메틸아미노]-벤조산
- s) 4-[N-(3-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- f) 3-[N-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- u) 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- v) 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-4-메톡시-2-메틸페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- w) 4-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- x) 3-[N-(5-시클로펜틸옥시-2-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- y) 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)피리딘-3-일메틸아미노]벤조산
- z) 3-[(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)-(3-플루오로벤질)아미노]벤조산
- aa) 3-[(2,6-디플루오로벤질)-(4-디플루오로메톡시-3-플루오로페닐)아미노]벤조산

실시예 10

N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸-N-[4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]아민

N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸-N-[4-(2-(테트라히드로피란-2-일)-2H-테트라졸-5-일)페닐]아민 (180 mg, 0.34 mmol)을 THF (5 mL) 중에 용해시키고, 1N HCl 3 mL를 첨가하였다. 6시간 후에, 실온에서 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 5로 중화시키고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공 하에 농축시켰다. 조질의 잔류물을 레디셉(RediSep) 컬럼 (10 g, 실리카 겔) 상에 로딩하고, 생성물을 EtOAc 중의 0%에서 5%로의 MeOH 선형 구배를 사용하여 20분에 걸쳐 용출하여 황색 고체로서 N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸-N-[4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]아민 70 mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.4-5.2 (m, 3H), 4.0-3.7 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.11 (m, 2H).

실시예 11

N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸아민

4-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (110 mg)를 디클로로메탄 중의 20% TFA 10 mL 중에 용해시키고, 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 농축시키고, EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ 사이에서 분배하였다. EtOAc를 분리하고, 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축시켜 황갈색 고체로서 N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸아민 45 mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.6-4.3 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.9-1.6 (m, 4H).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-3-일-피리딘-3-일메틸아민,
- b) N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-N-피페리딘-4-일메틸-피리딘-3-일메틸아민,
- c) (6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민 염산염,
- d) (6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-4-일메틸-아민,
- e) (6-시클로프로필메톡시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민,
- f) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-3-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,
- g) 6-이소프로폭시-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,
- h) 6-(시클로프로필메톡시)-5-(디플루오로메톡시)-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 트리플루오로아세테이트,
- i) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-페닐-N-피페리딘-4-일피리딘-2-아민,
- j) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리미딘-5-일메틸)피리딘-2-아민.

실시예 12A

N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-4-일)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민

디클로로메탄 (1 mL) 및 피리딘 (0.12 mL) 중의 N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸아민 (10 mg)의 용액을 벤젠술폰닐 클로라이드 (10 mg)를 함유하는 바이알에 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에서 분배하였다. EtOAc를 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 적갈색 고체로서 N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-4-일)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민 4 mg을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.49 (br, 2H), 7.78 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.7-7.5 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.5, 1H), 5.83 (d, J=8.5, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 2H), 3.8-3.7 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.2-1.9 (m, 3H), 1.9-1.6 (m, 5H).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) N-(1-벤젠술폰닐피페리딘-3-일)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,
- b) N-(1-메탄술폰닐피페리딘-3-일)-N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아민,
- c) 1-(4-{N-[5-메톡시-6-(3R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-피리딘-2-일]-피리딘-3-일메틸아미노}-N-피페리딘-1-일)에탄온,
- d) {4-[(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피리딘-3-일메틸-아미노]-피페리딘-1-일}-[4-플루오로-페닐]-메탄온,
- e) (6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-피리딘-3-일메틸-아민,
- f) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-3-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,
- g) 6-이소프로폭시-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민 옥살레이트,
- h) 6-(시클로프로필메톡시)-5-(디플루오로메톡시)-N-피페리딘-4-일-N-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-아민-트리플루오로아세트,
- i) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-페닐-N-피페리딘-4-일피리딘-2-아민,
- j) 6-(시클로펜틸옥시)-5-메톡시-N-피페리딘-4-일-N-(피리미딘-5-일메틸)피리딘-2-아민.

실시예 12B

N-메틸-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민

디메틸아세트아미드 (5 mL) 및 CsCO₃ (200 mg) 중의 (6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민 (100 mg)의 용액에 메틸 요오다이드 (15 μl)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열하여 모든 출발 물질을 소모시켰다. 혼합물을 빙수 및 에틸 아세테이트 증류로 부었다. 유기 층을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 농축시켰다. 생성된 갈색 잔류물을 HPLC로 정제하여 N-메틸-(6-시클로펜틸옥시-5-메톡시-피리딘-2-일)-피페리딘-4-일-피리딘-3-일메틸-아민 10 mg을 수득하였다. MS:(ES) m/z 397 (M + H).

실시예 13

4-플루오로-{N-4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조일}벤젠술폰아미드

4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]벤조산 (50 mg, 0.14 mmol), 4-플루오로벤젠술폰아미드 (49 mg, 0.28 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 (54 mg, 0.28 mmol), 및 디메틸아미노 피리딘 (35 mg, 0.28 mmol)의 혼합물을 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 20% 수성 NH₄OAc 사이에서 분배하였다. EtOAc를 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 100% EtOAc로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔)로 정제하여 백색 고체로서 4-플루오로-{N-4-[N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-피리딘-3-일메틸아미노]-벤조일}벤젠술폰아미드 38 mg을 수득하였다.

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.5-8.4 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.0-6.8 (m, 3H), 6.63 (d, J=9.0, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

실시예 14A

3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산

0°C에서 디클로로메탄 (20 mL) 중의 3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-메틸-아미노]-벤조산 에틸 에스테르 (0.3 g, 0.78 mmol)의 냉각된 용액에 BBr₃ (5 mL, CH₂Cl₂ 중의 1 M)의 용액을 첨가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응물을 MeOH로 주의하여 켄칭하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (30 mL) 중에 용해시키고, 진한 HCl (1 mL)을 첨가하고, 환류에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 수성 NaHCO₃ 용액으로 염기화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, CH₂Cl₂ 중의 20% 아세톤)로 정제하여 3-[(4-플루오로-3-히드록시-페닐)-피리딘-3-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 0.12 g을 수득하였다.

실시예 14B

3-[4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐]-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르

실온에서 디클로로메탄 (10 mL) 중의 3-[(4-플루오로-3-히드록시-페닐)-피리딘-3-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 (0.12 g)의 용액에 (S)-3-히드록시테트라히드로푸란 (0.03 g), PPh₃ (0.13 g)을 첨가하고, 이어서 디-tert-부틸아조디카르복실레이트 (0.12 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, MP-TsOH 수지 (0.3 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하고, 수지를 여과로 수집하고, CH₂Cl₂로 세척하였다. 그 다음, 생성물을 CH₂Cl₂ 중의 10% Et₃Ndm로 용리시키고, 농축시켜 3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 0.12 g을 수득하였다.

실시예 14C

3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산

THF (2 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 중의 3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 및 LiOH (50 mg)의 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 희석된 수성 HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 3% MeOH 및 0.5% AcOH)로 정제하여 3-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-메틸-아미노]-벤조산을 수득하였다. MS:(ES) m/z 409 (M + H⁺).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) 4-[(4-플루오로-3-(R)-(테트라히드로푸란-3-일옥시)-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산
- b) 3-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산
- c) 4-[(3-시클로펜틸옥시-4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산
- d) 3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산
- e) 4-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산
- f) 3-[(3-플루오로-벤질)-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-아미노]-벤조산
- g) 3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일메틸-아미노]-벤조산

h) 3-[(4-아세틸-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산

실시예 15A

2-메톡시-4-[(티아졸-5-일메틸)-아미노]-벤조산 메틸 에스테르

디클로로에탄 (30 mL) 중의 메틸 4-아미노-2-메톡시벤조에이트 (1.50 g, 8.3 mmol)의 용액에 티아졸-5-카르복스알데히드 (0.98 g, 8.7 mmol)를 첨가한 후, 아세트산 몇 방울을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.76 g, 17.7 mmol)를 분할 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 및 1N 수성 NaOH 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (3 x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황갈색 오일로서 2-메톡시-4-[(티아졸-5-일메틸)-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 90% 수율 (2.04 g)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.64 (d, J=1.0Hz, 2H), 6.16 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.23 (dd, J=2.2, 8.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.75 (d, J=0.7Hz, 1H).

하기 화합물들을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

a) 3-[(티아졸-5-일메틸)-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르

b) 4-[(티아졸-5-일메틸)-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르

c) (3-플루오로-4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아민

d) (3-플루오로-4-메톡시-페닐)-피리딘-4-일메틸-아민

e) (3-플루오로-벤질)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-아민

f) 2-메톡시-4-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-벤조산 메틸 에스테르

g) 2-메톡시-5-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-벤조산 메틸 에스테르

h) 1-{2-메톡시-4-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-페닐}-에탄온

i) (4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아민

j) N-{2-메톡시-5-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-페닐}이소부티르아미드

실시예 15B

4-[(4-tert-부톡시카르보닐-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르

2-메톡시-4-[(티아졸-5-일메틸)-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 (698 mg, 2.51 mmol) 및 tert-부틸 4-브로모벤조에이트 (1.04 g, 4.05 mmol)를 함유한 둥근 바닥 플라스크를 10분 동안 아르곤으로 퍼징한 후, 톨루엔 (5 mL) 및 DME (5 mL)를 첨가하였다. 그 다음, 생성된 용액을 아르곤 하에 Pd₂(dba)₃ (117 mg, 0.128 mmol) 및 분말화된 수산화나트륨 (200 mg, 5.0 mmol)을 함유한 쉘렌크 플라스크에 옮겼다. 트리-tert-부틸 포스핀 (헥산 용액 중의 10 중량%, 1.41 mL, 0.539 mmol)을 쉘렌크 플라스크에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하고, 냉각시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 4-[(4-tert-부톡시카르보닐-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 710 mg을 수득하였다 (62%).

¹H NMR: (300

MHz, CDCl₃) 1.59 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.58 (d, J=2.2, 1H), 6.63 (dd, J=2.2, 8.5, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.76 (bs, 1H), 7.78 (d, J=8.6, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.70 (s, 1H).

하기 화합물을 상기 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

- a) 4-[(3-tert-부톡시카르보닐-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르
- b) 4-[(3-tert-부톡시카르보닐-페닐)-피리딘-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르
- c) 4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르
- d) 5-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르
- e) 1-{4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-페닐}-에탄온
- f) 3-[(4-아세틸-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르
- g) 4-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르
- h) 3-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르
- i) 3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 에틸 에스테르
- j) 4-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 에틸 에스테르
- k) 3-[(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-피리딘-4-일메틸-아미노]-벤조산 에틸 에스테르
- l) 3-[(3-플루오로-벤질)-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-아미노]-벤조산 에틸 에스테르
- m) 3-[(3-이소부틸아미노-4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르

실시예 15C

4-[(4-tert-부톡시카르보닐-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산

메탄올-물-테트라히드로푸란 (6 mL, 1:1:1/v:v:v)의 혼합물 중의 4-[(4-tert-부톡시카르보닐-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르 (710 mg, 1.56 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (139 mg, 3.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 유기 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하고, 층을 분리하였다. 수성층을 1N 수성 HCl로 중화시키고, 에틸 아세테이트 (9 x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 농축시켜 발포체로서 4-[(4-tert-부톡시카르보닐-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 462 mg을 수득하였다 (수율 67%).

실시예 15D

4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-벤조산 tert-부틸 에스테르

실온에서 디클로로메탄 (20 mL) 중의 4-[(4-tert-부톡시카르보닐-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤조산 (462 mg, 1.05 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (225 μl, 2.62 mmol)를 적가한 후, DMF (2 방울)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축 건조하여 황색 발포체를 형성하였다. 그 다음, 이 조물질을 THF (10

mL) 중에 용해시킨 후, 실온에서 NH_4OH (4 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 H_2O 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피를 하여 백색 발포체로서 목적하는 벤즈아미드 371 mg을 수득하였다 (수율 80%). MS:(ES) m/z 440.3 (M + H^+).

하기 화합물을 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

- a) 3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르
- b) 3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르
- c) 4-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드
- d) 5-[(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-2-메톡시-벤즈아미드

실시예 15E

4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산

실온에서 CH_2Cl_2 (3 mL) 중의 4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산 tert-부틸 에스테르 (371 mg, 0.845 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (260 μl , 3.375 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 110°C로 1시간 동안 가열하고, 이를 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피를 하여 백색 고체로서 4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산 214 mg을 66%의 수율로 수득하였다.

하기 화합물들 상기 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

- a) 4-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산
- b) 3-[(4-카르바모일-3-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산
- c) 3-[(3-메톡시-4-메틸카르바모일-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산
- d) 4-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산
- e) 3-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-티아졸-5-일메틸-아미노]-벤조산
- f) 3-[(3-이소부티로일아미노-4-메톡시-페닐)-피리딘-3-일메틸-아미노]-벤조산

실시예 16

타입 4 포스포디에스테라제 억제 활성의 시험관내 측정

인간 PDE4를 재조합 효소를 발현하는 바쿨로바이러스(baculovirus)-감염 Sf9 세포로부터 얻었다. hPDE-4D6을 코딩하는 cDNA를 바쿨로바이러스 벡터 내로 서브클로닝하였다.

곤충 세포 (Sf9)를 바쿨로바이러스로 감염시키고, 세포를 단백질이 발현될 때까지 배양하였다. 바쿨로바이러스-감염 세포를 용해시키고, 용해물을 hPDE-4D6 효소원으로 사용하였다. 효소를 DEAE 이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 부분적으로 정제하였다. 이 과정을 다른 PDE-4 효소를 코딩하는 cDNA를 사용하여 반복할 수 있다.

분석법:

타입 4 포스포디에스테라제는 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)를 5'-아데노신 모노포스페이트 (5'-AMP)로 전환시킨다. 뉴클레오티다제는 5'-AMP를 아데노신으로 전환시킨다. 따라서, PDE4 및 뉴클레오티다제의 합쳐진 활성은

cAMP를 아데노신으로 전환시킨다. 아데노신은 중성 알루미늄 칼럼에 의하여 cAMP로부터 용이하게 분리된다. 이 분석법에서 포스포디에스테라제 억제제는 cAMP의 아데노신으로의 전환을 막고, 결과적으로 PDE4 억제제는 아데노신의 감소를 일으킨다.

hPDE-4D6을 발현시키는 세포 용해물 (40 μ l)을 분석 믹스 50 μ l 및 억제제 10 μ l와 합하고, 실온에서 12분 동안 배양하였다. 분석 성분의 최종 농도는 효소 0.4 μ g, 10 mM 트리스-HCl (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 3 μ M cAMP, 0.002 U 5'-뉴클레오티다제 및 3 x 10⁴ cpm [3H]cAMP이었다. 비등하는 5 mM HCl 100 μ l를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 반응 혼합물의 75 μ l의 분취량을 각 웰로부터 알루미늄 칼럼 (멀티플레이트; 밀리포어(Multiplate; Millipore))으로 옮겼다. 2000 rpm에서 2분 동안 회전시켜 표지된 아데노신을 옵티플레이트(OptiPlate) 내로 용리시키고, 웰당 150 μ l의 섬광액을 옵티플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 약 30분 동안 진탕하고, [³H]아데노신의 cpm을 팩카드 탐카운트(Packard Topcount) 96 카운터를 사용하여 측정하였다.

모든 시험 화합물을 100% DMSO에 용해하고, DMSO의 최종 농도가 0.1%가 되도록 희석시켜 분석하였다. DMSO는 이 농도에서 효소 활성에 영향을 미치지 않는다.

아데노신 농도의 감소는 PDE 활성 억제제의 지표이다. pIC₅₀ 값은 0.1 nM 내지 10,000nM 범위인 화합물의 6 내지 12개의 농도를 스크리닝하여 측정된 다음, 3H-아데노신 농도에 대해 약물 농도를 플로팅하였다. 비선형 회귀 소프트웨어 (Assay Explorer®)를 사용하여 pIC₅₀ 값을 평가하였다.

본 발명의 바람직한 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 1000 nM 미만, 특히 100 nM 미만이었다.

실시에 17 (방법 A)

학습 및 기억에 대한 생체내 시험인 래트에서의 수동적 기피

문헌 [Zhang, H.-T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J. and O'Donnell, J. M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204]에 이미 기술된 바에 따라 시험을 수행하였다. 장치 (모델 E10-16SC, 콜본 인스트루먼트(Coulbourn Instruments), 미국 필라델피아주 엘렌타운(allentown) 소재)는 길로틴형 도어(guillotine door)에 의해 어둡게 한 칸에 연결된, 조명을 설치한 칸을 갖는 두 개의 칸막이 방으로 이루어져 있다. 어두운 칸의 바닥은 스테인레스 강 막대로 이루어져 있고, 이를 통하여 전기 발바닥-쇼크가 일정한 전류원으로 부터 전달될 수 있다. 먼저, 모든 실험군을 실험 시작 하루 전에 장치에 익숙하도록 했다. 훈련하는 동안 래트 (250 내지 350 g 중량의 수컷 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) (Harlan))를 길로틴형 도어를 올리기 전 1분 동안 닫힌 길로틴형 도어로부터 멀리 향해있는 조명이 설치된 칸에 넣어두었다. 어두운 칸으로 들어가는 잠복기를 기록하였다. 래트가 어두운 칸으로 들어간 후, 도어를 닫고 3초간 0.5 mA의 전기 쇼크를 주었다. 24시간 경과 후에, 래트에게 0.1 mg/kg MK-801 또는 식염수를 투여하였고, 30분 후에 (체류 시험을 시작하기 30분 전에) 식염수 또는 시험 화합물 (0.1 내지 2.5 mg/kg의 투여량, 복강내)을 주사하였다. 다시, 래트를 길로틴형 도어를 열어둔 채로 조명이 설치된 칸에 넣었다. 어두운 칸으로 들어가는 잠복기를 최대 180초 동안 기록하였고, 이 시점에서 시험을 종결하였다.

모든 데이터를 분산 분석법 (ANOVA)으로 분석하였고, 큐만-쿨스(Kewman-Keuls) 시험을 사용하여 개별 비교를 행하였다. 자연 그대로의 래트는 조명이 설치된 칸에서 어두운 칸으로 건너가는데 평균 30초 미만이 소요되었다.

그러나, 전기 충격에 노출한 지 24시간 후에, 비히클로 예비처리한 대부분의 래트는 어두운 칸으로 다시 들어가지 않았으며, 평균 잠복기는 175 초 이하 (p < 0.001)로 증가하였다. MK-801 (0.1 mg/kg)로의 예비처리는 비히클과 비교하였을 때 이 잠복기를 확연히 감소시켰다 (p < 0.001). MK-801의 이러한 기억상실성 효과는 투여량-의존 방식으로 실제 시험 화합물에 의해 통계적으로 유의한 방식으로 반전되었다.

실시에 17 (방법 B)

학습 및 기억에 대한 생체내 시험인 래트에서의 방사형 통로 미로 과제

문헌 [Zhang, H.-T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J. and O'Donnell, J. M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204]에 이미 기술된 바에 따라 시험을 수행하였다. 처음 들어간 날로부터 5

일 후, 래트 (250 내지 350 g 중량의 수컷 스프라그-돌리 (Harlan))를 8 개의 통로를 가진 방사형 미로 (각 통로는 60 x 10 x 12 cm 길이이고, 미로는 바닥 위로 70 cm 상승되어 있음)에 넣고, 2일 동안 적응시켰다. 이어서 래트를 각각 음식물 웰에 근접하게 놓인 음식물 펠릿과 함께 5분 동안 미로의 중앙에 둔 다음, 다음날은 통로 끝에 있는 웰에 두고, 하루에 2회 수행하였다. 다음으로, 무작위로 선택된 4개의 통로에 각각 하나의 음식물 펠릿을 미끼로 놓았다. 래트를 중앙 플랫폼 (직경 26 cm)에 15초간 가두어 둔 다음, 음식물의 모든 펠릿을 수집하거나 또는 10분이 경과할 때까지 (어떻게 먼저 일어나든지), 미로를 통하여 자유롭게 움직이도록 하였다. 4개의 파라미터를 기록하였다: 1) 작업 기억 오차, 즉, 동일한 시험을 하는 동안 이미 방문했던 미끼가 있는 통로로의 입장; 2) 기준(reference) 기억 오차, 즉, 미끼가 없는 통로로의 입장; 3) 총 통로 입장; 및 4) 시험 기간 (초), 즉, 미로에서 모든 펠릿을 수집하는데 소요된 시간. 5 회의 연속적인 시험에서 작업 기억 오차가 0이고, 평균 기준 기억 오차가 1 미만인 경우, 래트에게 약물 시험을 시작하였다. 시험 화합물 또는 식염수를 주사하고, 15분 후에 (시험 45분 전에) 비히클 또는 시험 약제를 주사하였다. 실험을 미로 밖의 수 개의 가시적인 신호를 갖는 불이 켜진 방에서 수행하였다.

모든 데이터를 분산 분석법 (ANOVA)으로 분석하였으며; 큐만-쿨스 시험을 사용하여 개별 비교를 행하였다. 대조군과 비교하여, MK-801 (0.1 mg/kg, 복막내)는 작업 및 관련 기억 오류 ($p < 0.01$) 둘 다의 빈도를 증가시켰다. 작업 기억에 대한 MK-801의 이러한 기억상실성 효과는 투여량-의존 방식으로의 실제 시험 화합물의 투여에 의해 통계적으로 유의한 방식으로 반전되었다.

상기 실시예는 일반적으로 또는 구체적으로 기술된 반응물을 치환하고(하거나) 상기 실시예에서 사용된 본 발명의 조건들을 실시함으로써 유사한 성공을 거두면서 반복될 수 있다.

본 발명은 특정 화합물의 제조에 대해서 예시되었지만, 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 본 발명이 변형 및 변경될 수 있다는 것은 명백하다.