

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

**(51) Int. Cl.<sup>7</sup>**  
**A61K 45/00**

**(11) 공개번호** 특2001-0051274  
**(43) 공개일자** 2001년06월25일

---

<b>(21) 출원번호</b>	10-2000-0063351
<b>(22) 출원일자</b>	2000년 10월 27일
<b>(30) 우선권주장</b>	60/162,340 1999년 10월 29일 미국(US)
<b>(71) 출원인</b>	화이자 프로덕츠 인코포레이티드 실버스타인 아씨 애이.
	미국 코넥티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
<b>(72) 발명자</b>	챈유핑리앙
	미국 코넥티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 센트럴 리서치
	하마나카에르네스트 세이치
	미국 코넥티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 센트럴 리서치
<b>(74) 대리인</b>	김창세

---

**심사청구 : 있음**

**(54) 코르티코트로핀 방출인자 길항제 및 이를 포함하는 약학조성을**

**요약**

본 발명은 코르티코트로핀 방출인자(corticotropin releasing factor, CRF) 길항제를 단독으로 또는 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 길항제와 조합하여 사용함으로써, 동물, 바람직하게는 인간 또는 애완동물을 비롯한 포유동물에서 신드롬 X(Syndrome X)를 치료하거나 예방하는 효과를 포함하는 처방학적 효과를 수득하기 위한 조성을 및 방법에 관한 것이다.

**영세서**

**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술**

본 발명은 코르티코트로핀 방출인자(corticotropin releasing factor, CRF) 길항제를 단독으로 또는 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 길항제와 조합하여 사용함으로써, 동물, 바람직하게는 인간 및 애완동물을 비롯한 포유동물에서 신드롬 X(Syndrome X)를 치료하거나 예방하는 효과를 포함하는 처방학적 효과를 수득하기 위한 조성을 및 방법에 관한 것이다.

대사성 증후군, 복합대사성 증후군 또는 인슐린 저항성 증후군으로도 공지되어 있는 신드롬 X는 비만증, 이상지방단백혈증(낮은 수준의 고밀도지단백(HDL), 높은 수준의 저밀도지단백(LDL), 높은 수준의 초저밀도지단백(VLDL) 및 높은 수준의 트리글리세라이드), 고인슐린혈증, 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 및 고혈압(죽상경화증 X, 문헌[F.P. Woodford, J. Davignon, A. Sniderman(Eds.), Elsevier Science BV, Amsterdam, 520-524, 1995] 참조)을 특징으로 하는 탄수화물과 지방 대사의 복합된 장애들을 포함한다. 신드롬 X는 심혈관 질환이 발병할 위험이 높음을 나타낸다.

쿠싱병(Cushing's disease)과 신드롬 X는 놀라운 유사성을 나타내는데, 이들은 둘다 내장 비만증, 고혈압, 인슐린 저항성, 글루코스 불내성 및 고지방혈증을 특징으로 한다(문헌[Endocrine Research, 22(4), 701-708, 1996] 참조). 쿠싱병은 부신피질에서 가장 중요한 인간 글루코코르티코이드인 코르티솔이 과분비됨에 따라 발병한다. 코르티솔은 내장내 지방 축적 및 인슐린 저항성을 야기하는 것으로 알려져 있다(문헌[Pennington Cent. Nutr. Ser., 5(Molecular and Genetic Aspects of Obesity), 340-352, 1996], 문헌[Nutrition, 13, 795-803, 1997] 및 문헌[Prog. Obes. Res., 7, 505-510, 1996] 참조). 코르티솔은 간에서 글루코스신합성 및 글리코겐 저장을 촉진시키며 혈중 글루코스 농도를 증가시킨다. 코르티솔은 또한 지방분해 호르몬에 대한 지방 조직의 민감성을 증가시켜 지방산 수준을 높임으로써, 트리글리세라이드의 합성과 VLDL(초저밀도지단백)의 분비를 촉진시킨다. VLDL은 LDL(저밀도지단백) 수용체에 의해 대부분 간에 축적되는 VLDL 잔류물 또는 LDL로 전환되며, 이에 따라 LDL 수용체의 다운-레귤레이션(down-regulation)이 일어나서 결과적으로 고트리글리세라이드혈증 및 고-아포베타지단백혈증이 유발된다. 인간에서 글루코코르티코이드의 분비 및 민감성 이상 현상은 고혈압 및 인슐린 저항성과 관련되어 있는 것으로 밝혀져 있다(문헌[Endocrine Research, 22(4), 701-708, 1996] 및 문헌[Hypertension, 31, 891-895, 1998] 참조). 코르티솔의 과분비 현상은 ACTH(부신피질자극 호르몬)의 과도한 분비에 기인한 결과이다. ACTH를 투여하면 동물에서 혈압이 증가하는 것으로 밝혀져 있다(문헌[J. Hypertension, 16, 593-600, 1998] 참조). ACTH의 분비는 그의 분비 호르몬인 코르티코트로핀 방출인자(CRF 또는 CRH)에 의해 조절된다. 따라서, CRF(CRH) 길항제는 ACTH의 분비를 감소시킴으로써 글루코코르티코이드의 과

분비를 경감시켜 신드롬 X의 치료에 처방학적 이점을 제공할 것이다.

또한, 신체내에 존재하는 글루코코르티코이드의 수준은 CRF의 농도에 의해서 주로 결정되지만, 이것에만 의존하지는 않으므로 CRF 길항제와 GR 길항제를 병용함으로써 CRF 길항제만을 사용하는 경우에 비해 신드롬 X의 치료에 있어서 더 큰 처방학적 이점을 수득할 수 있을 것이다.

1997년 7월 17일자로 공개된 국제 특허원 공개공보 제 WO 97/25042 호에는 신드롬 X의 치료가 필요한 인간 또는 그밖의 동물에게 PPAR $\alpha$  및 PPAR $\gamma$ 의 작용제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체를 투여함으로써 신드롬 X를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 개시되어 있다.

1999년 4월 15일자로 공개된 국제 특허원 공개공보 제 WO 99/17761 호에는 혈청내 글루코스 수준이 정상인 당뇨병이 없는 동물에서 신드롬 X의 특징적인 징후들을 치료하거나 경감시키기 위한, 노르디하이드로구아이아레트산의 용도가 개시되어 있다.

CRF 길항제는 미국 특허 제 4,605,642 호 및 제 5,063,245 호에 개시되어 있다. CRF 길항제는 또한 국제 특허원 공개공보 제 WO 95/33750 호, 제 WO 95/34563 호, 제 WO 94/13661 호, 제 WO 94/13644 호, 제 WO 94/13643 호, 제 WO 94/13676 호, 제 WO 94/13677 호, 제 WO 95/33727 호, 제 WO 98/05661 호, 제 WO 98/08847 호, 제 WO 98/08846 호, 및 유럽 특허 공개공보 제 EP 778277 호 및 제 EP 773023 호에 기술되어 있다. CRF 길항제는 또한 하기 특허 공개공보들에 개시되어 있다: 제 EP 576350 호, 제 EP 659747 호, 제 EP 812831 호, 제 WO 95/10506 호, 제 WO 96/35689 호, 제 WO 96/39400 호, 제 WO 97/00868 호, 제 WO 97/14684 호, 제 WO 97/29109 호, 제 WO 97/29110 호, 제 WO 97/35539 호, 제 WO 97/35580 호, 제 WO 97/35846 호, 제 WO 97/44038 호, 제 WO 97/45421 호, 제 WO 98/03510 호, 제 WO 98/08821 호, 제 WO 98/11075 호, 제 WO 98/15543 호, 제 WO 98/21200 호, 제 WO 98/27066 호, 제 WO 98/29397 호, 제 WO 98/29413 호, 제 WO 98/42699 호, 제 WO 98/35967 호, 제 WO 98/42706 호, 제 WO 98/45295 호, 제 WO 98/47874 호, 제 WO 98/47903 호, 제 WO 98/51312 호, 제 WO 99/01454 호, 제 WO 99/01439 호, 제 WO 99/10350 호, 제 WO 99/12908 호, 제 WO 99/00373 호, 제 WO 99/38868 호, 제 WO 99/51597 호, 제 WO 99/51599 호, 제 WO 99/40089 호, 제 WO 99/51598 호 및 제 WO 99/51600 호. CRF 길항제는 또한 미국 특허 제 5,109,111 호, 제 5,132,111 호, 제 5,245,009 호, 제 5,464,847 호, 제 5,493,006 호, 제 5,510,458 호, 제 5,644,057 호, 제 5,663,292 호, 제 5,668,145 호, 제 5,705,646 호, 제 5,712,303 호 및 제 5,723,608 호에 개시되어 있다. CRF 길항제들에 관한 특허 문헌들의 개관은 크리스토스(T.E. Christos) 및 아르바니티스(A. Arvanitis)의 문헌[Exp. Opin. Ther. Patents, 8(2), 143-152, 1998]에 기술되어 있다.

CRF 길항제의 중요성은 문헌에 개시되어 있다: 문헌[P. Black, Scientific American: "Science & Medicine", 2, 16-25, 1995], 로벤버그(T. Lovenberg) 등의 문헌[Current Pharmaceutical Design, 1, 305-316, 1995], 칼머스(D.T. Chalmers) 등의 문헌[Trends in Pharmacological Sciences, 166-172, April 1996] 및 미국 특허 제 5,063,245 호. CRF 길항제가 갖는 활성들의 개요는 오웬스(M.J. Owens) 등의 문헌[Pharm. Rev., 43, 425-473, 1991]에서 찾아볼 수 있다. CRF 길항제는 인간 및 동물들에서 스트레스-관련 질병, 기분장애, 예를 들어 우울증, 주요 우울장애, 단일 에피소드 우울증, 재발성 우울증, 아동학대에 기인한 우울증, 산후우울증, 경우우울증, 양극성장애 및 순환성기분장애; 만성 피로 증후군; 섭취장애, 예를 들어 식욕부진 및 신경성 대식증; 범불안장애; 공황장애; 공포증; 강박성 장애; 외상후 스트레스 장애; 통증 감지, 예를 들어 근섬유통(fibromyalgia); 두통; 위장관 질환; 출혈성 스트레스; 궤양; 스트레스-유도된 정신병적 에피소드; 열병; 설사; 수술후 장폐색; 결장 민감성; 자극성 장 증후군; 크론병(Crohn's disease); 연축성 결장; 염증성 장애, 예를 들어 류마티스성 관절염 및 골관절염; 통증; 천식; 건선; 알레르기; 골다공증; 조산; 고혈압; 유탈성 심장부전; 수면장애; 신경변성 질환, 예를 들어 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 알츠하이머형 노인성치매, 다발경색성 치매, 파킨슨병(Parkinson's disease) 및 헌팅تون병(Huntington's disease); 두부 외상; 허혈성 신경세포 손상; 흥분독성 신경세포 손상; 간질; 발작; 척수 손상; 정신사회적 왜소증; 정상갑상선 기능부전 증후군; 비정상적인 항이뇨호르몬의 증후군; 비만; 화학약품 의존성 및 중독; 약물 및 알콜 금단 증후군; 불임증; 암; 근육경련; 노실금증; 저혈당증; 면역기능장애, 예를 들어 스트레스-유도된 면역기능장애, 면역억제 및 인간 면역결핍증 바이러스 감염증; 및 스트레스-유도된 감염증의 치료에 효과적인 것으로 당해 분야에 기술되어 있다.

GR 길항제는 하기 참고문헌들에 개시되어 있다: 2000년 3월 27일자로 출원되고 그의 양수인에게 양도된 국제 특허원 제 PCT/IB00/00366 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 99/41256 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 99/41257 호; 미국 특허 제 5,696,127 호; 유럽 특허 공개공보 제 188,396 호; 유럽 특허 공개공보 제 683,172 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 98/26783 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 98/27986 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 98/31702 호; 유럽 특허 공개공보 제 903,146 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 99/41256 호; 및 국제 특허원 공개공보 제 WO 99/41257 호.

GR 조절제(예를 들어, 작용제, 부분 작용제, 길항제 및 부분 길항제)는 신체에서 글루코코르티코이드의 과잉 또는 결핍과 관련된 질환의 치료에 사용할 수 있다. 이와 같이, 이들을 사용하여 비만증, 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압, 신드롬 X, 우울증, 불안증, 녹내장, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS), 신경변성(예를 들어, 알츠하이머병 및 파킨슨병), 인지력 증대, 쿠싱병, 아디슨병(Addison's disease), 골다공증, 신체허약, 염증성 질환(예를 들어, 골관절염, 류마티스성 관절염, 천식 및 비염), 부신기능 시험, 바이러스 감염, 면역결핍증, 면역제어, 자가면역 질환, 알레르기, 상처 치유, 강박행동, 다중-약물 저항성, 중독성, 정신병, 식욕부진, 악액질, 외상후 스트레스 증후군, 수술후 골절 및 의료적 이화작용과 같은 질환들을 치료할 수 있으며, 근육의 약화를 예방할 수 있다.

전술되고 후술될 미국 특허, 미국 특허원, PCT 국제 특허원, 공개된 유럽 특허원 및 공개된 PCT 국제 특허원들은 모두 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 코르티코트로판 방출인자(CRF) 길항제를 단독으로 또는 글루코코르티코이드 수용체의

길항제와 조합하여 사용함으로써, 동물, 바람직하게는 인간을 비롯한 포유동물 및 애완동물에서 신드롬 X를 치료하거나 예방하기 위한 조성을 및 방법을 제공하는 것이다.

### 발명의 구성 및 작용

본 발명은 일정량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제를 동물에게 투여함을 포함하는, 동물에서 신드롬 X를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 치료 효과량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제를 투여하는 상기 방법을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 코르티코트로핀 방출인자 길항제가 이하에 기술한 바와 같이 특정한 화학식을 갖는 화합물인 상기 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 치료 효과량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제 및 치료 효과량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 동물에게 투여함을 포함하는, 동물에서 신드롬 X를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 코르티코트로핀 방출인자 길항제가 이하에 기술된 바와 같은 특정 화학식을 갖는 화합물인 상기 방법을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 치환기들이 이하에 정의된 바와 같은 하기 화학식 19의 화합물인 상기 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 일정량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 신드롬 X를 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 치료 효과량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제를 포함하는 상기 조성을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 코르티코트로핀 방출인자가 이하에 기술한 바와 같은 특정 화학식을 갖는 화합물인 상기 조성을 제공한다.

또한, 본 발명은 치료 효과량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제, 치료 효과량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 신드롬 X를 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 코르티코트로핀 방출인자 길항제가 이하에 기술한 바와 같은 특정 화학식을 갖는 화합물인 상기 조성을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 치환기들이 이하에 정의된 바와 같은 하기 화학식 19의 화합물인 상기 조성을 제공한다.

또한, 본 발명은 치료 효과량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 단위 투여 형태; 치료 효과량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 단위 투여 형태; 및 상기 제 1 투여 형태와 제 2 투여 형태를 함유하기 위한 용기를 포함하는 키트(kit)를 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 코르티코트로핀 방출인자 길항제가 이하에 기술한 바와 같은 특정 화학식을 갖는 화합물인 상기 키트를 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 치환기들이 이하에 정의된 바와 같은 하기 화학식 19의 화합물인 상기 키트를 제공한다.

본 발명은 또한 바람직하게는 단독으로 사용되거나 또는 글루코코르티코이드 수용체(GR) 길항제와 조합되어 사용되는 코르티코트로핀 방출인자(CRF) 길항제, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는, 신드롬 X를 치료하거나 예방하는 효과와 같은 처방학적 효과를 달성하는데 유용한 조성을; 및 바람직하게는 신드롬 X의 치료가 필요한 동물, 바람직하게는 인간을 비롯한 포유동물 또는 애완동물에게 CRF 길항제 및 GR 길항제를 투여함을 포함하는, 신드롬 X를 치료하거나 예방하는 효과와 같은 처방학적 효과를 달성하는데 유용한 방법에 관한 것이다.

본원에 사용된 바와 같이, "치료"란 용어는 다른 지시가 없는 한, 특히 본 발명의 방법내에서 열거된 임의의 장애를 완화시키고 낫게하는 처리를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, "예방"이란 용어는 다른 지시가 없는 한, 본 발명의 방법내에서 열거된 임의의 장애의 발병을 저해하거나 방해하는 처리를 포함한다.

신드롬 X는 고인슐린혈증, 이상지질혈증 및 손상된 글루코스 내성을 야기하는 초기 인슐린 저항 상태를 특징으로 하는 증후군으로서, 이러한 증후군은 고혈당증을 특징으로 하는 인슐린 비의존성 당뇨병(1형 당뇨병)으로 진행된 후, 더 나아가 당뇨병 합병증으로 진행될 수 있다.

단독으로 사용되거나 또는 GR 길항제와 조합되어 사용되는 CRF 길항제는 신드롬 X 및 그로부터 야기되는 합병증의 치료 및/또는 예방에 효과적이다. 따라서 이들 화합물을 신드롬 X 및 그로부터 야기되는 합병증과 관련된 장애들, 예를 들어 인슐린 저항성, 당뇨병, 더욱 구체적으로 인슐린 비의존성 당뇨병(1형 당뇨병), 및 당뇨병, 이상지질혈증, 고인슐린혈증, 고혈당증, 죽상경화증, 고혈압, 심혈관 질환 및 비만과 관련된 합병증의 임의의 조합을 치료하고/하거나 예방하는데 유용한 것으로 여겨진다. 이러한 질환들은 단지 예시하기 위한 목적으로 제공된 것이지, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.

당뇨병과 관련된 합병증은 심혈관 질환, 특히 죽상경화증, 망막병증, 신경병증, 및 신장 질환, 예를 들어 당뇨성 신병증, 사구체신염, 사구체 경화증, 신증후군, 고혈압성 신경화증 및 말기 신장 질환을 포함한다.

코르티코트로핀 방출인자(CRF) 길항제란 용어는 CRF가 존재함에 따른 해로운 영향을 저해하거나 역전시킬 수 있는 화합물을 지칭한다. CRF는 하수체 부신피질 축을 매우 강하게 촉진시키며, 기능부전 상태에서는 인간 및 애완동물을 비롯한 동물을 스트레스가 많은 환경에 노출시켰을 때 관찰되는 것과 본질적으로 동일한 행동적, 생리학적 그리고 내분비 반응을 개시한다. 따라서, CRF 길항제는 특히 기억력 손실, 기분변조, 우울증, 고혈압 등을 포함하는 특정한 스트레스-유도된 증상들을 경감시키는데 사용되는 것으로 알려져 있다.

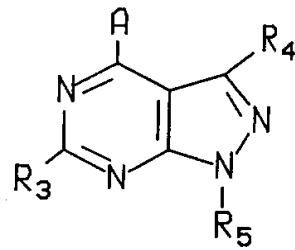
미국 특허 제 4,605,642 호 및 제 5,063,245 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 95/33750 호, 제 WO 95/34563 호, 제 WO 94/13661 호, 제 WO 94/13644 호, 제 WO 94/13643 호, 제 WO 94/13676 호, 제 WO 94/13677 호, 제 WO 95/33727 호, 제 WO 98/05661 호, 제 WO 98/08847 호 및 제 WO 98/08846 호; 및 유럽 특허 공개공보 제 EP 778,277 호 및 제 EP 773,023 호에 기술된 바와 같은 임의의 CRF 길항제를 본 발명

의 실시에 사용할 수 있다. 이들은 또한 하기 특허 공개공보들에 개시되어 있다: 제 EP 576,350 호, 제 EP 659,747 호, 제 EP 812,831 호, 제 WO 95/10506 호, 제 WO 96/35689 호, 제 WO 96/39400 호, 제 WO 97/00868 호, 제 WO 97/14684 호, 제 WO 97/29109 호, 제 WO 97/29110 호, 제 WO 97/35539 호, 제 WO 97/35580 호, 제 WO 97/35846 호, 제 WO 97/44038 호, 제 WO 97/45421 호, 제 WO 98/03510 호, 제 WO 98/08821 호, 제 WO 98/11075 호, 제 WO 98/15543 호, 제 WO 98/21200 호, 제 WO 98/27066 호, 제 WO 98/29397 호, 제 WO 98/29413 호, 제 WO 98/42699 호, 제 WO 98/35967 호, 제 WO 98/42706 호, 제 WO 98/45295 호, 제 WO 98/47874 호, 제 WO 98/51312 호, 제 WO 99/01454 호, 제 WO 99/01439 호, 제 WO 99/10350 호, 제 WO 99/12908 호, 제 WO 99/00373 호, 제 WO 99/38868 호, 제 WO 99/51597 호, 제 WO 99/51599 호, 제 WO 99/40089 호, 제 WO 99/51598 호 및 제 WO 99/51600 호. CRF 길항제는 또한 미국 특허 제 5,109,111 호, 제 5,132,111 호, 제 5,245,009 호, 제 5,464,847 호, 제 5,493,006 호, 제 5,510,458 호, 제 5,644,057 호, 제 5,663,262 호, 제 5,668,145 호, 제 5,705,646 호, 제 5,712,303 호 및 제 5,723,608 호에 개시되어 있다. 이러한 특정 화합물들의 제조 방법과 관련된 추가의 정보는 특정 중간체들의 제조 방법을 개시하고 있는 제 WO 96/39388 호에서 제공된다. 전술한 바와 같이, 상기 모든 공개공보들의 명세서는 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

본 발명을 실시하는데 사용할 수 있는 CRF 길항제들의 특정 예들을 이하에 개시한다. 하기 특정 화학식들에서, 사용된 치환기들, 예를 들어 "A", "B", "R<sub>1</sub>", "R<sub>2</sub>" 등은 단지 이들이 존재하는 로만체 숫자로 나타낸 특정 섹션(section)에서 이들에게 부여된 의미만을 갖는다. 따라서, 예를 들어 "R<sub>1</sub>"에 부여된 의미는 하기 섹션 I에 기술된 구조식들과 다른 섹션들에 기술된 구조식들에서 각각 다르다.

I. 예를 들어, CRF 길항제는 제 WO 94/13677 호에 기술된 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 영일 수 있다:

### 화학식 1



상기 식에서,

A는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, C(=CR<sub>1</sub>R<sub>12</sub>)R<sub>2</sub>, NHCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, OCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, SCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NHNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>11</sub>NHR<sub>1</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>11</sub>OR<sub>1</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>11</sub>SR<sub>1</sub> 또는 C(0)R<sub>2</sub>이고;

R<sub>1</sub>은 수소이거나, 또는 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, O-C(0)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), O-C(0)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), OC(0)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)C(0)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NHC(0)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(0)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(0)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SH, CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 R<sub>6</sub> 치환기로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

R<sub>2</sub>는 클로로, 플루오로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, OC(0)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), O-C-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)C(0)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NHC(0)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, C(0)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(0)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(0)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SH, CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지놀릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미디졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 옥사졸릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬은 독립적으로 그중 1개 또는 2개의 탄소를 대체하는 1개 또는 2개의 O, S 또는 N-Z(이 때, Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 벤질 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알카노일이다)를 포함할 수 있거나, 또는

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>이 1개 또는 2개의 이중결합, 또는 1개 또는 2개의 O, S 또는 N-Z(이 때, Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 벤질 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알카노일이다)를 포함하거나 포함하지 않는 4원 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며;

$R_3$ 은 수소,  $C_1$ - $C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 아미노,  $O(C_1$ - $C_6$  알킬),  $NH(C_1$ - $C_6$  알킬),  $N(C_1$ - $C_4$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬),  $SH$ ,  $S(C_1$ - $C_4$  알킬),  $SO(C_1$ - $C_4$  알킬) 또는  $SO_2(C_1$ - $C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1$ - $C_4$  알킬 및  $C_1$ - $C_6$  알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며 하이드록시, 아미노,  $C_1$ - $C_3$  알콕시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노,  $NHC(O)CH_3$ , 플루오로, 클로로 및  $C_1$ - $C_3$  티오알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의  $R_7$  치환기로 치환될 수 있고;

$R_4$ 는 수소,  $C_1$ - $C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1$ - $C_6$  알콕시, 아미노,  $NH(C_1$ - $C_6$  알킬),  $N(C_1$ - $C_6$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬),  $SO_n(C_1$ - $C_6$  알킬)(이때,  $n$ 은 0, 1 또는 20이다), 시아노, 하이드록시, 카복시 또는 아미도이고, 이때  $C_1$ - $C_6$  알킬은 하이드록시, 아미노, 카복시, 아미도,  $NHC(O)(C_1$ - $C_4$  알킬),  $NH(C_1$ - $C_4$  알킬),  $N(C_1$ - $C_4$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬),  $C(O)O(C_1$ - $C_4$  알킬),  $C_1$ - $C_3$  알콕시,  $C_1$ - $C_3$  티오알킬, 플루오로, 브로모, 클로로, 요오도, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개 내지 3개로 치환될 수 있으며;

$R_5$ 는 플루오로, 클로로, 브로모, 포르밀,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_1$ - $C_6$  알콕시 및 트리플루오로메틸중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 요오도, 시아노, 니트로, 아미노, 사이클로프로필,  $NH(C_1$ - $C_4$  알킬),  $N(C_1$ - $C_4$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬),  $COO(C_1$ - $C_4$  알킬),  $CO(C_1$ - $C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1$ - $C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1$ - $C_4$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1$ - $C_4$  알킬),  $S(C_1$ - $C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1$ - $C_6$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지놀릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 벤즈옥사졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 테트라졸릴이고, 이때

상기  $C_1$ - $C_4$  알킬 및  $C_1$ - $C_6$  알킬은 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며 플루오로, 클로로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있으나, 단,

$R_5$ 가 치환되지 않은 페닐은 아니고;

$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로, 클로로,  $COO(C_1$ - $C_2$  알킬), 시아노 또는  $CO(C_1$ - $C_2$  알킬)이고;

$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이나, 단,

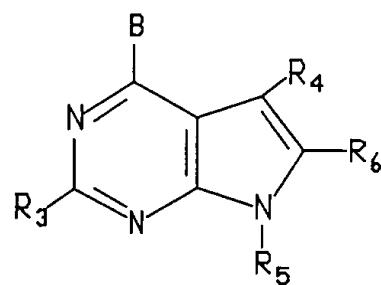
(a) A는 직쇄  $C_1$ - $C_{12}$  알킬은 아니고,

(b)  $R_3$ 이 수소이고, A가 벤질 또는 펜에틸이고,  $R_4$ 가 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도인 경우,  $R_5$ 는 5'-데옥시-리보푸라노실 또는 5'-아미노-5'-데옥시-리보푸라노실이 아니며,

(c)  $R_5$ 가 페닐인 경우, 이는 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이다.

II. 본 발명은 또한 제 WO 94/13676 호에 기술된 하기 화학식 2의 CRF 길항제 및 그의 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염의 용도에 관한 것이다:

## 화학식 2



상기 식에서,

B는  $NR_1R_2$ ,  $CR_1R_2R_{11}$ ,  $C(=CR_2R_{12})R_1$ ,  $NHCR_1R_2R_{11}$ ,  $OCR_1R_2R_{11}$ ,  $SCR_1R_2R_{11}$ ,  $NHNR_1R_2$ ,  $CR_2R_{11}NHR_1$ ,  $CR_2R_{11}OR_1$ ,  $CR_2R_{11}SR_1$  또는  $C(O)R_2$ 이고;

$R_1$ 은 수소이거나, 또는 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1$ - $C_8$  알콕시,  $O-C(=O)-(C_1$ - $C_6$  알킬),  $O-C(=O)-NH(C_1$ - $C_4$  알킬),  $O-C(=O)-N(C_1$ - $C_4$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬), 아미노,  $NH(C_1$ - $C_4$  알킬),  $N(C_1$ - $C_2$  알킬)( $C_1$ - $C_4$  알킬),  $S(C_1$ - $C_6$  알킬),  $N(C_1$ - $C_4$  알킬)C(=O)( $C_1$ - $C_4$  알킬),  $NH(C_1$ - $C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $C(=O)O(C_1$ - $C_4$  알킬),  $C(=O)NH(C_1$ - $C_4$  알킬),  $C(=O)N(C_1$ - $C_4$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1$ - $C_4$  알킬),  $SO_2(C_1$ - $C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1$ - $C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1$ - $C_4$  알킬)( $C_1$ - $C_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의  $R_7$  치환기로 치환될 수 있는  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 이때  $C_1$ - $C_6$  알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

$R_2$ 는 클로로, 플루오로 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-C(=O)-(C_1-C_6$  알킬),  $O-C-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬),  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)- $C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $NHC(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)NH(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_{10}$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알킬렌은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬은 1개 또는 2개의 0, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일이다)를 포함할 수 있거나, 또는

$NR_1R_2$  또는  $CR_1R_2R_{11}$ 이 3원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있고, 그중 5원 내지 8원 고리는 1개 또는 2개의 이중결합, 또는 1개 또는 2개의 0, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일이다)를 포함할 수 있고;

$R_3$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 아미노,  $O(C_1-C_6$  알킬),  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $S(C_1-C_4$  알킬),  $SO(C_1-C_4$  알킬) 또는  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며 하이드록시, 아미노,  $C_1-C_3$  알콕시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노,  $NHCH_3$ , 플루오로, 클로로 및  $C_1-C_3$  티오알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의  $R_8$  치환기로 치환될 수 있고;

$R_4$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시, 아미노,  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_n(C_1-C_6$  알킬)(이때, n은 0, 1 또는 20이다), 시아노, 하이드록시, 카복시 또는 아미도이고, 이때  $C_1-C_6$  알킬은 하이드록시, 아미노, 카복시, 아미도,  $NHC(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C_1-C_3$  알콕시,  $C_1-C_3$  티오알킬, 플루오로, 브로모, 클로로, 요오도, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개 내지 3개로 치환될 수 있으며;

$R_5$ 는 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 및 트리플루오로메틸중에서 선택된 1개 내지 4개로, 또는 브로모, 요오도, 시아노, 니트로, 아미노,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라졸릴, 또는 1개 내지 3개의 0, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알카노일, 페닐 또는 페닐메틸이다)를 포함하거나 포함하지 않는 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 9원 내지 12원의 비사이클로알킬이고, 이때

상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 플루오로, 클로로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있으나, 단,

$R_5$ 가 치환되지 않은 페닐은 아니고;

$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로, 클로로,  $COO(C_1-C_2$  알킬), 시아노 또는  $CO(C_1-C_2$  알킬)이고;

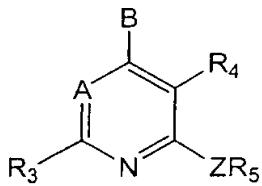
$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

(1)  $R_5$ 가 4-브로모페닐이고,  $R_3$ 이 수소이고,  $R_4$  및  $R_6$ 이 각각 메틸인 경우, B는 메틸아미노 또는 에틸이 아니며,

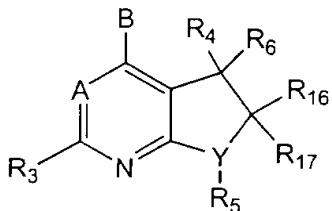
(2)  $R_5$ 가 4-브로모페닐이고,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_6$ 이 각각 메틸인 경우, B는 2-하이드록시에틸아미노가 아니다.

III. 또한 제 WO 95/33750 호에 기술된 바와 같은 하기 화학식 3, 4 및 5로 구성된 군에서 선택된 구조를 갖는 CRF 길항제, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 에스테르를 사용할 수 있다:

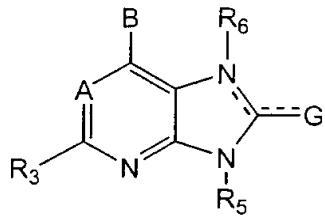
## 화학식 3



## 화학식 4



## 화학식 5



상기 식들에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는  $\text{CR}_7$  또는  $\text{N}$ 이고;

B는  $\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ ,  $\text{C}(\text{=CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$ ,  $\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{OCHR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{SCHR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$ ,  $\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{R}_2$  또는  $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 이고;

G는 산소, 황,  $\text{NH}$ ,  $\text{NH}_3$ , 수소, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 티오메톡시,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  또는 트리플루오로메틸이고;

Y는  $\text{CH}$  또는  $\text{N}$ 이고;

Z는  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬) 또는  $\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$ 이고, 이때  $\text{R}_{13}$  및  $\text{R}_{14}$ 는 각각 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸 또는  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬이거나,  $\text{R}_{13}$  및  $\text{R}_{14}$  중 1개는 시아노, 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로, 하이드록시,  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬), 아미노 또는  $\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ 일 수 있거나, 또는  $\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$ 가  $\text{C=O}$  또는 사이클로프로필일 수 있으며;

$\text{R}_1$ 은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알콕시,  $\text{O--C}(\text{O})\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{O--C}(\text{O})\text{--}\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{O--C}(\text{O})\text{--}\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) $\text{CO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CON}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 및  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의  $\text{R}_8$  치환기로 치환될 수 있는  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬이고, 이때  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬 또는  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬은 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함할 수 있으며,

$\text{R}_2$ 는 클로로, 플루오로 및  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알콕시,  $\text{O--C}(\text{O})\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬),  $\text{O--CO--N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬),  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 및  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는,  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$  알킬, 아릴, ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬 또는  $C_1-C_4$  알킬렌은 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함할 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬은 1개 또는 2개의 O, S 또는  $N-R_9$ (이때,  $R_9$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이다)를 포함할 수 있거나, 또는

$NR_1R_2$  또는  $CR_1R_2R_{11}O$  1개 또는 2개의 이중결합, 또는 1개 또는 2개의 O 또는 S를 포함할 수 있는 5원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있고;

$R_3$ 은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 메톡시,  $OCF_3$ , 메틸티오, 메틸설포닐,  $CH_2OH$  또는  $CH_2OCH_3$ 이고;

$R_4$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시, 아미노, 니트로,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_n(C_1-C_4$  알킬)(이때,  $n$ 은 0, 1 또는 2이다), 시아노, 하이드록시,  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $CHO$  또는  $COO(C_1-C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함할 수 있으며 하이드록시, 아미노, 카복시,  $NHCOCH_3$ ,  $NH(C_1-C_2$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)<sub>2</sub>,  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $C_1-C_3$  알콕시,  $C_1-C_3$  티오알킬, 플루오로, 클로로, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있고;

$R_5$ 는 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬 및  $C_1-C_6$  알콕시중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 요오도, 브로모, 포르밀, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환된, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴 또는 인돌릴이고, 이때

상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있으며;

$R_6$ 은 수소이거나, 또는 1개의 하이드록시, 메톡시, 에톡시 또는 플루오로로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R_7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 하이드록시,  $O(C_1-C_4$  알킬),  $C(O)(C_1-C_4$  알킬) 또는  $C(O)O(C_1-C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 기는 1개의 하이드록시, 클로로 또는 브로모, 또는 1개 내지 3개의 플루오로로 치환될 수 있으며;

$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로 또는 메톡시이고;

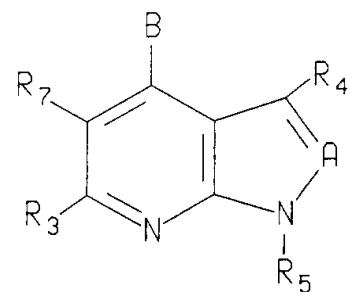
$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R_{16}$  및  $R_{17}$ 은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이나, 단, 이들이 둘다 메톡시 또는 에톡시는 아니며,

$CR_4R_6$  및  $CR_{16}R_{17}O$  각각 독립적으로  $C=O$ 일 수 있다.

IV. 제 WO 95/34563 호에 개시된 하기 화학식 6의 CRF 길항제, 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 또한 사용할 수 있다:

### 화학식 6



상기 식에서,

A는 N 또는  $CR_6$ 이고;

B는  $NR_1R_2$ ,  $CR_1R_2R_{11}$ ,  $C(=CR_2R_{12})R_1$ ,  $NHCHR_1R_2$ ,  $OCHR_1R_2$ ,  $SCHR_1R_2$ ,  $CHR_2OR_{12}$ ,  $CHR_2SR_{12}$ ,  $C(S)R_1$  또는  $C(O)R_1$

이고;

$R_1$ 은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시,  $O-CO-(C_1-C_4$  알킬),  $O-CO-NH(C_1-C_4$  알킬),  $O-CO-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)CO( $C_1-C_4$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CONH(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고, 이때 상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬기는 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$R_2$ 는 클로로, 플루오로 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-CO-(C_1-C_6$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬 및 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴중의  $C_1-C_4$  알킬렌 잔기는 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이마다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이마다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌)사이클로알킬의 사이클로알킬 잔기중 4원 이상의 고리에서 1개 또는 2개의 고리 탄소는 산소원자, 황원자 또는  $N-Z$ (이때,  $Z$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$NR_1R_2$ 가 5원 내지 8원의 포화 헤테로환상 고리를 형성할 수 있거나, 또는  $CHR_1R_2$ 가 5원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있으며, 이때 이들 고리는 각각 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 각각의 이들 고리의 1개 또는 2개의 탄소원자는 황원자 또는 산소원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며;

$R_3$ 은  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $O(C_1-C_3$  알킬),  $S(C_1-C_3$  알킬) 또는  $SO_2(C_1-C_3$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_3$  알킬은 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$R_4$ 는 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시, 아미노,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $SO_n(C_1-C_4$  알킬)(이때,  $n$ 은 0, 1 또는 20이다), 시아노, 하이드록시,  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $CHO$  또는  $COO(C_1-C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 잔기는 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$R_5$ 는 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬 및  $C_1-C_6$  알콕시중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 요오도, 하이드록시, 브로모, 포르밀, 시아노, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조푸라닐, 피라지닐 또는 벤조티아졸릴이고, 이때

상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 1개 내지 3개의 불소원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R_6$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$  또는  $C_1-C_4$  알콕시이고;

$R_7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $O(C_1-C_4$  알킬), 시아노,  $CH_2OH$ ,  $CH_2O(C_1-C_2$  알킬),  $CO(C_1-C_2$  알킬) 또는  $COO(C_1-C_2$  알킬)이고;

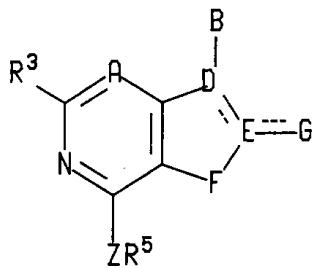
$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로 또는 메톡시이고;

$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

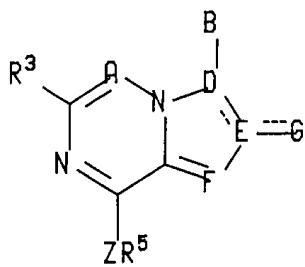
A가 N인 경우, (a) B는 치환되지 않은 알킬이 아니고, (b)  $R_5$ 는 치환되지 않은 페닐 또는 일치환된 페닐이 아니며, (c)  $R_3$ 은 치환되지 않은 알킬이 아니다.

V. 또 다른 실시태양에서, CRF 길항제는 제 EP 778,277 호에 기술된 하기 화학식 7, 8 또는 9의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다:

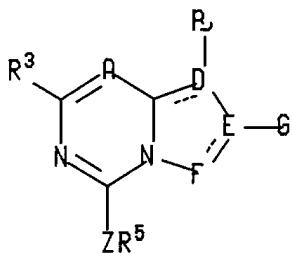
## 화학식 7



## 화학식 8



## 화학식 9



상기 식들에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $CR^7$ 이고;

B는  $NR^1R^2$ ,  $CR^1R^2R^{10}$ ,  $C(=CR^2R^{11})R^1$ ,  $NHCR^1R^2R^{10}$ ,  $OCR^1R^2R^{10}$ ,  $SCR^1R^2R^{10}$ ,  $CR^2R^{10}NHR^1$ ,  $CR^2R^{10}OR^1$ ,  $CR^2R^{10}SR^1$  또는  $COR^2$ 이고;

D는 모든 원자에 단일결합된 질소이거나, D는 화학식 7 및 8에서 E에 이중결합되거나 화학식 9에서 융합된 고리 둘다에 공통적인 이웃한 탄소원자에 이중결합된 탄소이거나, 또는 D는 화학식 7 및 8에서 E에 단일결합된  $CH$ 이고;

E는 질소,  $CH$  또는 탄소이고;

F는 E에 단일결합되는 경우, 산소, 황,  $CHR^4$  또는  $NR^4$ 이고, E에 이중결합되는 경우, 질소 또는  $CR^4$ 이며;

G는 E에 단일결합되는 경우, 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $S(C_1-C_4$  알킬),  $O(C_1-C_4$  알킬),  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4$  알킬) 또는  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬)이고, 이때 G중  $C_1-C_4$  알킬 기는 각각 1개의 하이드록시,  $O(C_1-C_2$  알킬) 또는 플루오로 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며,

G가 E에 이중결합되는 경우, G는 산소, 황 또는  $NH$ 이고,

E가 질소이고 D 또는 F에 이중결합되는 경우, G는 존재하지 않으며;

$R^1$ 은 수소이거나, 또는 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시,  $CF_3$ ,  $C(=O)-O-(C_1-C_4$  알킬),  $OC(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $OC(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4$  알킬),

$\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{CON}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$  및  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의  $\text{R}^8$  치환기로 치환되거나 치환되지 않은  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬이고, 이때  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬 기는 각각 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$\text{R}^2$ 는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알콕시,  $\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ 알킬})$ , 아미노,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})\text{CO}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{CON}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$  및  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ 중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는,  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$  알킬, 아릴, ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$  알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴로 구성된 군에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬렌)사이클로알킬중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^2$ (이때,  $\text{Z}^2$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬, 벤질 및  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알카노일중에서 선택된다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$\text{NR}^1\text{R}^2$  또는  $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 이 1개 내지 3개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3원 내지 8원의 포화탄소환상 고리를 형성할 수 있고, 이때 상기 고리중 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^3$ (이때,  $\text{Z}^3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬, 벤질 또는  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알카노일이다)으로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며;

$\text{R}^3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬,  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ , 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $\text{CN}$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$  또는  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ 이고, 이때 각각의 ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 잔기는 하이드록시, 플루오로 및 ( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알콕시)중에서 선택된 1개의  $\text{R}^9$  치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$\text{R}^4$ 는 각각 독립적으로 수소, ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로,  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{CO}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{H}$  또는  $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ 이고, 이때 각각의 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬) 및 ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 잔기들은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며 하이드록시, 아미노,  $\text{C}_1\text{--C}_3$  알콕시, 디메틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노,  $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ , 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴 또는  $\text{C}_3\text{--C}_8$  사이클로알킬이고, 이때 상기 사이클로알킬 고리중 5원 이상의 고리에서 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^4$ (이때,  $\text{Z}^4$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬 또는 벤질이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며;

$\text{R}^5$ 는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴 또는  $\text{C}_3\text{--C}_8$  사이클로알킬이고, 이때 상기 사이클로알킬 고리중 5원 이상의 고리에서 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^4$ (이때,  $\text{Z}^4$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬 또는 벤질이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며,

상기 각각의  $\text{R}^5$ 기는 1개 내지 4개의  $\text{R}^{12}$  치환기로 치환되는데, 이들 치환기중 1개 내지 3개는 클로로,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬 및  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ 알킬})$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2\text{ 알킬})(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ 알킬})$  및  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ 알킬})$ 중에서 선택될 수 있고,

상기  $\text{R}^5$ 기중 각각의  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬 및  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬 잔기는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$\text{R}^7$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬, 할로, 시아노, 하이드록시,  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  또는  $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4\text{ 알킬})$ 이고;

$\text{R}^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$\text{R}^{11}$ 은 수소 또는  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬이고;

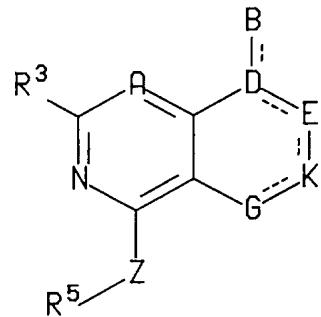
Z는 NH, 산소, 황, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), NC(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬) 또는 CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>이고, 이때 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 수소, 트리플루오로메틸 및 메틸중에서 독립적으로 선택되지만 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup> 중 1개는 시아노일 수 있으나, 단,

(a) 상기 화학식 7 내지 9의 5원 고리중에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없으며,

(b) R<sup>4</sup>가 질소에 결합된 경우, 이는 할로, 시아노 또는 니트로가 아니다.

VI. ORF 길항제는 또한 제 WO 98/05661 호에 개시된 하기 화학식 10의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:

### 화학식 10



상기 식에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 질소 또는 CR<sup>7</sup>이고;

B는 D에 단일결합되는 경우, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, C(=CR<sup>2</sup>R<sup>11</sup>)R<sup>1</sup>, NHCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, OCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, SCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>, CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>NHR<sup>1</sup>, CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>OR<sup>1</sup>, CR<sup>2</sup>R<sup>10</sup>SR<sup>1</sup> 또는 COR<sup>2</sup>이거나, 또는

B는 탄소인 D에 이중결합되는 경우, CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고;

D는 모든 원자에 단일결합된 질소 또는 CR<sup>4</sup>이거나, 또는

D는 E에 이중결합되거나 B에 이중결합된 탄소이고;

E는 산소, 질소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>6</sup> 또는 CR<sup>6</sup>이거나, 또는

E는 2개의 원자 분리자로서, 이들중 1개의 원자는 산소, 질소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>6</sup> 또는 CR<sup>6</sup>이고, 다른 1개는 CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup> 또는 CR<sup>6</sup>이며;

K 및 G는 이웃한 양쪽 고리 원자에 단일결합되는 경우, 각각 독립적으로 C=O, C=S, 황, 산소, CHR<sup>8</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이거나, 또는 이웃한 고리 원자에 이중결합되는 경우, 질소 또는 CR<sup>8</sup>이고;

D, E, K 및 G를 포함하는 6원 또는 7원 고리는 1개 내지 3개의 이중결합을 포함할 수 있고, 산소, 질소 및 황중에서 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않으며, 1개 또는 2개의 C=O 또는 C=S 기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 이때 상기 기들중 탄소원자는 고리의 일부이고 산소원자 및 황원자는 고리상의 치환기들이며;

R<sup>1</sup>은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub>, C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 기는 각각 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

R<sup>2</sup>는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SH, CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이

클로알킬)이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴중에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌) ( $C_3-C_8$  사이클로알킬) 중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자 또는 황원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$NR^{12}$  또는  $CR^{12}R^{10}$ <sup>10</sup>이 3원 내지 8원의 포화 고리중에서 선택된 고리를 형성할 수 있고, 이들 고리중 5원 내지 8원 고리는 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 이러한 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $NZ^3$ (이때,  $Z^3$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이다)으로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

$R^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $O(C_1-C_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $S(C_1-C_4$  알킬) 또는  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)이고;

$R^4$ 는 수소,  $C_1-C_2$  알킬, 하이드록시 또는 플루오로이고;

탄소원자에 결합된  $R^6$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_2$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 하이드록시메틸, 포르밀, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 니트로,  $O(C_1-C_2$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬) ( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_2$  알킬),  $CO(C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)H$  및  $C(=O)O(C_1-C_2$  알킬)중에서 선택되고, 이때 상기  $R^6$ ,  $R^8$  및  $R^9$  기중 각각의  $C_1-C_2$  알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

질소원자에 결합된  $R^6$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 수소 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 독립적으로 선택되고;

$R^5$ 는 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜 또는 피리미딜이고, 이때 이러한  $R^5$ 기는 각각 2개 내지 4개의  $R^{15}$  치환기로 치환되는데, 이들 치환기중 1개 내지 3개는 클로로,  $C_1-C_6$  알킬,  $O(C_1-C_6$  알킬) 및 ( $C_1-C_6$  알킬)  $O(C_1-C_6$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 아미노,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬) ( $C_1-C_6$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_2$  알킬) ( $C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있고,

상기  $R^5$  기중 각각의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R^7$ 은 수소, 메틸, 할로, 하이드록시, 메톡시,  $C(=O)(C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_2$  알킬), 트리플루오로메톡시, 하이드록시메틸, 트리플루오로메틸 또는 포르밀이고;

$R^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^{12}$ 는 수소 또는 메틸이고;

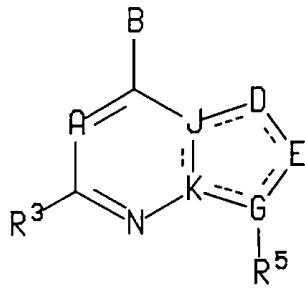
$Z$ 는  $NH$ , 산소, 황,  $N(C_1-C_4$  알킬) 또는  $CR^{13}R^{14}$ 이고, 이때  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소 및 메틸중에서 독립적으로 선택되지만  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 중 1개는 선택적으로 시아노일 수 있으나, 단,

(a) 상기 화학식 10의 6원 또는 7원 고리에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없으며,

(b) D가 탄소이고 B에 이중결합되는 경우, B는  $CR^{12}R^2$ 이다.

VII. CRF 길항제는 또한 제 WO 98/08847 호에 개시된 하기 화학식 11의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

## 화학식 11



상기 식에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $\text{CR}^7$ 이고;

B는  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{=CR}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$ ,  $\text{NHC}\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{OCR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{SCR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{NHR}^1$ ,  $\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{OR}^1$ ,  $\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{SR}^1$  또는  $\text{COR}^2$ 이고;

J 및 K는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이나, J 및 K가 모두 질소는 아니고;

D 및 E는 각각 독립적으로 질소,  $\text{CR}^4$ ,  $\text{C=O}$ ,  $\text{C=S}$ , 황, 산소,  $\text{CR}^4\text{R}^6$  및  $\text{NR}^8$  중에서 선택되고;

G는 질소 또는 탄소이고;

D, E, G, K 및 J를 포함하는 고리는 포화 또는 불포화 5원 고리일 수 있고, 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 고리내에 1개 내지 3개의 해테로원자를 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 1개 또는 2개의  $\text{C=O}$  또는  $\text{C=S}$  기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$\text{R}^1$ 은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $0-(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{=O})\text{O}-(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{OC}(\text{=O})(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{NHC}\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CON}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 및  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬이고, 이때  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬 기는 각각 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$\text{R}^2$ 는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알콕시,  $\text{OC}(\text{=O})(\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬),  $\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬), 아미노,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)- $\text{CO}-(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{NHC}\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CON}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{SH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 및  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는,  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$  알킬, 아릴, ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬렌)아릴,  $\text{C}_3\text{--C}_8$  사이클로알킬 또는 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬렌)( $\text{C}_3\text{--C}_8$  사이클로알킬)이고, 이때

상기  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$  알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴중에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬렌)( $\text{C}_3\text{--C}_8$  사이클로알킬)중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^2$ (이때,  $\text{Z}^2$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬, 벤질 및  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알카노일중에서 선택된다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$\text{NR}^1\text{R}^2$  또는  $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 이 1개 내지 3개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있고, 이때 이러한 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^3$ (이때,  $\text{Z}^3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬, 벤질 또는  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알카노일이다)으로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며;

$\text{R}^3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬,  $0(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, ( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬렌)- $0-(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬), ( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬렌)- $\text{OH}$  또는  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)이고;

$R^4$ 는 각각 독립적으로 수소, ( $C_1-C_6$  알킬), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 시아노, 아미노, ( $C_1-C_2$  알킬렌)-OH,  $CF_3$ ,  $CH_2SCH_3$ , 니트로, O( $C_1-C_4$  알킬), N( $C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬), S( $C_1-C_4$  알킬), CO( $C_1-C_4$  알킬), C(=O)H 또는 C(=O)O( $C_1-C_4$  알킬)이고;

$R^6$ 은 수소, 메틸 또는 에틸이고;

$R^8$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^5$ 는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미딜 또는 피리다지닐이고, 이때 이러한  $R^5$ 기는 각각 1개 내지 4개의  $R^{13}$  치환기로 치환되는데, 이들 치환기중 1개 내지 3개는 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬 및 O( $C_1-C_6$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있으며 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), CN,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N( $C_1-C_2$  알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH,  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_2$  알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 선택될 수 있고,

상기  $R^5$  기중 각각의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$R^7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 할로(예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 하이드록시, O( $C_1-C_4$  알킬), C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬),  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$  또는  $CH_2O(C_1-C_2$  알킬)이고;

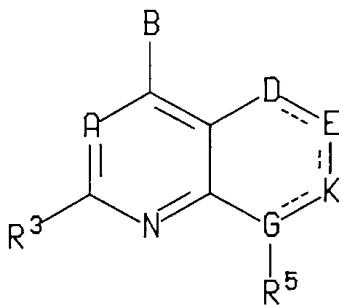
$R^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

- (a) J 및 K가 둘다 탄소이고, D가  $CR^4$ 이고, E가 질소인 경우, G는 질소일 수 없고,
- (b) J 및 K가 둘다 탄소이고, D 및 G가 질소인 경우, E는  $CR^4$ , C=O 또는 C=S일 수 없으며,
- (c) J 및 K가 둘다 탄소이고, D 및 E가 각각 탄소인 경우, G는 질소일 수 없고,
- (d) G가 탄소인 경우, G는 E에 이중결합되어야 하며,
- (e) J, K, D, E 및 G를 포함하는 고리에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없다.

VIII. 그밖의 유용한 CRF 길항제는 제 WO 98/08846 호에 개시된 하기 화학식 12의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

### 화학식 12



상기 식에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $CR^7$ 이고;

B는  $NR^{12}$ ,  $CR^{12}R^{10}$ ,  $C(=CR^{21})R^1$ ,  $NHCR^{12}R^{10}$ ,  $OCR^{12}R^{10}$ ,  $SCR^{12}R^{10}$ ,  $CR^{21}R^{10}NHR^1$ ,  $CR^{21}R^{10}OR^1$ ,  $CR^{21}R^{10}SR^1$  또는  $COR^2$ 이고;

G는 모든 원자에 단일결합된 질소 또는  $CR^4$ 이거나, 또는

G는 K에 이중결합된 탄소이고;

K는 G 또는 E에 이중결합되는 경우 질소 또는  $CR^6$ 이거나,

K는 이웃한 양쪽 고리 원자에 단일결합되는 경우 산소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이거나, 또는

K는 2개의 원자 분리자이고, 이때 분리자의 2개의 고리 원자중 1개는 산소, 질소, 황, C=O, C=S, CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>6</sup> 또는 CR<sup>6</sup>이고 다른 1개는 CR<sup>6</sup>R<sup>12</sup> 또는 CR<sup>9</sup>이며;

D 및 E는 이웃한 양쪽 고리 원자에 단일결합되는 경우, 각각 독립적으로 C=O, C=S, 황, 산소, CR<sup>4</sup>R<sup>6</sup> 또는 NR<sup>8</sup>이고, 이웃한 고리 원자에 이중결합되는 경우, 질소 또는 CR<sup>4</sup>이며;

D, E, K 및 G를 포함하는 6원 또는 7원 고리는 1개 내지 3개의 이중결합을 포함할 수 있고, 산소, 질소 및 황중에서 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 1개 또는 2개의 C=O 또는 C=S 기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 이때 이들 기의 탄소원자는 고리의 일부이고 산소원자 및 황원자는 고리상의 치환기이며;

R<sup>1</sup>은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub>, C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 기는 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

R<sup>2</sup>는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), OC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SH, CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬)이고, 이때

상기 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴중에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬)중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는 NZ(이때, Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 벤질이다)2(이때, Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 또는 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>10</sup>이 3원 내지 8원의 포화 고리중에서 선택된 고리를 형성할 수 있고, 이들 고리중 5원 내지 8원 고리는 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 이러한 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는 NZ<sup>2</sup>(이때, Z<sup>2</sup>는 수소, 벤질 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬중에서 독립적으로 선택되고;

탄소원자에 결합된 R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 니트로, O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)H 및 C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)중에서 독립적으로 선택되고, 이때 R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup> 기중 각각의 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

R<sup>6</sup>이 질소원자에 결합된 경우, R<sup>6</sup>은 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜 또는 피리미딜이고, 이때 이러한 R<sup>5</sup>는 각각 2개 내지 4개의 R<sup>13</sup> 치환기로 치환되는데, 이들중 3개 이하의 치환기는 클로로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있으며 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COOH, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬) 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-OH중에서 독립적으로 선택될 수 있고,

상기  $R^5$  기중 각각의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R^7$ 은 수소, 메틸, 할로(예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 하이드록시, 메톡시,  $C(=O)(C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_2$  알킬), 하이드록시메틸, 트리플루오로메틸 또는 포르밀이고;

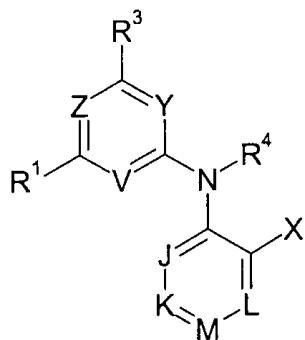
$R^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

D, E, K 및 G를 포함하는 고리에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없다.

IX. CRF 길항제는 또한 제 WO 95/10506 호에 개시된 하기 화학식 13의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구체일 수 있다:

### 화학식 13



상기 식에서,

Y는  $CR^{3a}$ , N 또는  $CR^{29}$ 이고, 이때

(가) Y가  $CR^{3a}$  또는 N인 경우:

$R^1$ 은 존재할 때마다  $C_1-C_4$  알킬,  $C_2-C_4$  알케닐,  $C_2-C_4$  알키닐, 할로겐,  $C_1-C_2$  할로알킬,  $NR^6R^7$ ,  $OR^8$  및  $S(O)_nR^8$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^3$ 은  $C_1-C_4$  알킬, 아릴,  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $C_1-C_2$  할로알킬, 할로겐,  $NR^6R^7$ ,  $OR^8$ ,  $S(O)_nR^8$ ,  $C(=O)R^9$ ,  $C(=O)NR^6R^7$ ,  $C(=S)NR^6R^7$ ,  $(CHR^{16})_kNR^6R^7$ ,  $(CH_2)_kOR^8$ ,  $C(=O)NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$ ,  $C(OH)(R^{25})(R^{25a})$ ,  $(CH_2)_pS(O)_n$ -알킬,  $(CHR^{16})R^{25}$ ,  $C(CN)(R^{25})(R^{16})$ (이때,  $R^{25}$ 는  $-NH-$ 를 포함하는 고리가 아니다),  $C(=O)R^{25}$ ,  $CH(CO_2R^{16})_2$ ,  $NR^{10}C(=O)CH(R^{11})NR^{10}R^{12}$ ,  $NR^{10}CH(R^{11})CO_2R^{12}$ , 또는

치환기를 포함하는 탄소에  $R^{27}$ 이 치환될 수 있는, 치환된  $C_1-C_4$  알킬, 치환된  $C_2-C_4$  알케닐, 치환된  $C_2-C_4$  알키닐, 치환된  $C_1-C_4$  알콕시, 아릴-(치환된  $C_1-C_4$  알킬), 아릴-(치환된  $C_1-C_4$  알콕시), 치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬, 아미노-(치환된  $C_1-C_4$  알킬) 또는 치환된  $C_1-C_4$  알킬아미노, 또는

2-피리디닐, 이미다졸릴, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-메틸-3-피리디닐, 4-메틸-3-피리디닐, 푸라닐, 5-메틸-2-푸라닐, 2,5-디메틸-3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-메틸-2-티에닐, 2-페노-티아지닐, 4-피라지닐, 아제티디닐, 페닐, 1H-인다졸릴, 2-피롤리도닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4-페페리도닐, 4aH-카바졸릴, 4H-퀴놀리지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 아크리디닐, 아조시닐, 아제피닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 카바졸릴, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐,  $\beta$ -카르볼리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티오페닐, 트리아지닐 또는 크산테닐, 또는

케토 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 1-테트라하이드로퀴놀리닐 또는 2-테트라하이드로이소퀴놀리닐이고;

J, K 및 L은 존재할 때마다 N, CH 및 CX'로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

M은 CR<sup>5</sup> 또는 N이고;

V는 CR<sup>1a</sup> 또는 N이고;

Z는 CR<sup>2</sup> 또는 N이고;

R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 각각 존재할 때마다 수소, 할로, 할로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 및 시아노로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>4</sup>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>16</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 알릴, 프로파길, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>13</sup> 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)R<sup>16</sup>이고;

X는 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, SR<sup>8</sup>, 할로메틸, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, 시아노, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(=O)R<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시), 니트로, 티오-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C(=NOR<sup>16</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=NOR<sup>16</sup>)H 또는 C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>이고, 이때 치환기를 포함하는 탄소에 R<sup>18</sup>이 치환될 수 있으며;

X'는 존재할 때마다 수소, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, 할로메틸, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, 시아노, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(=O)R<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시), 니트로, 티오-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C(=NOR<sup>16</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C(=NOR<sup>16</sup>)H 및 C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 이때 치환기를 포함하는 탄소에 R<sup>16</sup>이 치환될 수 있으며;

R<sup>5</sup>는 할로, C(=NOR<sup>16</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 아릴-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시), 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알콕시, 니트로, 아미노-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), 티오-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), S(O)<sub>n</sub>(R<sup>8</sup>), C(=O)R<sup>8</sup>, C(=NOR<sup>16</sup>)H 또는 C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>이고, 이때 치환기를 포함하는 탄소에 R<sup>18</sup>이 치환될 수 있으며;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 존재할 때마다 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>13</sup>, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-아릴, 헤테로아릴, S(O)<sub>2</sub>-아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-헤테로아릴 또는 아릴이고, 이때 아릴 또는 헤테로아릴 기는 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 아미노, NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 니트로, 카복시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 시아노 및 S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로 구성된 군에서 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않거나,

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 1개 내지 3개의 R<sup>17</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>A(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>를 형성할 수 있거나, 또는

질소에 공통적으로 결합된 것으로 여겨지는 경우, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로 구성된 군에서 선택된 1개 내지 3개의 기가 탄소에 치환된 헤테로환을 형성할 수 있고;

A는 CH<sub>2</sub>, O, NR<sup>25</sup>, C(=O), S(O)<sub>n</sub>, N(C(=O)R<sup>17</sup>), N(R<sup>19</sup>), C(H)(NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>), C(H)(OR<sup>20</sup>), C(H)(C(=O)R<sup>21</sup>) 또는 N(S(O)<sub>n</sub>R<sup>21</sup>)이고;

R<sup>8</sup>은 존재할 때마다 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>22</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, 아릴, 헤테로아릴, NR<sup>16</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>헤테로아릴 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 이때 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>헤테로아릴 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>아릴은 각각 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 아미노, NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 니트로, 카복시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 시아노 및 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로 구성된 군에서 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

R<sup>9</sup>는 존재할 때마다 R<sup>10</sup>, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, 1개 내지 3개의 R<sup>18</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 및 1개 내지 3개의 R<sup>18</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>10</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>23</sup> 및 R<sup>24</sup>는 존재할 때마다 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>11</sup>은 케토, 아미노, 살프하이드릴, 하이드록실, 구아니디닐, p-하이드록시페닐, 이미다졸릴, 페닐, 인돌릴 및 인돌리닐중에서 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이거나, 또는 인접한 R<sup>10</sup>과 함께 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>를 형성하며;

$R^{12}$ 는 수소, 또는 질소에 대한 적절한 아미노 보호기, 또는 카복실에 대한 적절한 카복실산 보호기이고;

$R^{13}$ 은 존재할 때마다 CN, OR<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup> 및 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 존재할 때마다 수소, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬알킬 및 R<sup>19</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{17}$ 은 존재할 때마다 R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로, OR<sup>23</sup>, SR<sup>23</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시)로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{18}$ 은 존재할 때마다 R<sup>10</sup>, 하이드록시, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C(=O)R<sup>24</sup> 및 시아노로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{19}$ 은 존재할 때마다 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>22</sup>, 및 1개 내지 3개의 R<sup>18</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{20}$ 은 존재할 때마다 R<sup>10</sup>, C(=O)R<sup>31</sup> 및 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{21}$ 은 존재할 때마다 R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup> 및 하이드록실로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{22}$ 은 존재할 때마다 시아노, OR<sup>24</sup>, SR<sup>24</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup> 및 C(=O)R<sup>25</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

1개 내지 3개의 R<sup>17</sup>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 R<sup>25</sup>는 존재할 때마다 페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 2-메틸-3-피리디닐, 4-메틸-3-피리디닐, 푸라닐, 5-메틸-2-푸라닐, 2,5-디메틸-3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-메틸-2-티에닐, 2-페노-티아지닐, 4-피라지닐, 아제티디닐, 1H-인디졸릴, 2-피롤리도닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 2H-피롤릴, 3H-인돌릴, 4-피페리도닐, 4aH-카바졸릴, 4H-퀴놀리지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 아크리디닐, 아조시닐, 아제피닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 카바졸릴, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 푸라자닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐,  $\beta$ -카르볼리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 크산테닐, 및

케토 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬중에서 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 1-테트라하이드로퀴놀리닐 및 2-테트라하이드로이소퀴놀리닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

1개 내지 3개의 R<sup>17</sup>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 R<sup>25a</sup>는 존재할 때마다 H 및 R<sup>25</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{27}$ 은 존재할 때마다 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아릴, 니트로, 시아노, 할로겐, 아릴옥시, 및 O를 통해 연결되거나 연결되지 않은 헤테로환으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^{31}$ 은 존재할 때마다 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬알킬 및 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

k, m 및 r은 존재할 때마다 1 내지 4중에서 독립적으로 선택되고;

n은 존재할 때마다 0 내지 2중에서 독립적으로 선택되고;

p, q 및 z는 존재할 때마다 0 내지 3중에서 독립적으로 선택되고;

t 및 w는 존재할 때마다 1 내지 6중에서 독립적으로 선택되나, 단,

J가 CX'이고, K 및 L이 모두 CH이고, M이 CR<sup>5</sup>인 경우:

(A) V 및 Y가 N이고, Z가 CH이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>이 각각 메틸이며,

(1) R<sup>4</sup>가 메틸인 경우,

(a) X가 OH이고 X'가 H이면, R<sup>5</sup>는 메틸일 수 없고,

(b) X 및 X'가 OCH<sub>3</sub>이면, R<sup>5</sup>는 NHCH<sub>3</sub> 또는 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없으며,

(c) X 및 X'가 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이면, R<sup>5</sup>는 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없고,

(2) R<sup>4</sup>가 에틸인 경우,

(a) X 및 X'가 OCH<sub>3</sub>이면, R<sup>5</sup>는 메틸아민일 수 없고,

(b) X가 Br이고 X'가 OH이면, R<sup>5</sup>는 OH일 수 없으며,

(c) X가 SCH<sub>3</sub>이고 X'가 H이면, R<sup>5</sup>는 CH<sub>2</sub>OH 또는 CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없고;

(B) V 및 Y가 N이고, Z가 CH이고, R<sup>4</sup>가 에틸이고, R<sup>5</sup>가 이소프로필이고, X가 Br이고, X'가 H이며,

(1) R<sup>1</sup>이 CH<sub>3</sub>인 경우,

(a) R<sup>3</sup>은 OH, 피페라진-1-일, CH<sub>2</sub>, 피페리딘-1-일, CH<sub>2</sub>-(N-4-메틸피페라진-1-일), C(0)NH-페닐, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>O-(4-피리딜), C(0)NH<sub>2</sub>, 2-인돌릴, CH<sub>2</sub>O-(4-카복시페닐), N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(2-브로모-4-이소프로필페닐)일 수 없고,

(2) R<sup>2</sup>가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이면, R<sup>3</sup>은 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>일 수 없으며;

(C) V, Y 및 Z가 N이고, R<sup>4</sup>가 에틸이며,

(1) R<sup>5</sup>가 이소프로필이고, X가 브로모이고, X'가 H인 경우,

(a) R<sup>1</sup>이 CH<sub>3</sub>이면, R<sup>3</sup>은 OH 또는 OCH<sub>2</sub>CN일 수 없고,

(b) R<sup>1</sup>이 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이면, R<sup>3</sup>은 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>일 수 없으며,

(2) R<sup>5</sup>가 OCH<sub>3</sub>이고, X가 OCH<sub>3</sub>이고, X'가 H인 경우, R<sup>3</sup> 및 R<sup>1</sup>이 모두 클로로일 수 없고;

또한, J, K 및 L이 모두 CH이고, M이 CR<sup>5</sup>인 경우:

(D) V, Y 및 Z중 1개 이상은 N이어야 하고;

(E) V가 CR<sup>1a</sup>이면, Z 및 Y가 모두 N일 수 없으며;

(F) Y가 CR<sup>3a</sup>이면, Z 및 V가 모두 N일 수 없고;

(G) Z가 CR<sup>2</sup>이면, V 및 Y가 둘다 N이어야 하며;

(H) V 및 Y가 둘다 N이거나, V가 CR<sup>1a</sup>이고 Y가 CR<sup>3a</sup>인 경우에만, Z는 N일 수 있고;

(I) V 및 Y가 둘다 N이이고, Z가 CR<sup>2</sup>이고, R<sup>2</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이면, R<sup>3</sup>은 2-피리디닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이미다졸릴, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-메틸-3-피리디닐, 4-메틸-3-피리디닐, 푸라닐, 5-메틸-2-푸라닐, 2,5-디메틸-3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 5-페닐-2-티에닐, 2-페노티아지닐 또는 4-피라지닐일 수 없으며;

(J) V 및 Y가 둘다 N이이고, Z가 CR<sup>2</sup>이고, R<sup>2</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, R<sup>5</sup>, X 및/또는 X'가 모두 OH, 할로, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오, 시아노, 아미노, 카바모일 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알카노일이고, R<sup>1</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이면, R<sup>3</sup>은 NH(치환된 페닐) 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(치환된 페닐)일 수 없고;

(나) Y가 CR<sup>29</sup>인 경우:

J, K, L, M, Z, A, k, m, n, p, q, r, t, w, R<sup>3</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> 및 R<sup>27</sup>은 상기 정의된 바와 같고;

R<sup>25a</sup>는 상기 정의 이외에 또한 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬일 수 있으며;

V는 N이고;

R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로겐, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 아미노메틸 또는 N-메틸아미노메틸이고;

R<sup>2</sup>는 존재할 때마다 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 니트로, 아미노 및 CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>4</sup>는 R<sup>29</sup>와 함께 5원 고리를 형성하고, R<sup>29</sup>가 C(R<sup>30</sup>)= 또는 N인 경우 R<sup>4</sup>는 C(R<sup>26</sup>)= 또는 N이거나, 또는 R<sup>29</sup>가 CH(R<sup>30</sup>)인 경우 R<sup>4</sup>는 CH(R<sup>26</sup>)이고;

X는 Cl, Br, I, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, OR<sup>8</sup>, 할로메틸, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, 시아노, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(=O)R<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알

혹시), 니트로, 티오-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C(=NOR<sup>16</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C(=NOR<sup>16</sup>)H 또는 C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>이고, 이때 치환기를 포함하는 탄소에 R<sup>18</sup>이 치환될 수 있으며;

X'는 수소, Cl, Br, I, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup>, 할로메틸, 시아노, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C(=O)R<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, 아릴-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시), 니트로, 티오-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), C(=NOR<sup>16</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C(=NOR<sup>16</sup>)H 또는 C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>15</sup>이고, 이때 치환기를 포함하는 탄소에 R<sup>18</sup>이 치환될 수 있으며;

R<sup>5</sup>는 할로, C(=NOR<sup>16</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>OR<sup>5</sup>, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, (CHR<sup>16</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, 아릴-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시), 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알콕시, 니트로, 아미노-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), 티오-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬), S0<sub>n</sub>(R<sup>8</sup>), C(=O)R<sup>8</sup>, C(=NOR<sup>16</sup>)H 또는 C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>15</sup>이고, 이때 치환기를 포함하는 탄소에 R<sup>18</sup>이 치환될 수 있으며;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 존재할 때마다 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-아릴, 헤테로아릴, 아릴, S(O)<sub>2</sub>-아릴 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-헤테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 또는 헤테로아릴 기는 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 아미노, NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 니트로, 카복시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않거나,

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 1개 내지 3개의 R<sup>17</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>A(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>를 형성할 수 있거나, 또는 질소에 공통적으로 결합된 것으로 여겨지는 경우, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로 구성된 군에서 선택된 1개 내지 3개의 기가 탄소에 치환된 헤테로환을 형성할 수 있고;

R<sup>8</sup>은 존재할 때마다 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>22</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-아릴, 헤테로아릴, NR<sup>16</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>R<sup>25</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-헤테로아릴 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 이때 헤테로아릴 또는 아릴은 수소, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 아미노, NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 니트로, 카복시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 1개 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R<sup>9</sup>는 존재할 때마다 R<sup>10</sup>, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, 및 1개 내지 3개의 R<sup>18</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 존재할 때마다 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>22</sup>, 및 1개 내지 3개의 R<sup>18</sup>로 치환되거나 치환되지 않은 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>17</sup>은 존재할 때마다 R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로, OR<sup>23</sup>, SR<sup>23</sup> 및 NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>20</sup>은 존재할 때마다 R<sup>10</sup> 및 C(=O)R<sup>31</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>22</sup>는 존재할 때마다 시아노, OR<sup>24</sup>, SR<sup>24</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, S(O)<sub>n</sub>R<sup>31</sup> 및 C(=O)R<sup>25</sup>로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>26</sup>은 수소 또는 할로겐이고;

R<sup>28</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시, 할로겐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노이고;

R<sup>29</sup>는 R<sup>4</sup>와 함께 5원 고리를 형성하고, R<sup>4</sup>가 CH(R<sup>28</sup>)인 경우 R<sup>29</sup>는 CH(R<sup>30</sup>)=이거나, 또는 R<sup>4</sup>가 C(R<sup>28</sup>)= 또는 N=인 경우 R<sup>29</sup>는 C(R<sup>30</sup>)= 또는 N이고;

R<sup>30</sup>은 수소, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알콕시, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알케닐, 니트로, 아미도, 카복시 또는 아미노이고;

R<sup>31</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬 또는 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이나, 단,

J, K 및 L이 모두 CH이고, M이 CR<sup>5</sup>이고, Z가 CH이고, R<sup>3</sup>이 CH<sub>3</sub>이고, R<sup>28</sup>이 H이고, R<sup>5</sup>가 이소프로필이고, X가 Br이고, X'가 H이고, R<sup>1</sup>이 CH<sub>3</sub>인 경우, R<sup>30</sup>은 H, CO<sub>2</sub>H 또는 CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>일 수 없으며; 또한

J, K 및 L이 모두 CH이고, M이 CR<sup>5</sup>이고, Z가 H이며,

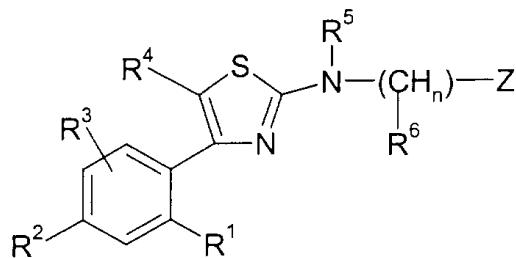
- (A)  $R^{29}$  가  $C(R^{30})$  =인 경우,  $R^{28}$  및  $R^{30}$  중 1개는 수소이고;
- (B)  $R^{29}$  가 N인 경우,  $R^3$  은 할로,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -알킬, 알킬, 아실, 알콕시, OH 또는  $(CH_2)_mO$ -알킬이 아니고;
- (C)  $R^{29}$  가 N인 경우, X 또는  $X'$  가 브로모 또는 메틸이고  $R^5$  가 니트로이면,  $R^{28}$  이 메틸이 아니며;
- (D)  $R^{29}$  가 N이고,  $R^1$  이  $CH_3$ 이고,  $R^3$  이 아미노인 경우,  $R^5$  는 할로겐 또는 메틸이 아니다.

상기 화학식 13의 바람직한 화합물은 식종,

- (i) V가 N이고,  $R^1$  이 메틸이고,  $R^3$  이 아릴,  $NR^6R^7$  또는  $OR^8$  인 화합물;
- (ii) V가 N이고,  $R^1$  이 메틸이고,  $R^3$  이 아릴,  $NR^6R^7$  또는  $OR^8$  이고,  $R^4$  가 메틸 또는 에틸인 화합물;
- (iii) V가 N이고,  $R^1$  이 메틸이고,  $R^3$  이 아릴,  $NR^6R^7$  또는  $OR^8$  이고,  $R^4$  가 메틸 또는 에틸이고, X가  $O(C_1-C_4$  알킬), Br 또는  $C_1-C_4$  알킬인 화합물;
- (iv) V가 N이고,  $R^1$  이 메틸이고,  $R^3$  이 아릴,  $NR^6R^7$  또는  $OR^8$  이고,  $R^4$  가 메틸 또는 에틸이고, X가  $OMe$ , Br 또는  $(C_1-C_4$  알킬)이고, M이  $C_1-C_4$  알킬, Br, Cl 또는  $O(C_1-C_4$  알킬)인 화합물; 및
- (v) V가 N이고,  $R^1$  이 메틸이고,  $R^3$  이 아릴,  $NR^6R^7$  또는  $OR^8$  이고,  $R^4$  가 메틸 또는 에틸이고, X가  $OMe$ , Br 또는  $C_1-C_4$  알킬이고, M이  $C_1-C_4$  알킬, Br, Cl 또는  $O(C_1-C_4$  알킬)이고, L이 OH 또는 N인 화합물.

X. 본 발명은 또한 제 WO 97/00868 호에 개시된 하기 화학식 14의 아미노티아졸 유도체, 및 그의 입체이성질체 및/또는 부가 염의 용도를 포함한다:

#### 화학식 14



상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 할로겐 원자,  $C_1-C_5$  하이드록시알킬 라디칼,  $C_1-C_5$  알킬,  $C_7-C_{10}$  아르알킬,  $C_1-C_5$  알콕시, 트리플루오로메틸, 니트로, 니트릴, 일반식  $SR$  중  $R$ 이 수소,  $C_1-C_5$  알킬 라디칼 또는  $C_7-C_{10}$  아르알킬 라디칼인 기, 일반식  $S-CO-R$  중  $R$ 이  $C_1-C_5$  알킬, 또는 아릴 부분이  $C_6-C_8$ 이고 알킬 부분이  $C_1-C_4$ 인 아르알킬인 기, 일반식  $COOR'$  중  $R'$  가 수소 또는  $C_1-C_5$  알킬인 기, 일반식  $CONR'R''$  중  $R'$  및  $R''$  가 각각 상기  $R'$ 에 대해 정의된 바와 같은 기, 일반식  $NR'R''$  중  $R'$  및  $R''$  가 각각 상기  $R'$ 에 대해 정의된 바와 같은 기, 일반식  $CONRaRb$  또는  $NRaRb$  중  $Ra$  및  $Rb$ 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원의 헤테로환상 고리를 형성하는 기, 또는 일반식  $NHCO-NR'R''$  중  $R'$  및  $R''$  가 각각 상기  $R'$ 에 대해 정의된 바와 같은 기이고;

$R^3$ 은 수소이거나, 또는 상기  $R^1$  및  $R^2$ 에 대해 정의된 바와 같고;

$R^4$ 는 수소 원자,  $C_1-C_5$  알킬, 할로겐, 하이드록시메틸 기 또는 포르밀 기이고;

$R^5$ 는  $C_1-C_5$  알킬,  $C_3-C_7$  사이클로알킬 기, 사이클로알킬 부분이  $C_3-C_7$ 이고 알킬 부분이  $C_1-C_5$ 인 사이클로알킬 알킬 기, 또는  $C_5-C_6$  알케닐이고;

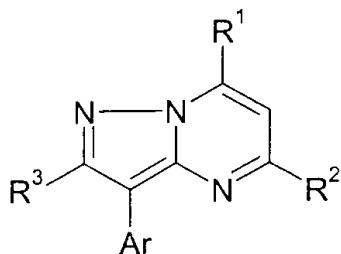
$n$ 은 0 또는 1이고;

$R^6$ 은  $C_1-C_5$  알킬, 알킬 부분이  $C_1-C_5$ 인 알콕시알킬,  $C_3-C_7$  사이클로알킬, 사이클로알킬 부분이  $C_3-C_7$ 이고 알킬 부분이  $C_1-C_5$ 인 사이클로알킬알킬 기, 사이클로알킬이  $C_3-C_7$ 이고 알킬이  $C_1-C_4$ 인 사이클로알킬옥시알킬 라디칼, 알킬이  $C_2-C_{10}$ 인 하이드록시알킬옥시알킬 라디칼, 또는 알킬이  $C_3-C_{12}$ 인 알콕시알킬옥시알킬이고;

$Z$ 는 치환되거나 치환되지 않은 이환상 또는 삼환상의 방향족 또는 헤테로방향족 기이다.

XI. 또한 제 WO 97/29109 호에 개시된 하기 화학식 15의 CRF 길항제, 그의 입체이성질체 및 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태도 사용할 수 있다:

**화학식 15**



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 OR<sup>5</sup>이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오이고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬설포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬설포시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오이고;

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노- 또는 디-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬)메틸, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카보닐옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고,

R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 모노- 또는 디-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬)메틸, Ar<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 티에닐메틸, 푸라닐메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모르풀리닐, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카보닐C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 이마다졸로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 일반식 Alk-O-CO-Ar<sup>1</sup>의 라디칼이거나, 또는

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 이들이 결합된 질소원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않은, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐 또는 모르풀리닐 기를 형성할 수 있고;

Ar은 페닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노 및 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 피리디닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노 및 피페리디닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 피리디닐이고, 이때 상기 치환된 페닐은 1개 이상의 할로겐으로 추가로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

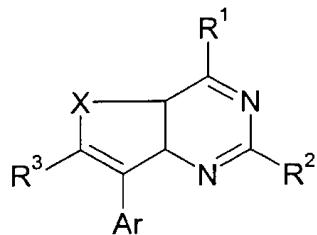
Ar<sup>1</sup>은 페닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 및 모르풀리닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 피리디닐이고;

Alk는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸디일이나, 단,

5-메틸-3-페닐-7-(페닐메톡시)-3-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘 및 2,5-디메틸-7-(메틸아미노)-3-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘은 포함되지 않는다.

XII. 제 WO 97/29110 호에 개시된 하기 화학식 16의 CRF 길항제, 그의 입체이성질체 및 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태도 또한 사용할 수 있다:

## 화학식 16



상기 식에서,

X는 S, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고;

R<sup>1</sup>은 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 OR<sup>5</sup>이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오이고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬설포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬설포시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오이고;

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노- 또는 디-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬)메틸, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카보닐옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고,

R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 모노- 또는 디-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬)메틸, Ar<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 티에닐메틸, 푸라닐메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모르폴리닐, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카보닐C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 이마다졸로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 일반식 Alk-O-CO-Ar<sup>1</sup>의 라디칼이거나, 또는

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 이들이 결합된 질소원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않은, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐 또는 모르폴리닐 기를 형성할 수 있고;

Ar은 페닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노 및 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 피리디닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노 및 피페리디닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 피리디닐이고, 이때 상기 치환된 페닐은 1개 이상의 할로겐으로 추가로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

Ar<sup>1</sup>은 페닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 및 모르폴리닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 피리디닐이고;

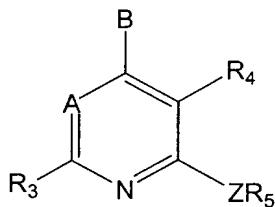
Alk는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸디일이다.

화학식 16의 바람직한 화합물은 식중,

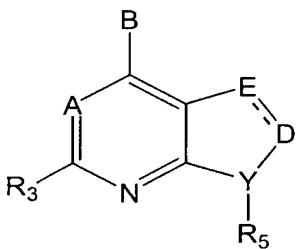
- (i) R<sup>2</sup>가 메틸인 화합물;
- (ii) R<sup>2</sup>가 메틸이고, Ar이 치환된 페닐 또는 3-피리딜인 화합물; 및
- (iii) R<sup>2</sup>가 메틸이고, R<sup>3</sup>이 메틸이고, Ar이 치환된 페닐 또는 3-피리딜인 화합물을 포함한다.

XIII. 제 EP 0,773,023 호에 개시된 하기 화학식 17 또는 18의 CRF 길항제, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용할 수 있다:

## 화학식 17



## 화학식 18



상기 식들에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 CR<sub>7</sub> 또는 N이고;

B는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, C(=CR<sub>1</sub>R<sub>12</sub>)R<sub>2</sub>, NHCR<sub>11</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, OCR<sub>11</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, SCR<sub>11</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>11</sub>R<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>, CR<sub>11</sub>R<sub>2</sub>SR<sub>1</sub>, C(S)R<sub>2</sub>, NHNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>11</sub>NHR<sub>1</sub> 또는 C(0)R<sub>2</sub>이고;

D 및 E가 이중결합으로 연결되고 E가 CR<sub>4</sub>인 경우, D는 N 또는 CR<sub>10</sub>이거나,

D 및 E가 이중결합으로 연결되고 E가 N인 경우, D는 CR<sub>10</sub>이거나, 또는

D 및 E가 단일결합으로 연결되는 경우, D는 CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CHR<sub>10</sub>, C=O, C=S, C=NH 또는 C=NCH<sub>3</sub>이며;

E는 D 및 E가 이중결합으로 연결되는 경우, CR<sub>4</sub> 또는 N이거나, 또는 D 및 E가 단일결합으로 연결되는 경우, E는 CR<sub>4</sub>R<sub>6</sub> 또는 NR<sub>6</sub>이고;

Y는 N 또는 CH이고;

Z는 NH, O, S, N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬) 또는 CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>이고, 이때 R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸 또는 메틸이거나, 또는 R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>중 1개가 시아노이고 다른 1개가 수소 또는 메틸이며;

R<sub>1</sub>은 수소이거나, 또는 하이드록시, 시아노, 니트로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), O-CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), O-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)설파닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)설포닐 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)설파닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않으며;

R<sub>2</sub>는 클로로, 플루오로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도, 시아노, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), O-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)설파닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)설포닐 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)설파닐중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고, 이때

상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 잔기는 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않으며,

상기 아릴 및 상기 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)중 아릴 잔기는 페닐 및 나프틸로 구성된 군에서 선택되고,

상기 헤�테로아릴 및 상기 헤�테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)중 헤�테로아릴 잔기는 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 티아

졸릴, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴 및 벤즈옥사졸릴로 구성된 군에서 선택되고,

상기 사이클로알킬 및 상기 ( $C_3$ – $C_8$  사이클로알킬)( $C_1$ – $C_6$  알킬)중 4원 이상의 고리에서 1개 또는 2개의 고리 탄소는 산소원자, 황원자 또는  $N$ - $R_{14}$  (이때,  $R_{14}$ 는 수소 또는  $C_1$ – $C_4$  알킬이다)로 대체되거나 대체되지 않거나, 또는

$NR_1R_2$  및  $CR_1R_2R_{11}$ 중  $R_1$  및  $R_2$ 가 함께, 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하거나 포함하지 않으며 1개 또는 2개의 고리 탄소가 0, S 및 N중에서 선택된 헤테로원자로 대체되거나 대체되지 않은 5원 내지 8원의 포화 또는 부분 포화 고리를 형성할 수 있고;

$R_3$ 은 수소,  $C_1$ – $C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 아미노,  $SH$ ,  $NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $N(C_1$ – $C_4$  알킬)( $C_1$ – $C_2$  알킬),  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ , 0( $C_1$ – $C_4$  알킬), ( $C_1$ – $C_4$  알킬)설파닐, ( $C_1$ – $C_4$  알킬)설포닐 또는 ( $C_1$ – $C_4$  알킬)설피닐이고, 이때  $C_1$ – $C_6$  알킬 및  $C_1$ – $C_4$  알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않으며 하이드록시, 아미노,  $C_1$ – $C_3$  알콕시,  $NH(C_1$ – $C_2$  알킬),  $N(C_1$ – $C_2$  알킬) $_2$ ,  $NHCOCH_3$ , 플루오로, 클로로 및  $C_1$ – $C_3$  티오알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

$R_4$ 는 수소,  $C_1$ – $C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1$ – $C_6$  알콕시, 포르밀, 트리플루오로메톡시,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2OCH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_3$ , 아미노, 니트로,  $NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $N(CH_3)_2$ ,  $NHCOCH_3$ ,  $NHCONHCH_3$ , ( $C_1$ – $C_4$  알킬)설파닐, ( $C_1$ – $C_4$  알킬)설피닐, ( $C_1$ – $C_4$  알킬)설포닐, 시아노, 하이드록시,  $CO(C_1$ – $C_4$  알킬),  $CHO$  또는  $CO_2(C_1$ – $C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1$ – $C_6$  알킬,  $C_1$ – $C_6$  알콕시 및  $C_1$ – $C_4$  알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않으며 하이드록시, 아미노,  $NHCOCH_3$ ,  $NH(C_1$ – $C_2$  알킬),  $N(C_1$ – $C_2$  알킬) $_2$ ,  $CO_2(C_1$ – $C_4$  알킬),  $CO(C_1$ – $C_4$  알킬),  $C_1$ – $C_3$  알콕시, ( $C_1$ – $C_3$  알킬)설파닐, 플루오로, 클로로, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고;

$R_5$ 는 플루오로, 클로로,  $C_1$ – $C_6$  알킬,  $C_1$ – $C_6$  알콕시 및 트리플루오로메틸중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도, 시아노, 니트로, 아미노,  $NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $N(C_1$ – $C_4$  알킬)( $C_1$ – $C_2$  알킬),  $CO_2(C_1$ – $C_4$  알킬),  $CO(C_1$ – $C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1$ – $C_4$  알킬)( $C_1$ – $C_2$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1$ – $C_4$  알킬),  $S(C_1$ – $C_4$  알킬) 및  $SO_2(C_1$ – $C_4$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지놀릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 테트라졸릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 고리 또는 9원 내지 12원의 비사이클로알킬 고리 시스템이고, 이때

상기  $C_1$ – $C_4$  알킬 및  $C_1$ – $C_6$  알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않으며 플루오로, 클로로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고,

상기 사이클로알킬 고리 및 비사이클로알킬 고리 시스템은 0, S 및  $N$ - $G$ (이때,  $G$ 는 수소,  $C_1$ – $C_4$  알킬,  $C_1$ – $C_4$  알카노일, 페닐 또는 벤질이다)중에서 선택된 1개 또는 2개를 포함하거나 포함하지 않으며;

$R_6$ 은 수소이거나, 또는 1개의 하이드록시, 메톡시, 에톡시 또는 플루오로 기로 치환되거나 치환되지 않은  $C_1$ – $C_6$  알킬이고;

$R_7$ 은 수소,  $C_1$ – $C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 하이드록시,  $CO(C_1$ – $C_4$  알킬),  $CO_2(C_1$ – $C_4$  알킬),  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$  또는  $CH_2OCH_2CH_3$ 이고;

$R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이거나, 또는  $R_8$  및  $R_9$ 가 함께 옥소(=0) 기를 형성하고;

$R_{10}$ 은 수소,  $C_1$ – $C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1$ – $C_6$  알콕시, 포르밀, 아미노,  $NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $N(C_1$ – $C_4$  알킬)( $C_1$ – $C_2$  알킬), 시아노, 카복시, 아미도 또는  $SO_n(C_1$ – $C_4$  알킬)(이때,  $n$ 은 0, 1 또는 2이다)이고, 이때  $C_1$ – $C_6$  알킬 및  $C_1$ – $C_4$  알킬 잔기는 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카복시, 아미도,  $NHCO(C_1$ – $C_4$  알킬),  $NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $N(C_1$ – $C_4$  알킬)( $C_1$ – $C_2$  알킬),  $CO_2(C_1$ – $C_4$  알킬),  $C_1$ – $C_3$  알콕시,  $C_1$ – $C_3$  티오알킬, 플루오로, 브로모, 클로로, 요오도, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않으며;

$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로 또는 메톡시이다.

본 발명의 실시에 유용한 비제한적인 특정 CRF 길항제는 하기 화합물들을 포함한다:

4-(1-에틸프로포시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;

부틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-에틸아민;

4-(부틸-에틸아미노)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,7-디하이드로피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온;

4-(1-에틸프로포시)-2,5-디메틸-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리미딘;

N-부틸-N-에틸-2,5-디메틸-N,N-(2,4,6-트리메틸페닐)-피리미딘-4,6-디아민;  
 [4-(1-에틸프로록시)-3,6-디메틸-피리딘-2-일]-(2,4,6-트리메틸페닐)-아민;  
 6-(에틸-프로필-아미노)-2,7-디메틸-9-(2,4,6-트리메틸페닐)-7,9-디하이드로푸린-8-온;  
 3-[4-(4-메틸벤질)-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노]-프로판-1-올;  
 디에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 2-[부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노]-에탄올;  
 디부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-사이클로프로필메틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디-1-프로필-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디알릴-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-클로로-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-메톡시-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 프로필-에틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 4-(1-에틸프로필)-6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;  
 n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 에틸-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디에틸-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일-아민;  
 n-부틸-에틸-[2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 2-[N-n-부틸-N-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아미노]-에탄올;  
 4-(1-에틸프로필)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;  
 n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딜-4-일-(1-에틸프로필)-아민;  
 부틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-에틸아민;  
 [3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-(1-메톡시메틸프로필)-아민;  
 4-(1-메톡시메틸프로록시)-3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘;  
 (1-에틸프로필)-[3,5,6-트리메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-아민;  
 4-(1-에틸프로록시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 4-(1-에틸프로필)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 4-(1-에틸프로록시)-2,5-디메틸-7-(2,6-디메틸-4-브로모페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 2,5,6-트리메틸-7-(1-프로필부틸)-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 9-(1-에틸프로필)-2-메틸-6-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-7,9-디하이드로푸린-8-온;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘;  
 1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;  
 1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라진;  
 1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라진;  
 1-(1-에틸프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘-

3-카복실산 메틸 에스테르;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘-3-카복실산 이소프로필 에스테르;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-3,4-디하이드로-1H-[1,6]나프티리딘-2-온;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;

1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;

1-(1-에틸프로필)-3,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-3,4-디하이드로-1H-3-옥사-[1,6]나프티리딘-2-온;

1-(1-에틸프로필)-3,3,6-트리메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘;

7-(1-에틸프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;

[2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;

(1-에틸프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-아민;

7-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;

[2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-에틸-프로필-아민;

[6-브로모-5-브로모메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;

(1-에틸프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-아민;

[6-브로모-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸프로필)-메틸아민;

7-(1-에틸프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;

(±)-2,5-디메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

2,5-디메틸-4-(S)-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

2,5-디메틸-4-(1-프로필부톡시)-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

4-2급-부틸설파닐-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,2-d]피리미딘-7-온;

8-(1-에틸프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

8-(1-에틸프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;

4-(1-에틸프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;

5-(1-에틸프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;

5-(1-에틸프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2-디하이드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;

8-(1-에틸프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;

(1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;

4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

(부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(디에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 4-(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 (부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (디에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2-디하이드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 (1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-7-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2-디하이드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 (1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로록시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(디에틸아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로록시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-디하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(디에틸아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-디하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-하이드록시메틸-프로록시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;

4-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-(1-에틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-디에틸아미노-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-(에틸-프로필-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-디에틸아미노-5-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(에틸-프로필-아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸;  
 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메틸이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시카보닐메틸인돌-5-일)-N-프로필아미노]티아졸;  
 (2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-클로로이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 (2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시나프트-2-일)-N-프로필아미노]티아졸;  
 4-(2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2-에톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-브로모-2-메톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2,6-디메틸나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(사이클로프로필)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-알릴-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디알릴아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-부틸-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸-3-(4-클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디프로필아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민];  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
 3-(2,4-디메톡시페닐)-2,5-디메틸-7-(N-프로필-N-메틸옥시에틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N-프로필-N-사이클로프로필메틸-피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N-에틸-N-사이클로프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-

7-아민:

7-(N-디에틸아미노)-2,5-디메틸-3-(2-메틸-4-메톡시페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘;

7-N-(3-시아노프로필)-N-프로필아미노-2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘;

[3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘-4-일]-(1-에틸프로필)-아민;

[2-(4-클로로-2,6-디메틸페녹시)-3,6-디메틸피리딘-4-일]-(1-에틸프로필)-아민;

사이클로프로필메틸-[3-(2,4-디메틸페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;

사이클로프로필메틸-[3-(2-메틸-4-클로로페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;

사이클로프로필메틸-[3-(2,4-디클로로페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;

[3-(2-메틸-4-클로로페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-디프로필아민;

[2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;

[2,5-디메틸-3-(2,4-디클로로페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민; 및

4-(1-에틸프로필아미노)-6-메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-니코틴산 메틸 에스테르.

더욱 구체적으로, 본 발명의 실시에 유용한 특정 CRF 길항제는 비제한적으로 하기 화합물들을 포함한다:

4-(1-에틸프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리미딘;

[4-(1-에틸프로폭시)-3,6-디메틸-피리딘-2-일]-(2,4,6-트리메틸페닐)-아민;

3-[(4-메틸벤질)-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노]-프로판-1-올;

프로필-에틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;

에틸-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

2-[N-n-부틸-N-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]-에탄올;

[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-(1-메톡시메틸프로필)-아민;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;

2,5,6-트리메틸-7-(1-프로필부틸)-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;

1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;

1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;

1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라진;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘-3-카복실산 이소프로필 에스테르;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-3-옥소-1,6-디아자-나프탈렌;

1-(1-에틸프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-아민;

7-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;

4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

8-(1-에틸프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-b]피라진;

4-(1-에틸프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;

(1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;

(프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[2,3-d]피리미딘;

8-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

4-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;

5-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;

[3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘-4-일]-(1-에틸프로필)-아민;

사이클로프로필메틸-[3-(2,4-디메틸페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;  
 3-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
 3-(2,4-디메톡시페닐)-2,5-디메틸-7-(N-프로필-N-메틸옥시에틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 7-(N-디에틸아미노)-2,5-디메틸-3-(2-메틸-4-메톡시페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘; 및  
 7-(N-(3-시아노프로필)-N-프로필아미노-2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘.

전술한 CRF 길항제들의 제조 방법은 본원에 참고로 인용된 전술한 특허 및 공개된 특허원들에 개시되어 있다.

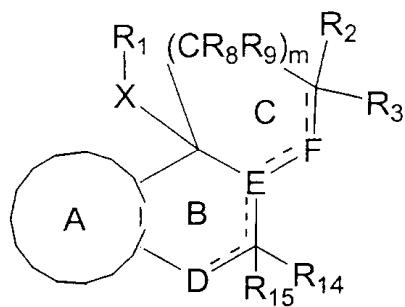
본 발명의 한 양태에서, CRF 길항제를 GR 길항제와 함께 병용할 수 있다. 글루코코르티코이드 수용체(GR)는 작용제에 의해 자극될 때까지 불활성 상태로 사이토졸에 존재하는 글루코코르티코이드 반응 세포에 존재한다. 글루코코르티코이드 수용체가 자극을 받으면, 세포 핵으로 이동하여 여기에서 DNA 및/또는 단백질(들)과 특이적으로 상호작용하고 글루코코르티코이드에 반응하는 방식으로 전사를 조절한다. 글루코코르티코이드 수용체와 상호작용하는 단백질의 2가지 예는 전사 인자들인 API 및 NF<sub>κ</sub>-B이다. 이러한 상호작용의 결과로 API-매개된 전사 및 NF<sub>κ</sub>-B 매개된 전사가 저해되며, 따라서 내인적으로 투여된 글루코코르티코이드의 항염증성 활성을 담당하는 것으로 생각된다. 또한, 글루코코르티코이드는 핵 전사와는 관계없는 생리학적 효과를 미칠 수도 있다. 생물학적으로 적절한 글루코코르티코이드 수용체 작용제는 코르티솔 및 코르티코스테론을 포함한다. 엑사메타손, 프레드니손 및 프레드니실론을 비롯한 다수의 합성 글루코코르티코이드 수용체 작용제가 존재한다. 전술한 바와 같이, 글루코코르티코이드 수용체(GR) 길항제란 수용체와 결합함으로써 글루코코르티코이드 수용체 작용제가 GR에 결합하여 GR 매개된 사건들, 예를 들어 전사를 유도하지 못하도록 하는 화합물을 지칭한다. RU486은 비선택적인 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 한 예이다.

2000년 3월 27일자로 출원되고 통상적으로 양도된 국제 특허원 제 PCT/IB00/00366 호; 미국 특허 제 5,696,127 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 99/41256 호 및 제 WO 99/41257 호; 미국 특허 제 5,696,127 호; 유럽 특허 공개공보 제 188,396 호; 유럽 특허 공개공보 제 683,172 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 98/26783 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 98/27986 호; 국제 특허원 공개공보 제 WO 98/31702 호; 유럽 특허 공개공보 제 903,146 호; 및 국제 특허원 공개공보 제 WO 99/41256 호 및 제 WO 99/41257 호에 개시된 GR 길항제들을 비롯한 임의의 GR 길항제들을 본 발명의 실시에 사용할 수 있다. 전술한 바와 같이, 이를 출원 및 공개공보 모두의 명세서는 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

본 발명의 실시에 사용될 수 있는 GR 길항제들의 특정 예는 하기와 같다. 하기 화학식 19에 사용된 치환기들, 예를 들어 "A", "B", "R<sub>1</sub>", "R<sub>2</sub>" 등은 이들이 사용된 하기 화학식 19에서 이들에게 부여된 의미만을 갖는 것으로 이해된다.

예를 들어, GR 길항제는 2000년 3월 27일자로 출원되고 통상적으로 양도된 국제 특허원 제 PCT/IB00/00366 호에 기술된 바와 같은, 하기 화학식 19의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 이성질체, 이러한 화합물과 이성질체의 전구체, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구체의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:

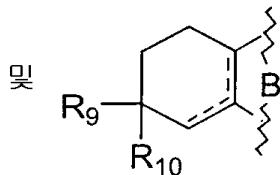
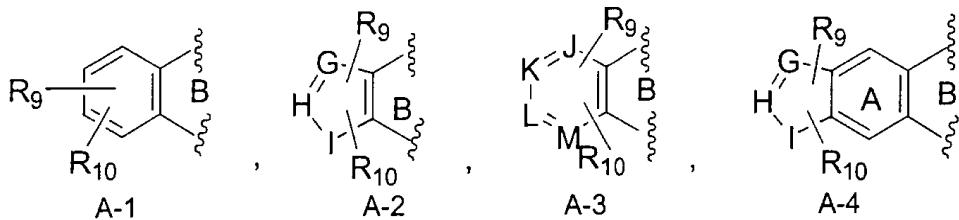
#### 화학식 19



상기 식에서,

점선은 선택적인 결합을 나타내고;

A는 일반식



## A-5      를 구성된 군에서 선판되고:

D는  $CB_2$ ,  $CB_2B_{1C}$ , N,  $NB_2$  또는 0이 고:

$F$ 는  $D$ ,  $CB_6$  또는  $N$ 이고;

$E \in CB_4, CB_4B_5$  또는  $00$ 이고;

G, H 및 I는 A-고리로부터의 2개의 탄소원자 또는 B-고리로부터의 2개의 탄소원자와 함께 1개 이상의 N, O 또는 S 원자를 포함하는 5원의 헤테로환상 고리를 형성하나, 단, 고리당 0 및 S중 1개 이하가 존재하여:

J, K, L 및 M은 B-고리로부터의 2개의 탄소원자와 함께 1개 이상의 N 원자를 포함하는 6원의 헤테로환상 고리를 형성하고:

X는 (a) 존재하지 않거나, (b)  $\text{CH}_2$ 이거나, (c)  $\text{CH(OH)}$ 이거나, (d)  $\text{C(O)}$ 이고;

R<sub>1</sub>은 (a) H, (b) Z-CF<sub>3</sub>, (c) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (d) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), (e) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), (f) CHO, (g) CH=N-OR<sub>12</sub>, (h) Z-C(O)OR<sub>12</sub>, (i) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (j) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-het, (k) Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (l) Z-NR<sub>12</sub>het, (m) Z-het, (n) Z-O-het, (o) Z-아릴', (p) Z-O-아릴', (q) CHOH-아릴' 또는 (r) C(O)-아릴'이고, 이때 (o) 내지 (r) 치환기에서 아릴'은 Z-OH, Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, Z-NR<sub>12</sub>-het, C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), C(O)OH, C(O)-het, NR<sub>12</sub>-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NR<sub>12</sub>-C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐), NR<sub>12</sub>-C(O)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐), NR<sub>12</sub>-C(O)-Z-het, CN, Z-het, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)-C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NR<sub>12</sub>-Z-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(Z-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬))<sub>2</sub>, NR<sub>12</sub>-Z-C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, Z-NR<sub>12</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, NR<sub>12</sub>-SO<sub>2</sub>-het, C(O)H, Z-NR<sub>12</sub>-Z-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), Z-NR<sub>12</sub>-Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, Z-NR<sub>12</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬), Z-N(Z-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬))<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, SOR<sub>12</sub>, SR<sub>12</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 할로 및 CF<sub>3</sub>중에서 선택된 1개 또는 2개로 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;

$Z$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a)  $(C_0 \sim C_6$  을 캐닐), (b)  $(C_0 \sim C_6$  을 캐닐) 또는 (c)  $(C_0 \sim C_6$  을 키닐)이고;

$R_2$ 는 (a) H, (b) 할로, (c) OH, (d) 1개의 OH로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1-C_6$  알킬), (e)  $NR_{12}R_{13}$ , (f)  $Z-C(O)O(C_1-C_6$  알킬), (g)  $Z-C(O)NR_{12}R_{13}$ , (h)  $O-(C_1-C_6$  알킬), (i)  $Z-O-C(O)-(C_1-C_6$  알킬), (j)  $Z-O-(C_1-C_3$  알킬)- $C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (k)  $Z-O-(C_1-C_3$  알킬)- $C(O)-O-(C_1-C_6$  알킬), (l)  $O-(C_2-C_6$  알케닐), (m)  $O-(C_2-C_6$  알키닐), (n)  $O-Z-het$ , (o)  $COOH$ , (p)  $C(OH)R_{12}R_{13}$  또는 (q)  $Z-CN$ 이고,

$R_3$ 은 (a) H, (b) 연결 탄소원자 이외의 1개 또는 2개의 탄소원자가 S, O 및 N중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소 원자가 1개 또는 2개의  $R_y$ 로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1-C_{10}$  알킬), (c) 1개 또는 2개의  $R_y$ 로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2-C_{10}$  알케닐), (d) 연결 탄소원자 이외의 1개의 탄소원자가 1개의 산소원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소원자가 1개 또는 2개의  $R_y$ 로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2-C_{10}$  알키닐), (e)  $CH=CH=CH_2$ , (f) CN, (g) ( $C_3-C_6$  사이클로알킬), (h) Z-아릴, (i) Z-het, (j)  $C(O)O(C_1-C_6$  알킬), (k)  $O(C_1-C_6$  알킬), (l) Z- $S-R_{12}$ , (m)  $X-S(O)-R_{12}$ , (n) Z- $S(O_2)-R_{12}$ , (o)  $CF_3$ , (p)  $NR_{12}O-(C_1-C_6$  알킬) 또는 (q)  $CH_2OR_y$ 이나, 단,

C-고리에서  $CR_2R_3$ (7번 위치)과 F 잔기(8번 위치)사이에 이중결합이 존재하는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ 중 1개는 존재하지 않으며,

$R_y$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a) OH, (b) 할로, (c)  $Z-CF_3$ , (d)  $Z-CF(C_1-C_3$  알킬) $_2$ , (e) CN, (f)  $NR_{12}R_{13}$ , (g) ( $C_3-C_6$  사이클로알킬), (h) ( $C_3-C_6$  사이클로알케닐), (i) ( $C_0-C_3$  알킬)-아릴, (j)-het 또는 (k)  $N_3$ 이거나, 또는

$R_2$  및  $R_3$ 은 함께 (a)  $=CHR_{11}$ , (b)  $=NOR_{11}$ , (c)  $=O$ , (d)  $=N-NR_{12}$ , (e)  $=N-NR_{12}-C(O)-R_{12}$ , (f) 올시라닐 또는

는 (g) 1,3-디옥솔란-4-일을 형성하고;

$R_4$  및  $R_6$ 은 존재할 때마다 독립적으로 (a) H, (b) CN, (c) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1$ - $C_6$  알킬), (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알케닐), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알키닐), (f) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 O-( $C_1$ - $C_6$  알킬), (g) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 O-( $C_2$ - $C_6$  알케닐), (h) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 O-( $C_2$ - $C_6$  알키닐), (i) 할로, (j) OH, (k) ( $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬) 또는 (l) ( $C_3$ - $C_6$  사이클로알케닐)이거나, 또는

$R_4$  및  $R_6$ 은 함께 =0를 형성하고;

$R_6$ 은 (a) H, (b) CN, (c) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1$ - $C_6$  알킬), (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알케닐), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알키닐) 또는 (f) OH이고;

$R_7$  및  $R_{16}$ 은 존재할 때마다 독립적으로 (a) H, (b) 할로, (c) CN, (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1$ - $C_6$  알킬), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알케닐) 또는 (f) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알키닐)이나, 단, D가 NR<sub>7</sub>인 경우, R<sub>7</sub>은 CN 또는 할로가 아니거나, 또는

$R_7$  및  $R_{16}$ 은 함께 =0를 형성하고;

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a) H, (b) 할로, (c) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1$ - $C_6$  알킬), (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알케닐), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알키닐), (f) CN, (g) ( $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬), (h) ( $C_3$ - $C_6$  사이클로알케닐), (i) OH, (j) O-( $C_1$ - $C_6$  알킬), (k) O-( $C_1$ - $C_6$  알케닐), (l) O-( $C_1$ - $C_6$  알키닐), (m) NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (n) C(O)OR<sub>12</sub> 또는 (o) C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>이거나, 또는

$R_8$  및  $R_9$ 가 C-고리상에서 함께 =0를 형성하나, 단, m이 2인 경우, R<sub>8</sub>과 R<sub>9</sub>의 단지 1개의 세트(set)만이 함께 =0를 형성하거나, 또는

$R_{14}$  및  $R_{15}$ 가 함께 =0를 형성하나, 단, 이 경우 D는 CR<sub>7</sub>이 아니고 E는 C가 아니며;

$R_{10}$ 은 (a) 할로, OH 및 N<sub>3</sub>중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1$ - $C_{10}$  알킬), (b) 할로, OH 및 N<sub>3</sub>중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_{10}$  알케닐), (c) 할로, OH 및 N<sub>3</sub>중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_{10}$  알키닐), (d) 할로, (e) Z-CN, (f) OH, (g) Z-het, (h) Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (i) Z-C(O)-het, (j) Z-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (k) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (l) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-CN, (m) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-het, (n) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-아릴, (o) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (p) Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (q) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-C(O)OH, (r) Z-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (s) Z-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-het, (t) Z-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-아릴, (u) 1개 또는 2개의 R<sub>x</sub>로 치환되거나 치환되지 않은 Z-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (v) Z-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-CH(O), (w) Z-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-NR<sub>12</sub>-het, (x) Z-O-Z-het-Z-het, (y) Z-O-Z-het-Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (z) Z-O-Z-het-C(O)-het, (a1) Z-O-Z-C(O)-het, (b1) Z-O-Z-C(O)-het-het, (c1) Z-O-Z-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (d1) Z-O-Z-C(S)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (e1) Z-O-Z-C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (f1) Z-O-Z-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)-C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (g1) Z-O-Z-C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (h1) Z-O-Z-C(O)-OH, (i1) Z-O-Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (j1) Z-O-Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-OH, (k1) Z-O-Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (l1) Z-O-Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-Z-het, (m1) Z-O-Z-C(O)-NR<sub>12</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (n1) Z-O-Z-C(=NR<sub>12</sub>)(NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>), (o1) Z-O-Z-C(=NR<sub>12</sub>)(NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>), (p1) Z-NR<sub>12</sub>-C(O)-O-Z-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (q1) Z-S-C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (r1) Z-O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), (s1) Z-O-SO<sub>2</sub>-아릴, (t1) Z-O-SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (u1) Z-O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, (v1) Z-NR<sub>12</sub>C(O)OR<sub>13</sub> 또는 (w1) Z-NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>13</sub>이거나, 또는

$R_9$  및  $R_{10}$ 은 상기 일반식 A-5의 잔기상에서 함께 (a) =0 또는 (b) =NOR<sub>12</sub>를 형성하고;

$R_{11}$ 은 (a) H, (b) (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬), (c) ( $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬) 또는 (d) (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)-아릴이고;

$R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 존재할 때마다 각각 독립적으로 (a) H, (b) 연결 탄소원자 이외의 1개 또는 2개의 탄소원자가 S, O 및 N중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소원자가 1개 내지 6개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1$ - $C_6$  알킬), (c) 1개 내지 6개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2$ - $C_6$  알케닐) 또는 (d) 연결 탄소원자 이외의 1개의 탄소원자가 1개의 산소원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소원자가 1개 내지 6개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1$ - $C_6$  알키닐)이거나, 또는

$R_{12}$  및  $R_{13}$ 이 N과 함께 het를 형성하거나, 또는

$R_6$ 과  $R_{14}$ , 또는  $R_6$ 과  $R_{15}$ 가 함께 1,3-디옥솔라닐을 형성하고;

아릴은 (a) 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, (b) 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 나프틸 또는 (c) 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 비페닐이고;

het는 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 질소가 산화된 상태로 존재하여 N-산화물 형태를 제공할 수 있으며 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 5원 내지 7원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리이고, 또한 이러한 헤테로환상 고리가 벤젠 고리 또는 다른 헤테로환에 융합된 이환상 기를 포함하며;

$R_x$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a) 할로, (b) OH, (c) ( $C_1-C_6$  알킬), (d) ( $C_2-C_6$  알케닐), (e) ( $C_2-C_6$  알키닐), (f) O( $C_1-C_6$  알킬), (g) O( $C_2-C_6$  알케닐), (h) O( $C_2-C_6$  알키닐), (i) ( $C_0-C_6$  알킬)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (j) C(O)-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (k) Z-SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, (l) Z-SOR<sub>12</sub>, (m) Z-SR<sub>12</sub>, (n) NR<sub>12</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, (o) NR<sub>12</sub>-C(O)-R<sub>13</sub>, (p) NR<sub>12</sub>-OR<sub>13</sub>, (q) SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, (r) CN, (s) CF<sub>3</sub>, (t) C(O)( $C_1-C_6$  알킬), (u) =O, (v) Z-SO<sub>2</sub>-페닐 또는 (w) Z-SO<sub>2</sub>-het'이고;

아릴'는 페닐, 나프틸 또는 비페닐이고;

het'는 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리이고, 또한 이러한 헤테로환상 고리가 벤젠 고리 또는 다른 헤테로환에 융합된 이환상 기를 포함하나, 단,

(1) X-R<sub>1</sub>은 수소 또는 메틸이 아니고;

(2) R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>이 A-고리상의 치환기인 경우, 이들은 모노-메톡시 또는 디-메톡시가 아니고;

(3) R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 함께 =CHR<sub>11</sub> 또는 =O를 형성하고, 이때 R<sub>11</sub>이 O( $C_1-C_6$  알킬)인 경우, X-R<sub>1</sub>은 ( $C_1-C_4$  알킬)이 아니며;

(4) R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 함께 C=O를 형성하고 R<sub>9</sub>가 A-고리상의 수소이거나, R<sub>2</sub>가 하이드록시이고 R<sub>3</sub>이 수소이고 R<sub>9</sub>가 A-고리상의 수소인 경우, R<sub>10</sub>은 A-고리상의 2번 위치에서 O( $C_1-C_6$  알킬) 또는 O-CH<sub>2</sub>-페닐이 아니고;

(5) X-R<sub>1</sub>이 ( $C_1-C_4$  알킬), ( $C_2-C_4$  알케닐) 또는 ( $C_2-C_4$  알키닐)인 경우, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 함께 모노-하이드록시, =O 또는 이들의 디올 형태를 형성하지 않으며;

(6) X가 존재하지 않는 경우, R<sub>1</sub>은 B-고리 및 C-고리의 접합부에 직접 결합된 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 헤테로원자를 포함하는 잔기가 아니다.

전술한 바와 같은 화학식 19의 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이러한 화합물과 염의 제조 방법은 2000년 3월 27일자로 출원되고 통상적으로 양도된 국제 특허원 제 PCT/IB00/00366 호에 개시되어 있다. 상기 출원은 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

본 발명의 실시에 유용한 특정 GR 길항제는 비제한적으로 하기 화합물들을 포함한다:

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(4-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(2-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(3-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

카방산, [2-(디메틸아미노)에틸]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-페난트렌닐 에스테르, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-피라자닐-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(4-피리디닐메톡시)-, [2R-(2  $\alpha$ , 4a  $\alpha$ , 10a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(2-피리디닐메톡시)-, [2R-(2  $\alpha$ , 4a  $\alpha$ , 10a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌카보니트릴, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-프로필-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-프로필-N-(2-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b  $\alpha$ , 7  $\alpha$ , 8a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, [2S-(2  $\alpha$ , 4a  $\alpha$ , 10a  $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-

(3,3,3-트리플루오로프로필)-, [2S-(2 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,10a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, (4bS,7S,8aR)-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-7-메틸-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-, (4bS,7R,8aR)-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-7-메틸-4b-(페닐메틸)-N-3-피리디닐-, (4bS,7R,8aR)-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-(트리플루오로메틸)-, (2R,4aS,10aR)-; 및

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(트리플루오로메틸)-, (4bS,7R,8aR)-.

전술한 GR 길항제의 제조 방법은 당해 분야에 알려져 있으며, 본원에 참고로 인용된 전술한 특허, 특허원 및 공개된 특허원에 개시되어 있다.

본 발명에 사용된 CRF 길항제 및 GR 길항제의 산 부가 염은 상응하는 유리 염기의 용액 또는 혼탁액을 약학적으로 허용가능한 산의 1 화학 당량으로 처리함으로써 통상적인 방식으로 제조할 수 있다. 통상적인 농축 또는 결정화 기술을 사용하여 염을 단리할 수 있다. 적절한 산의 예는 아세트산, 락트산, 숙신산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 벤조산, 신남산, 푸마르산, 황산, 인산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 설팜산, 설폰산(예를 들어, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산) 및 관련된 산이다.

본 발명에 따라 CRF 길항제 및 GR 길항제, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 시간차를 두고 순차적으로 또는 동시에 투여할 수 있으며, 동시에 투여하는 방법이 일반적으로 바람직하다. 순차적인 투여 방법의 경우, CRF 길항제 및 GR 길항제는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 일반적으로 경구적으로 투여하는 것이 바람직하다. 경구적으로 동시에 투여하는 것이 더욱 바람직하다. 그러나, 치료받을 대상이 삼키기 어려운 상태이거나, 또는 경구 흡수율이 낮거나 바람직하지 않은 경우, 좌제 투여, 비경구 투여(예를 들어, 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 흉골내 투여 및 주입 기술) 또는 국소 투여와 같은 또 다른 투여 경로가 적절할 것이다. CRF 길항제 및 GR 길항제를 순차적으로 투여하는 경우, 각각을 동일한 방법 또는 상이한 방법으로 투여할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 일정량의 CRF 길항제를 단독으로 포함하거나 GR 길항제와 조합하여 포함한다. 본 발명의 한 양태는 치료 효과량의 CRF 길항제 및 치료 효과량의 GR 길항제를 포함한다. 이러한 조성물 중에서, 제 EP 0,773,023 호(전술됨)에 개시한 바와 같은 CRF 길항제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 미국 특허원 제 60/132,130 호(전술됨)에 개시된 바와 같은 GR 길항제 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물이 바람직하다. 또한 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제의 존재하에 CRF 길항제 및 GR 길항제를 포함하는 조성물을 1회 또는 다회 투여하는 것이 바람직하다.

적절한 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 및 희석제는 불활성 고체 희석제 또는 충진제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 활성 화합물(들) 및 약학적으로 허용가능한 담체를 배합하여 제조한 약학 조성물은 그다음 정제, 분말, 약용 드롭스, 시럽, 주사가능한 용액 등과 같은 다양한 투여 형태로 용이하게 투여된다. 경우에 따라, 이러한 약학 조성물은 착향제, 결합제, 부형제 등과 같은 추가의 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산칼슘과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제를 전분, 알긴산 및 특정 착체 실리케이트와 같은 여러 봉해제, 및 폴리비닐피리돈, 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용할 수 있다. 또한, 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제가 정제 목적에 종종 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물을 또한 연질 및 경질 충진된 젤라틴 캡슐에서 충진제로서 사용할 수 있다. 이에 바람직한 물질은 락토스 또는 우유 당, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 혼탁액 또는 엘릭시르가 경구 투여에 바람직한 경우, 그의 활성 성분(들)을 다양한 감미제 또는 착향제, 착색물질 또는 염료, 및 경우에 따라 유화제 또는 혼탁제와 함께, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 조합과 같은 희석제와 배합할 수 있다.

비경구 투여의 경우, 참깨유 또는 땅콩유, 수성 프로필렌 글리콜 또는 멸균 수용액내 활성 화합물(들)의 용액을 사용할 수 있다. 이러한 수용액은 필요에 따라 적절하게 완충되어야 하며 액제 희석제는 우선 충분한 염수 또는 글루코스로 등장성으로 되어야 한다. 이를 특정 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 특히 적합하다. 사용되는 멸균 수성 매질은 모두 당해 분야의 숙련자에게 공지된 표준 기술에 의해 용이하게 제조된다.

경피(예를 들어, 국소) 투여의 경우, 상기 비경구 투여용 용액과 유사한, 희석되고 멸균된 수용액 또는 부분 수용액(일반적으로 약 0.1% 내지 5% 농도)이 사용된다.

특정량의 활성 성분(들)을 갖는 다양한 약학 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 또는 이러한 관점에서 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition, 1995]을 참조한다.

치료 효과량의 활성 성분이란 특정 질환 또는 증상의 하나 이상의 증후를 경감시키거나, 감소시키거나 또는 제거하거나, 또는 특정 질환 또는 증상의 하나 이상의 증후를 예방하거나 이러한 증후가 개시되는 시점을 지연시키는 양을 의미한다. 본 발명에 따라 원하는 치료 효과를 수득하기에 필요한 CRF 길항제 단독의 양 또는 GR 길항제와 조합되었을 때의 CRF 길항제의 양은 본원의 이점을 수득하기 위해 당해 분야의 숙련자가 쉽게 결정할 수 있다. CRF 길항제 단독 또는 GR 길항제와 조합된 CRF 길항제의 신드롬 X를 치료하거나 예방하는 양이 바람직하다.

일반적으로, 본 발명에 사용된 CRF 길항제의 유효 투여량은, 의사에게 일반적으로 공지된 바와 같이, 목

적하는 투여 경로 및 환자의 연령과 체중과 같은 인자들에 따라 다를 것이다. 투여량은 또한 치료할 특정 증상에 의존할 것이고, 일반적으로 1일당 환자의 체중 1kg당 약 0.1 내지 약 300mg일 것이며, 1회 투여되거나 또는 나누어서 투여될 것이다.

일반적으로 본 발명에 사용된 GR 길항제의 유효 투여량은 체중 1kg당 약 0.1 $\mu$ g 내지 약 500mg, 더욱 바람직하게는 체중 1kg당 약 1 $\mu$ g 내지 약 250mg, 가장 바람직하게는 체중 1kg당 약 2 $\mu$ g 내지 약 100mg일 것이다. 더욱 바람직하게는, GR 길항제는 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 약 500mg, 가장 바람직하게는 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 약 50mg의 양으로 투여될 것이다. 당해 분야의 숙련자에게 자명한 바와 같이, 본 발명에 따라 환자에게 투여될 GR 길항제의 특정량은 비제한적으로 원하는 생물학적 활성, 환자의 증상 및 약물의 내성을 비롯한 다수의 인자들에 따라 다를 것이다.

본 발명의 방법 및 조성물은 개, 고양이, 암소, 말, 양 및 인간과 같은 동물에서 신드롬 X를 치료하거나 예방하는데 사용된다. 특히 바람직한 동물은 남성과 여성의 비롯한 포유동물이다. 이와 같이, 본 발명의 방법 및 조성물은 개 및 고양이와 같은 애완동물에서 신드롬 X를 치료하거나 예방하는데 사용된다. 본 발명의 조성물은 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 일반적으로 1일 투여량에 기초하여 유효 투여량이 투여되도록 하는 양의 본 발명의 조성물이 투여된다.

편의상, 약제는 상기 제제(들)의 치료적 투여량이 매일 물과 함께 섭취되도록 식수로 운반될 수 있다. 상기 제제(들)는, 바람직하게는 수용성 염의 수용액과 같은 액상의 수용성 농축액의 형태로서 식수에 직접 계량될 수 있다. 편의상, 활성 성분(들)은 또한 애완동물의 사료에 그 자체로 또는 동물 사료 보충물(또한, 프리믹스 또는 농축물로도 지칭됨)의 형태로 첨가될 수 있다. 사료에 상기 제제를 포함시키기 위해 담체내 치료제(들)의 프리믹스 또는 농축물이 더욱 통상적으로 사용된다. 적절한 담체는, 경우에 따라 액체 또는 고체이며, 예를 들어 물, 다양한 곡물가루(예를 들어, 알팔파 곡물, 대두 곡물, 면실유 곡물, 아마인유 곡물, 콘카브(corncob) 곡물 및 옥수수 곡물), 당밀, 우레아, 뼈가루 및 여러 무기 혼합물이다. 특히 효과적인 담체는 각 동물 사료 자체, 즉 소량의 이러한 사료이다. 담체는 프리믹스와 블렌딩된 최종 사료에서 활성 물질(들)의 균일한 분포를 촉진시킨다. 화합물(들)은 프리믹스로 완전히 블렌딩된 후, 사료와 블렌딩되는 것이 중요하다. 이러한 관점에서, 제제(들)는 적절한 오일성 비히클, 예를 들어 대두유, 옥수수유, 면실유 등, 또는 휘발성 유기 용매에 분산되거나 용해된 후, 담체와 블렌딩될 수 있다. 최종 사료내 제제(들)의 양은, 적절한 함량비의 프리믹스를 사료와 블렌딩시킴으로써 원하는 수준의 치료제(들)를 수득할 수 있도록 조정될 수 있기 때문에, 농축물내 활성 물질(들)의 함량비가 폭넓게 다양할 수 있음을 이해될 것이다.

사료 제조자는 고효능의 농축물을 단백질성 담체, 예를 들어 전술한 바와 같은 대두유 곡물 및 그밖의 곡물과 블렌딩시켜 동물에게 직접 먹이기에 적절한 농축된 보충물을 제조할 수 있다. 이 경우, 동물은 보통의 식이를 섭취할 수 있다. 또 다른게는, 이러한 농축된 보충물을 직접 사료에 첨가하여 본 발명에 따른 치료 효과량의 화합물(들)을 함유하는 영양학적으로 균형이 있는 최종 사료를 생산할 수 있다. 이 혼합물은 균일성을 보장하기 위해 트윈 쉘 블렌더(twin shell blender)와 같은 표준 기술에 의해 완전히 블렌딩된다.

보충물이 사료에 대해 상부 피복제로서 사용되는 경우, 상기와 같은 기술은 피복된 사료의 상부 표면에서 활성 성분(들)의 균일한 분포를 보장하는 것을 도울 수 있다.

수의학적 용도에서, 편의상 페이스트 및 펠렛 제형도 둘다 사용될 수 있다. 페이스트 제형은 활성 화합물(들)을 약학적으로 허용가능한 오일, 예를 들어 땅콩유, 참깨유, 옥수수유 등에 분산시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다. 유사하게는, 본 발명의 화합물(들)을 적절한 희석제(예를 들어, 카보왁스, 카누바(carnauba)왁스 등)와 혼합함으로써 본 발명의 효과량의 화합물(들)을 함유하는 펠렛을 제조할 수 있으며, 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘)를 사용하여 펠렛 공정을 개선시킬 수 있다.

본 발명의 한 양태는 개별적으로 투여될 수 있는 활성 성분들을 조합하여 신드롬 X를 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것으로, 본 발명은 또한 개별 약학 조성물을 키트 형태로 조합하는 것과 관련되어 있다. 본 발명에 따른 키트는 치료 효과량의 CRF 길항제 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제 1 단위 투여 형태, 및 치료 효과량의 GR 길항제 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는 제 2 투여 형태의 2가지 개별 약학 조성물을 포함한다. 상기 키트는 용기를 추가로 포함한다. 이 용기는 개별 조성물을 함유하기 위해 사용되며, 예를 들어 개별 병 또는 개별 호일 패킷(packet)을 포함할 수 있으나, 개별 조성물은 또한 단일의 분리되지 않은 용기내에 함유될 수도 있다. 통상적으로, 상기 키트는 또한 개별 성분을 투여하기 위한 지시를 포함한다. 개별 성분을 바람직하게는 상이한 투여 형태(예를 들어, 경구 및 비경구)로 투여하거나, 상이한 투여량으로 투여하거나, 또는 배합물내 개별 성분의 양을 계량하는 것이 진찰의사에게 바람직한 경우에 상기 키트 형태는 특히 유리하다.

이러한 키트의 한 예는 소위 블리스터 팩(blister pack)이다. 블리스터 팩은 포장 산업 분야에서 널리 공지되어 있으며, 약학 단위 투여 형태(정제, 캡슐 등)를 포장하는데 폭넓게 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질의 호일로 둘러싸인 비교적 딱딱한 물질의 한 시이트로 구성된다. 포장 공정 동안 오목한 부분이 플라스틱 호일에 형성된다. 오목한 부분은 일반적으로 그안에 함유될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태에 따른다. 이어서, 정제 또는 캡슐이 이 오목한 부분에 놓여지고, 비교적 딱딱한 물질의 시이트가 오목한 부분이 형성된 방향과 반대 방향인 호일의 표면에서 플라스틱 호일을 밀봉시킨다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시이트 사이에서 오목한 부분내에 밀봉된다. 시이트의 강도는 바람직하게는, 정제 또는 캡슐이 오목한 부분의 위치에서 시이트에 개구부가 형성된 부분상에 수동 압력을 적용시킴으로써 블리스터 팩으로부터 빠져나올 수 있을 정도의 강도이다. 그다음 정제 또는 캡슐은 형성된 개구부를 통해 빠져나온다.

또한, 상기 팩상에 숫자 형태, 또는 특정화된 투여 형태를 섭취하는 투여 요법의 일수와 상응하는 유사한 지시 형태의 메모리 보조 지시를 정제 또는 캡슐옆에 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 메모리 보조 지시의 또 다른 예는 팩상에 인쇄된 달력으로서, 예를 들어 "제 1 주, 월요일, 화요일...등...제 2

주, 월요일, 화요일...등"이다. 그밖의 다른 지시도 즉시 자명할 것이다. "1일 투여량"이란 특정 요일에 섭취될 1개의 정제 또는 캡슐, 또는 여러개의 정제 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 1일 투여량의 CRF 길항제는 1개의 정제 또는 캡슐로 구성될 수 있는 반면, 1일 투여량의 GR 길항제는 여러개의 정제 또는 캡슐일 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 메모리 보조 지시는 이를 반영하여야 한다.

본 발명의 또 다른 특정 실시태양에서, 의도된 용도의 순서대로 한번에 하나씩 1일 투여량을 분배하도록 고안된 팩이 제공된다. 바람직하게는, 상기 팩에는 사용자가 투여 요법에 더욱 순응하게 따르도록 하기 위해 메모리 보조 지시가 붙여져 있다. 이러한 메모리 보조 지시의 한 예는 1일 투여량의 분배수를 지시하는 기계식 카운터(counter)이다. 이러한 메모리 보조 지시의 또 다른 예는, 예를 들어 마지막 1일 투여량이 투여된 날짜를 표시하고/하거나 다음 투여량이 투여되어야 할 때를 환자에게 상기시키는 액정 표시 장치 또는 소리를 내는 리마인더(reminder) 신호가 결합된 건전지-동력의 마이크로-칩 메모리이다.

러셀(J.C. Russell) 등의 문헌[Metabolism, vol. 48, No. 6(June), 701-706, 1999] 및 문헌[Diabetes, 46, 1958-1964, 1997]에는 본 발명의 실시에 사용된 화합물(들)의 신드롬 X-치료 활성을 측정하기 위해 사용될 수 있는 JCR:LA-비만인 래트(cp rat) 또는 비만인 주커(Zucker) 래트와 같은 동물 모델이 개시되어 있다.

본 발명의 실시에 사용된 화합물들의 CRF 길항제 활성을 측정하기 위해 사용될 수 있는 방법은, 예를 들어 윈(Wynn) 등의 문헌[Endocrinology, 116, 1653-1659, 1985] 및 그리고리아디스(Grigoriadis) 등의 문헌[Peptides, 10, 179-188, 1989]에 기술된 바와 같다. 본 발명의 실시에 사용된 화합물들의 CRF 결합 단백질 저해 활성을 측정하기 위해 사용될 수 있는 방법은 문헌[Brain Research, 745(1,2), 248-256, 1997]에 개시되어 있다. 이러한 방법들은 CRF 길항제로서 기대되는 활성과 매우 관련성이 높은, CRF 수용체에 대한 시험 화합물의 결합 친화성을 결정한다.

본 발명의 실시에 사용된 화합물들의 GR 길항제 활성을 측정하기 위해 사용될 수 있는 방법은 이하에 기술되어 있으며, 본원에 참고로 인용된, 1999년 4월 30일자로 출원되고 통상적으로 양도된 미국 특허원 제 60/132,130 호에 기술되어 있다. 이러한 방법은 GR 길항제로서 기대되는 활성과 매우 관련성이 높은, GRA 수용체에 대한 시험 화합물의 결합 친화성을 결정한다.

이하에 글루코코르티코이드 수용체 길항제/작용제를 확인하기 위한 분석법을 기술한다: 내인성 인간 글루코코르티코이드 수용체를 포함하는 HeLa 세포(미국 매릴랜드주 랙빌 소재의 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(ATCC))를 표준 기술로 제조된  $3 \times$  pLuxF47-GRE-루시페라제 플라스미드 및 네오마이신 저항성을 부여하는 플라스미드로 형질감염시켰다. pLuxF47-GRE는 pLuxF47의 BgIII 및 EagI 부위에 올리고뉴클레오티드 23907-26A 및 23907-26B를 어닐링(annealing)시키고 연결시킴으로써 제조하였다. 신규한 글루코코르티코이드 반응 세포주가 제조되었고, 특징을 분석하였다. HeLa-GRE9로 표시된 이러한 세포주를 글루코코르티코이드 수용체에서 화합물의 활성을 측정하는데 사용하였다. 세포를 카코일(charcoal)-스트리핑(stripping)된 혈청에 유지시키고, 96개의 웰(well)의 마이크로타이터(microtiter) 평판에 옮긴 후, 1일 후에 24시간 이하 동안 공지된 글루코코르티코이드 수용체 작용제(즉, 덱사메타손, 하이드로코르티손)의 존재 및 부재하에 다양한 농도( $10^{-12}$  내지  $10^{-5}$ )의 시험 화합물로 처리하였다. 삼중으로 처리하였다. 세포 용해물을 제조하고 루시페라제 활성을 루미노미터(luminometer)로 측정하였다. 작용제 활성은 시험 화합물로 처리한 세포로부터의 루시페라제 활성을 작용제인 덱사메타손으로 처리한 세포로부터의 활성과 비교함으로써 평가하였다. 길항제 활성은 시험 화합물의 부재 및 존재하에 EC<sub>50</sub> 농도의 덱사메타손의 루시페라제 활성을 비교함으로써 평가하였다. 덱사메타손의 EC<sub>50</sub> 값(최대 반응의 50%를 나타내는 농도)은 투여량 반응 곡선으로부터 계산하였다.

이하에 Sf9 세포에서 발현된 인간 II형 글루코코르티코이드 수용체의 경쟁적 저해 결합을 측정하기 위한 분석법을 기술한다:

결합 프로토콜: 리간드로서 <sup>3</sup>H-덱사메타손과 함께, Sf9 세포에서 발현된 인간 글루코코르티코이드 수용체를 사용하는 결합 치환 분석법에서 화합물을 시험하였다. 인간 글루코코르티코이드 수용체를 문헌[Mol. Endocrinology, 4, 209, 1990]에 기술된 바와 같이 Sf9 세포에서 발현시켰다. 인간 GR 수용체를 발현시키는 Sf9 세포를 포함하는 펠렛을 1ℓ의 뱃(vat)으로부터 50mg/ml의 루펩틴을 함유하는 20mM AEBSF 스톡(stock)(미국 캘리포니아주 라풀라 소재의 칼바이오켐(Calbiochem)) 40μl로 용해시키고, 40ml의 균질화 완충액을 첨가하였다. 96개의 웰의 폴리프로필렌 평판에서 적절한 체적의 분석용 완충액중의 시험 화합물, 비히클(전체 계수치를 위해) 또는 과량의 덱사메타손(7μM의 비방사성, 비특이적 결합을 측정하기 위해)의 존재하에 200μg의 Sf9 용해 단백질 및 6.9nM의 <sup>3</sup>H-덱사메타손(미국 일리노이주 알링تون 하이츠 소재의 아머샴(Amersham))을 함유하는 130μl의 최종 체적으로 분석을 수행하였다. 모든 화합물은 이중으로 6 가지 농도(농도 범위: 0.1 내지 30nM 또는 3 내지 1000nM)에서 시험하였다. 25mM 스톡으로부터 시험 화합물을 70%의 EtOH와 함께 100%의 DMSO에 희석시키고 2μl의 체적으로 첨가하였다. 모든 시약들을 첨가한 후, 평판을 진탕시키고 밀봉 테이프로 밀봉시키고 4°C에서 하룻밤 동안 항온처리하였다.

하룻밤 동안 항온처리한 후에, 결합하지 않은 계수치를 다음과 같이 덱스트란 피복된 카코일을 사용하여 제하였다: 75μl의 덱스트란 피복된 카코일(분석용 완충액으로 100ml의 체적으로 조정된 5.0g의 활성 카코일 및 0.5g의 덱스트란)을 첨가하고, 평판을 진탕시킨 후, 5분간 4°C에서 항온처리하였다. 그다음 평판을 15분간 최고 속도에서 냉장식 벤치탑(benchtop) 원심분리기에서 원심분리하였다. 각 웰로부터 100μl의 상청액을 200μl의 신틸레이션 칵테일(scintillation cocktail)이 함유된 96개의 웰의 PET 평판에 넣고 베타 계수기(핀란드 투르쿠 소재의 월락(Wallac)으로부터의 1450 마이크로베타트릴럭스(MicroBetaTrix lux)에서 계수하였다.

데이터 분석: 비특이적 결합 유래의 계수치를 제한 후에, 결합 계수치를 전체 계수치의 %로서 나타내었다. 시험 화합물에 대해 반응하는 농도를 S자형 곡선으로 일치시켜 IC<sub>50</sub> 값(결합 계수치의 50%를 대체시키는 화합물의 농도)을 결정하였다.

시약들: 분석용 완충액: 100mM 체적의 물중의 2.0mM의 1M Tris(pH 7.4), 0.2mM의 0.5mM EDTA(pH 8.0),

77.1mg의 DTT, 0.243g의 나트륨 몰리브데이트; 균질화용 완충액: 100mℓ 체적의 물중의 2.0mℓ의 0.5M K<sub>2</sub>HPo<sub>4</sub>(pH 7.6), 20μℓ의 0.5M EDTA(pH 8.0), 77.1mg의 DTT, 0.486g의 나트륨 몰리브데이트.

수용체 선택성을 측정하기 위한 분석법을 이하에 기술한다: 내인성 인간 프로게스테론 및 미네랄로코르티코이드 수용체를 함유하는 T47D 세포(미국 매릴랜드주 락빌 소재의 아메리칸 타임 컬처 컬렉션(ATCC))를 리포펙트아민 플러스(Lipofectamine Plus)를 사용하는 3×pLuxF47-GRE-루시페라제(미국 매릴랜드주 게이터스버그 소재의 GIBCO-DRL)로 일시적으로 형질감염시켰다. 24시간 동안 형질감염시킨 세포를 카코일-스트리핑된 혈청에 유지시키고, 96개의 웰의 마이크로타이터 평판에 옮겼다. 다음날 24시간 이하 동안 공지된 프로게스테론 수용체 작용제(프로게스테론) 및 공지된 미네랄로코르티코이드 수용체 작용제(알도스테론)의 존재 및 부재하에 다양한 농도(10<sup>-12</sup> 내지 10<sup>-5</sup>)의 시험 화합물로 세포를 처리하였다. 삼중으로 처리하였다. 세포 용해물을 제조하고 루시페라제 활성을 루미노미터로 측정하였다. 작용제 활성은 시험 화합물 단독으로 처리한 세포로부터의 루시페라제 활성을 작용제인 프로게스테론 또는 알도스테론으로 처리한 세포로부터의 활성과 비교함으로써 평가하였다. 길항제 활성은 시험 화합물의 부재 및 존재하에 EC<sub>50</sub> 농도의 프로게스테론 또는 알도스테론의 루시페라제 활성을 비교함으로써 평가하였다. 프로게스테론 및 알도스테론의 EC<sub>50</sub> 값(최대 반응의 50%를 나타내는 농도)은 투여량 반응 곡선으로부터 계산하였다.

당뇨병 치료 활성 및 비만 치료 활성을 측정하기 위한 분석법을 이하에 기술한다. 비만이고 당뇨병이 있는 ob/ob 마우스를 사용하여 화합물의 당뇨병 치료 활성 및 비만 치료 활성을 평가하였다. 6 내지 10주 된 ob/ob 수컷 마우스(미국 매인주 바 하버 소재의 잭슨 랩스(Jackson Labs))에 2 내지 10일간 시험 화합물(들)을 투여하였다. 혈장내 글루코스 농도는 안와 출혈에 의해 수득된 샘플로부터 글루코스를 측정함으로써 결정하였다. 글루코스는 애보트(Abbott) 자동분석기(미국 일리노이주 애보트 파크 소재의 애보트 인코포레이티드(Abbott, Inc.))를 사용하여 정량하였다. 식품 섭취는 체중의 차이를 확인함으로써 매일 관측하였다.

의식있는 래트에서 간의 타이로신 아미노 트랜스퍼라제(TAT) 활성을 유도하는 글루코코르티코이드 작용제를 저해할 수 있는 화합물의 능력을 측정하기 위한 분석법을 이하에 기술한다:

동물: 기본 체중 90g의 수컷 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트(미국 매사추세츠주 월밍تون 소재의 찰스 리버(Charles River)로부터 구입함)(고유의 부신을 갖고 있는 래트 또는 탐색에 사용하기 1주 이상 전에 부신절제술을 받은 래트)를 사용하였다. 이 래트는 탐색에 사용하기 전에 7 내지 10일간 표준 조건하에 사육되었다.

실험 절차: 래트(처리군당 보통 3마리)에 시험 화합물, 비히클 또는 양성 대조용 화합물(RU486)을 복강내, 경구, 피하 또는 정맥(꼬리 정맥)내로 투여하였다. 시험 화합물에 대한 투여용 비히클은 전형적으로 100% PEG 400, 물중의 0.25% 메틸 셀룰로스, 70% 에탄올 또는 0.1N HCl중 하나이고, 화합물은 10 내지 125mg/kg의 투여량에서 시험하였다. 화합물은 체중 100g당 1.0mℓ의 체적으로 경구 투여하거나, 또는 체중 100g당 0.1mℓ의 체적으로 또 다른 투여 경로로 투여하였다. 시험 화합물을 투여한지 10분 후에, 덱사메타손(0.03mg/kg, 체중 100g당 0.1mℓ 체적으로 복강내 투여) 또는 비히클을 래트에 주사하였다. 덱사메타손 투여액을 제조하기 위해, 덱사메타손(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마(Sigma)로부터 구입함)을 100% 에탄올에 용해시키고, 물로 희석하였다(최종: 10% 에탄올:90% 물(체적:체적)). 비히클-비히클로 처리한 군, 비히클-덱사메타손으로 처리한 군 및 RU486-덱사메타손으로 처리한 군을 각 탐색 과정에 포함하였다. 화합물은 덱사메타손만 투여된 군에 대해서 시험하였다. 덱사메타손을 주사한지 3시간 후에, 래트의 목을 잘라 죽였다. 간 샘플(0.3g)을 절제하여 2.7mℓ의 얼음 냉각된 완충액에 넣은 후, 폴리트론과 함께 균질화시켰다. 사이토졸을 수득하기 위해, 간 균질화물을 60분간 105,000g에서 원심분리하고, 상청액을 분석에 사용할 때까지 -80°C에서 저장하였다. TAT는 그란너(D.K. Granner) 및 톰킨스(G.M. Tomkins)의 문헌["Tyrosine Aminotransferase(Rat Liver)", Methods in Enzymology, 17A, 633-637, 1970]의 방법을 사용하여 105,000g에서 원심분리한 후의 상청액을 1:20으로 희석한 용액 100μl상에서 8내지 10분의 반응 시간으로 분석하였다. TAT 활성은 간 1g당 1분당 생성물 μmol로서 나타내었다.

결과 해석: 처리 데이터는 보호된 최소 유의적 차이(protected least significant difference, PLSD) 포스트-홀(post-hoc) 분석법과 함께 가변 분석법(ANOVA)을 사용하여 분석하였다. 이 시험에서 화합물은 덱사메타손을 투여하기 전에 화합물로 미리 처리된 군에서의 TAT 활성이 비히클-덱사메타손 처리군에서의 TAT 활성에 비해 유의적으로 감소한 경우( $p < 0.05$ ) 활성으로 간주된다.

### 발명의 효과

본 발명에 의해, 코르티코트로핀 방출인자(CRF) 길항제를 단독으로 또는 글루코코르티코이드 수용체의 길항제와 조합하여 사용함으로써, 동물, 바람직하게는 인간을 비롯한 포유동물 및 애완동물에서 신드롬 X를 치료하거나 예방할 수 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

일정량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제 및 약학적으로 허용 가능한 비히클, 담체 또는 희석제를 포함하는, 신드롬 X(Syndrome X)를 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

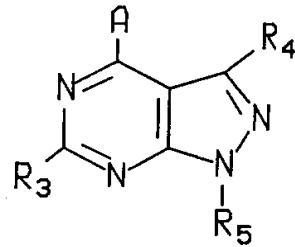
치료 효과량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제를 포함하는 조성물.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염인 조성물:

화학식 1



상기 식에서,

A는  $NR_1R_2$ ,  $CR_1R_2R_{11}$ ,  $C(=CR_1R_{12})R_2$ ,  $NHCR_1R_2R_{11}$ ,  $OCR_1R_2R_{11}$ ,  $SCR_1R_2R_{11}$ ,  $NHNR_1R_2$ ,  $CR_2R_{11}NHR_1$ ,  $CR_2R_{11}OR_1$ ,  $CR_2R_{11}SR_1$  또는  $C(O)R_2$ 이고;

$R_1$ 은 수소이거나, 또는 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-C(O)-(C_1-C_6$  알킬),  $O-C(O)-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬), 아미노,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬),  $OC(O)NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬) $C(O)(C_1-C_4$  알킬),  $NHC(O)(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $C(O)NH(C_1-C_4$  알킬),  $C(O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의  $R_6$  치환기로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고, 이때  $C_1-C_6$  알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

$R_2$ 는 클로로, 플루오로 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $OC(O)(C_1-C_6$  알킬),  $O-C-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬),  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬) $C(O)(C_1-C_4$  알킬),  $NHC(O)(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $C(O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C(O)NH(C_1-C_4$  알킬),  $C(O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_{10}$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬, 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알킬렌은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지놀릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 옥사졸릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬은 독립적으로 그중 1개 또는 2개의 탄소를 대체하는 1개 또는 2개의 O, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일이다)를 포함할 수 있거나, 또는

$NR_1R_2$  또는  $CR_1R_2R_{11}$ 이 1개 또는 2개의 이중결합, 또는 1개 또는 2개의 O, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일이다)를 포함하거나 포함하지 않는 4원 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며;

$R_3$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 아미노,  $O(C_1-C_6$  알킬),  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $S(C_1-C_4$  알킬),  $SO(C_1-C_4$  알킬) 또는  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며 하이드록시, 아미노,  $C_1-C_3$  알콕시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노,  $NHC(O)CH_3$ , 플루오로, 클로로 및  $C_1-C_3$  티오알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의  $R_7$  치환기로 치환될 수 있고;

$R_4$ 는 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시, 아미노,  $NH(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_n(C_1-C_6$  알킬)(이때, n은 0, 1 또는 2이다), 시아노, 하이드록시, 카복시 또는 아미도이고, 이때  $C_1-C_6$  알킬은 하이드록시, 아미노, 카복시, 아미도,  $NHC(O)(C_1-C_4$  알킬),  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $C(O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C_1-C_3$  알콕시,  $C_1-C_3$  티오알킬, 플루오로, 브로모, 클로로, 요오도, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개 내지 3개로 치환될 수 있으며;

$R_5$ 는 플루오로, 클로로, 브로모, 포르밀,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시 및 트리플루오로메틸중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 요오도, 시아노, 니트로, 아미노, 사이클로프로필,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지놀릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사

졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 벤즈옥사졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 테트라졸릴이고, 이때

상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며 플루오로, 클로로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있으나, 단,

$R_5$ 가 치환되지 않은 페닐은 아니고;

$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로, 클로로,  $COO(C_1-C_2$  알킬), 시아노 또는  $CO(C_1-C_2$  알킬)이고;

$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

(a) A는 직쇄  $C_1-C_{12}$  알킬은 아니고,

(b)  $R_3$ 이 수소이고, A가 벤질 또는 펜에틸이고,  $R_4$ 가 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도인 경우,  $R_5$ 는 5'-데옥시-리보푸라노실 또는 5'-아미노-5'-데옥시-리보푸라노실이 아니며,

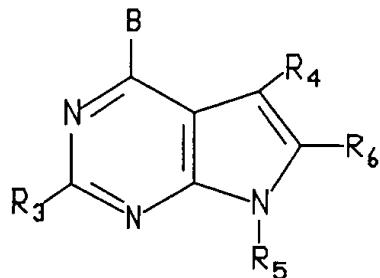
(c)  $R_5$ 가 페닐인 경우, 이는 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이다.

#### 청구항 4

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 2의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염인 조성을:

화학식 2



상기 식에서,

B는  $NR_1R_2$ ,  $CR_1R_2R_{11}$ ,  $C(=CR_2R_{12})R_1$ ,  $NHCR_1R_2R_{11}$ ,  $OCR_1R_2R_{11}$ ,  $SCR_1R_2R_{11}$ ,  $NHNR_1R_2$ ,  $CR_2R_{11}NHR_1$ ,  $CR_2R_{11}OR_1$ ,  $CR_2R_{11}SR_1$  또는  $C(O)R_2$ 이고;

$R_1$ 은 수소이거나, 또는 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_8$  알콕시,  $O-C(=O)-(C_1-C_6$  알킬),  $O-C(=O)-NH(C_1-C_4$  알킬),  $O-C(=O)-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬), 아미노,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬) $C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)NH(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의  $R_7$  치환기로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고, 이때  $C_1-C_6$  알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

$R_2$ 는 클로로, 플루오로 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-C(=O)-(C_1-C_6$  알킬),  $O-C-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬),  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_2$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)- $C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $NHC(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)NH(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_{10}$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬 또는  $C_1-C_{10}$  알킬렌은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬은 1개 또는 2개의 O, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일이다)를 포함할 수 있거나, 또는

$NR_1R_2$  또는  $CR_1R_2R_{11}$ 이 3원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있고, 그중 5원 내지 8원 고리는 1

개 또는 2개의 이중결합, 또는 1개 또는 2개의 O, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 벤질 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알카노일이다)를 포함할 수 있고;

R<sub>3</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 아미노, O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SH, S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 가질 수 있으며 하이드록시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, NHCH<sub>3</sub>, 플루오로, 클로로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 R<sub>8</sub> 치환기로 치환될 수 있고;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(이때, n은 0, 1 또는 2이다), 시아노, 하이드록시, 카복시 또는 아미도이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 하이드록시, 아미노, 카복시, 아미도, NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬, 플루오로, 브로모, 클로로, 요오도, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개 내지 3개로 치환될 수 있으며;

R<sub>5</sub>는 플루오로, 클로로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 및 트리플루오로메틸중에서 선택된 1개 내지 4개로, 또는 브로모, 요오도, 시아노, 니트로, 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는, 페닐, 나프탈, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이마다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이마다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 모르풀리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라졸릴, 또는 1개 내지 3개의 O, S 또는 N-Z(이때, Z는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알카노일, 페닐 또는 페닐메틸이다)를 포함하거나 포함하지 않는 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 9원 내지 12원의 비사이클로알킬이고, 이때

상기 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 플루오로, 클로로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있으나, 단,

R<sub>5</sub>가 치환되지 않은 페닐은 아니고;

R<sub>11</sub>은 수소, 하이드록시, 플루오로, 클로로, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 시아노 또는 CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)이고;

R<sub>12</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이나, 단,

(1) R<sub>5</sub>가 4-브로모페닐이고, R<sub>3</sub>이 수소이고, R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>이 각각 메틸인 경우, B는 메틸아미노 또는 에틸이 아니며,

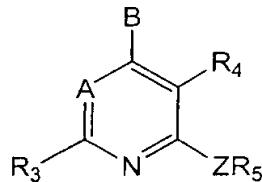
(2) R<sub>5</sub>가 4-브로모페닐이고, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>이 각각 메틸인 경우, B는 2-하이드록시에틸아미노가 아니다.

## 청구항 5

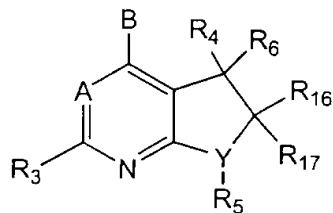
제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 3, 4 또는 5의 화합물인 조성물:

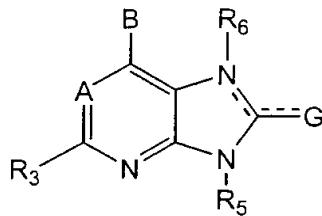
화학식 3



화학식 4



## 화학식 5



상기 식들에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 CR<sub>7</sub> 또는 N이고;

B는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, C(=CR<sub>2</sub>R<sub>12</sub>)R<sub>1</sub>, NHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, OCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, SCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>, CHR<sub>2</sub>SR<sub>12</sub>, C(S)R<sub>2</sub> 또는 C(0)R<sub>2</sub>이고;

G는 산소, 황, NH, NH<sub>3</sub>, 수소, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 티오메톡시, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 트리플루오로메틸이고;

Y는 CH 또는 N이고;

Z는 NH, O, S, N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬) 또는 CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>이고, 이때 R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 각각 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이거나, R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub> 중 1개는 시아노, 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로, 하이드록시, O(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), 아미노 또는 NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)일 수 있거나, 또는 CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>가 C=O 또는 사이클로프로필일 수 있으며;

R<sub>1</sub>은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, O-C(0)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), O-C(0)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), O-C(0)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 R<sub>8</sub> 치환기로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬은 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함할 수 있으며,

R<sub>2</sub>는 클로로, 플루오로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, O-C(0)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), O-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), CN, NO<sub>2</sub>, SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환될 수 있는, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌은 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함할 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이마다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬은 1개 또는 2개의 O, S 또는 N-R<sub>9</sub>(이때, R<sub>9</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다)를 포함할 수 있거나, 또는

NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>이 1개 또는 2개의 이중결합, 또는 1개 또는 2개의 O 또는 S를 포함할 수 있는 5원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있고;

R<sub>3</sub>은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 메톡시, OCF<sub>3</sub>, 메틸티오, 메틸설포닐, CH<sub>2</sub>OH 또는 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이고;

R<sub>4</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아미노, 니트로, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(이때, n은 0, 1 또는 2이다), 시아노, 하이드록시, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CHO 또는 COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)이고, 이때 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함할 수 있으며 하이드록시, 아미노, 카복시, NHCOCH<sub>3</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬)<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬, 플루오로, 클로로, 시아노 및 니트로중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있고;

R<sub>5</sub>는 플루오로, 클로로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시중에서 선택된 1개 내지 3개로, 또는 하이드록시, 요오도, 브로모, 포르밀, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)중에서 선택된 1개로 독립적으로 치환된, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴 또는 인돌릴이고, 이때

상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬은 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 선택된 1개 또는 2개로 치환될 수 있으며;

$R_6$ 은 수소이거나, 또는 1개의 하이드록시, 메톡시, 에톡시 또는 플루오로로 치환될 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고;

$R_7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 하이드록시,  $O(C_1-C_4$  알킬),  $C(O)(C_1-C_4$  알킬) 또는  $C(O)O(C_1-C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 기는 1개의 하이드록시, 클로로 또는 브로모, 또는 1개 내지 3개의 플루오로로 치환될 수 있으며;

$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로 또는 메톡시이고;

$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R_{16}$  및  $R_{17}$ 은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이나, 단, 이들이 둘다 메톡시 또는 에톡시는 아니며,

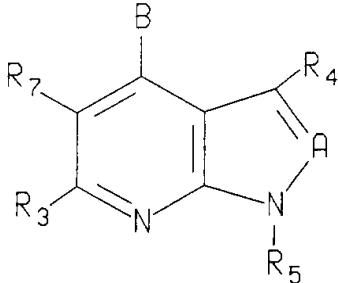
$CR_4R_6$  및  $CR_{16}R_{17}O$  각각 독립적으로  $C=O$ 일 수 있다.

## 청구항 6

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 6의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염인 조성물:

화학식 6



상기 식에서,

$A$ 는  $N$  또는  $CR_6$ 이고;

$B$ 는  $NR_1R_2$ ,  $CR_1R_2R_{11}$ ,  $C(=CR_2R_{12})R_1$ ,  $NHCHR_1R_2$ ,  $OCHR_1R_2$ ,  $SCHR_1R_2$ ,  $CHR_2OR_{12}$ ,  $CHR_2SR_{12}$ ,  $C(S)R_1$  또는  $C(O)R_1$ 이고;

$R_1$ 은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시,  $O-CO-(C_1-C_4$  알킬),  $O-CO-NH(C_1-C_4$  알킬),  $O-CO-N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)CO( $C_1-C_4$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CONH(C_1-C_4$  알킬),  $CON(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는  $C_1-C_6$  알킬이고, 이때 상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 기는 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$R_2$ 는 클로로, 플루오로 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O-CO-(C_1-C_6$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬 및 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴중의  $C_1-C_4$  알킬렌 잔기는 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴은 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미딜, 이마다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴 또는 벤즈옥사졸릴이고,

상기 사이클로알킬 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌)사이클로알킬의 사이클로알킬 잔기중 4원 이상의 고리에서 1개 또는 2개의 고리 탄소는 산소원자, 황원자 또는  $N-Z$ (이때,  $Z$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$NR_1R_2$ 가 5원 내지 8원의 포화 헤테로환상 고리를 형성할 수 있거나, 또는  $CHR_1R_2$ 가 5원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있으며, 이때 이들 고리는 각각 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하

거나 포함하지 않을 수 있고, 각각의 이들 고리의 1개 또는 2개의 탄소원자는 황원자 또는 산소원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며;

$R_3$ 은  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $O(C_1-C_3$  알킬),  $S(C_1-C_3$  알킬) 또는  $SO_2(C_1-C_3$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_3$  알킬은 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$R_4$ 는 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시, 아미노,  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $SO_n(C_1-C_4$  알킬)(이때,  $n$ 은 0, 1 또는 20이다), 시아노, 하이드록시,  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $CHO$  또는  $COO(C_1-C_4$  알킬)이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 잔기는 1개의 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$R_5$ 는 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬 및  $C_1-C_6$  알콕시중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 요오도, 하이드록시, 브로모, 포르밀, 시아노, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조푸라닐, 피라지닐 또는 벤조티아졸릴이고, 이때

상기  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 1개 내지 3개의 불소원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R_6$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$  또는  $C_1-C_4$  알콕시이고;

$R_7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $O(C_1-C_4$  알킬), 시아노,  $CH_2OH$ ,  $CH_2O(C_1-C_2$  알킬),  $CO(C_1-C_2$  알킬) 또는  $COO(C_1-C_2$  알킬)이고;

$R_{11}$ 은 수소, 하이드록시, 플루오로 또는 메톡시이고;

$R_{12}$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

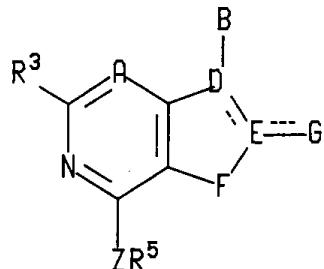
A가 N인 경우, (a) B는 치환되지 않은 알킬이 아니고, (b)  $R_5$ 는 치환되지 않은 페닐 또는 일치환된 페닐이 아니며, (c)  $R_3$ 은 치환되지 않은 알킬이 아니다.

## 청구항 7

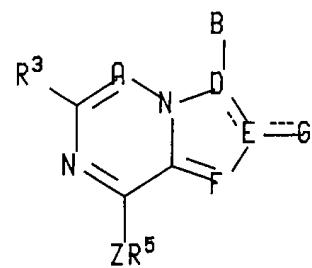
제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 7, 8 또는 9의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염인 조성을:

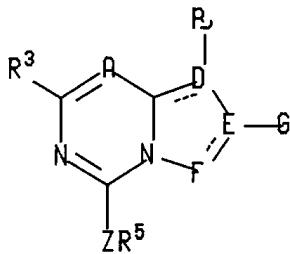
화학식 7



화학식 8



## 화학식 9



상기 식들에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $\text{CR}^7$ 이고;

B는  $\text{NR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}(\text{=CR}^2\text{R}^{11})\text{R}^1$ ,  $\text{NHCRR}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{OCR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{SCR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ ,  $\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{NHR}^1$ ,  $\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{OR}^1$ ,  $\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{SR}^1$  또는  $\text{COR}^2$ 이고;

D는 모든 원자에 단일결합된 질소이거나, D는 화학식 7 및 8에서 E에 이중결합되거나 화학식 9에서 융합된 고리 둘다에 공통적인 이웃한 탄소원자에 이중결합된 탄소이거나, 또는 D는 화학식 7 및 8에서 E에 단일결합된  $\text{CHO}$ 이고;

E는 질소,  $\text{CH}$  또는 탄소이고;

F는 E에 단일결합되는 경우, 산소, 황,  $\text{CHR}^4$  또는  $\text{NR}^4$ 이고, E에 이중결합되는 경우, 질소 또는  $\text{CR}^4$ 이며;

G는 E에 단일결합되는 경우, 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬,  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 또는  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)이고, 이때 G중  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬 기는 각각 1개의 하이드록시,  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬) 또는 플루오로 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며,

G가 E에 이중결합되는 경우, G는 산소, 황 또는  $\text{NH}$ 이고,

E가 질소이고 D 또는 F에 이중결합되는 경우, G는 존재하지 않으며;

$\text{R}^1$ 은 수소이거나, 또는 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알콕시,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{OC}(\text{=O})(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{NHC}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CON}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 및  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의  $\text{R}^8$  치환기로 치환되거나 치환되지 않은  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬이고, 이때  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬 기는 각각 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$\text{R}^2$ 는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알콕시,  $\text{OC}(\text{=O})(\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬),  $\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬), 아미노,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)- $\text{CO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{NHC}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{CON}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬),  $\text{SH}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬),  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 및  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)( $\text{C}_1\text{--C}_2$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$  알킬, 아릴, ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬렌)아릴, 3원 내지 8원의 사이클로알킬 또는 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬렌)사이클로알킬이고, 이때

상기  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$  알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 ( $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴로 구성된 군에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 ( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬렌)사이클로알킬중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^2$ (이때,  $\text{Z}^2$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬, 벤질 및  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알카노일중에서 선택된다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$\text{NR}^1\text{R}^2$  또는  $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ 이 1개 내지 3개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있고, 이때 상기 고리중 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $\text{NZ}^3$ (이때,  $\text{Z}^3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬, 벤질 또는  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알카노일이다)으로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며;

$\text{R}^3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬,  $\text{O}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $\text{CN}$ ,  $\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬) 또는  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬)이다.

$C_4$  알킬)이고, 이때 각각의 ( $C_1$ – $C_4$  알킬) 잔기는 하이드록시, 플루오로 및 ( $C_1$ – $C_2$  알콕시)중에서 선택된 1개의  $R^9$  치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R^4$ 는 각각 독립적으로 수소, ( $C_1$ – $C_6$  알킬), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 시아노, 아미노, 니트로,  $O(C_1$ – $C_4$  알킬),  $N(C_1$ – $C_4$  알킬)( $C_1$ – $C_2$  알킬),  $S(C_1$ – $C_4$  알킬),  $SO(C_1$ – $C_4$  알킬),  $SO_2(C_1$ – $C_4$  알킬),  $CO(C_1$ – $C_4$  알킬),  $C(=O)H$  또는  $C(=O)O(C_1$ – $C_4$  알킬)이고, 이때 각각의 ( $C_1$ – $C_6$  알킬) 및 ( $C_1$ – $C_4$  알킬) 잔기들은 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며 하이드록시, 아미노,  $C_1$ – $C_3$  알콕시, 디메틸아미노, 메틸아미노, 애틸아미노,  $NHC(=O)CH_3$ , 플루오로, 클로로,  $C_1$ – $C_3$  티오알킬,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $C(=O)O(C_1$ – $C_4$  알킬),  $C(=O)(C_1$ – $C_4$  알킬) 및  $NO_2$ 중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;

$R^5$ 는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴 또는  $C_3$ – $C_8$  사이클로알킬이고, 이때 상기 사이클로알킬 고리중 5원 이상의 고리에서 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $NZ^4$ (이때,  $Z^4$ 는 수소,  $C_1$ – $C_4$  알킬 또는 벤질이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며,

상기 각각의  $R^5$ 기는 1개 내지 4개의  $R^{12}$  치환기로 치환되는데, 이들 치환기중 1개 내지 3개는 클로로,  $C_1$ – $C_6$  알킬 및  $O(C_1$ – $C_6$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있으며 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $N(C_1$ – $C_2$  알킬)( $C_1$ – $C_6$  알킬),  $C(=O)O(C_1$ – $C_4$  알킬),  $C(=O)(C_1$ – $C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $SO_2NH(C_1$ – $C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1$ – $C_2$  알킬)( $C_1$ – $C_4$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1$ – $C_4$  알킬),  $S(C_1$ – $C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1$ – $C_6$  알킬)중에서 선택될 수 있고,

상기  $R^5$  기중 각각의  $C_1$ – $C_4$  알킬 및  $C_1$ – $C_6$  알킬 잔기는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R^7$ 은 수소,  $C_1$ – $C_4$  알킬, 할로, 시아노, 하이드록시,  $O(C_1$ – $C_4$  알킬),  $C(=O)(C_1$ – $C_4$  알킬),  $C(=O)O(C_1$ – $C_4$  알킬),  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$  또는  $CH_2O(C_1$ – $C_4$  알킬)이고;

$R^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1$ – $C_4$  알킬이고;

$Z$ 는  $NH$ , 산소, 황,  $N(C_1$ – $C_4$  알킬),  $NC(=O)(C_1$ – $C_2$  알킬),  $NC(=O)O(C_1$ – $C_2$  알킬) 또는  $CR^{13}R^{14}$ 이고, 이때  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소, 트리플루오로메틸 및 메틸중에서 독립적으로 선택되지만  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 중 1개는 시아노일 수 있으나, 단,

(a) 상기 화학식 7 내지 9의 5원 고리중에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없으며,

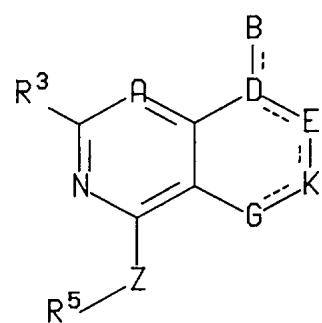
(b)  $R^4$ 가 질소에 결합된 경우, 이는 할로, 시아노 또는 니트로가 아니다.

## 청구항 8

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 10의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 조성물;

화학식 10



상기 식에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

$A$ 는 질소 또는  $CR^7$ 이고;

B는 D에 단일결합되는 경우,  $NR^1R^2$ ,  $CR^1R^2R^{10}$ ,  $C(=CR^2R^{11})R^1$ ,  $NHCR^1R^2R^{10}$ ,  $OCR^1R^2R^{10}$ ,  $CR^2R^{10}NHR^1$ ,  $CR^2R^{10}OR^1$ ,  $CR^2R^{10}SR^1$  또는  $COR^2$ 이거나, 또는

B는 탄소인 D에 이중결합된  $CR^1R^2$ 이고;

D는 모든 원자에 단일결합된 질소 또는  $CR^4$ 이거나, 또는

D는 E에 이중결합되거나 B에 이중결합된 탄소이고;

E는 산소, 질소, 황,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $CR^6R^{12}$ ,  $NR^6$  또는  $CR^6$ 이거나, 또는

E는 2개의 원자 분리자로서, 이들중 1개의 원자는 산소, 질소, 황,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $CR^6R^{12}$ ,  $NR^6$  또는  $CR^6$ 이고, 다른 1개는  $CR^6R^{12}$  또는  $CR^9$ 이며;

K 및 G는 이웃한 양쪽 고리 원자에 단일결합되는 경우, 각각 독립적으로  $C=O$ ,  $C=S$ , 황, 산소,  $CHR^8$  또는  $NR^8$ 이거나, 또는 이웃한 고리 원자에 이중결합되는 경우, 질소 또는  $CR^8$ 이고;

D, E, K 및 G를 포함하는 6원 또는 7원 고리는 1개 내지 3개의 이중결합을 포함할 수 있고, 산소, 질소 및 황중에서 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않으며, 1개 또는 2개의  $C=O$  또는  $C=S$  기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 이때 상기 기들중 탄소원자는 고리의 일부이고 산소원자 및 황원자는 고리상의 치환기들이며;

$R^1$ 은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시,  $CF_3$ ,  $C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)-O-(C_1-C_4$  알킬),  $OC(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $OC(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CONH(C_1-C_4$  알킬),  $CON(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_4$  알킬),  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 기는 각각 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$R^2$ 는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는  $C_1-C_6$  알콕시,  $OC(=O)(C_1-C_6$  알킬),  $OC(=O)N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬), 아미노,  $NH(C_1-C_2$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)- $CO-(C_1-C_4$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CONH(C_1-C_4$  알킬),  $CON(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴,  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  사이클로알킬)이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴중에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  사이클로알킬)중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자 또는 황원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$NR^1R^2$  또는  $CR^1R^2R^{10}$ 이 3원 내지 8원의 포화 고리중에서 선택된 고리를 형성할 수 있고, 이들 고리중 5원 내지 8원 고리는 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 이러한 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $NZ^3$ (이때,  $Z^3$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이다)으로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

$R^8$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $O(C_1-C_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $S(C_1-C_4$  알킬) 또는  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)이고;

$R^4$ 는 수소,  $C_1-C_2$  알킬, 하이드록시 또는 플루오로이고;

탄소원자에 결합된  $R^6$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_2$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 하이드록시메틸, 포르밀, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 니트로,  $O(C_1-C_2$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_2$  알킬),  $CO(C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)H$  및  $C(=O)O(C_1-C_2$  알킬)중에서 선택되고, 이때 상기  $R^6$ ,  $R^8$  및  $R^9$  기중 각각의  $C_1-C_2$  알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

질소원자에 결합된  $R^6$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 수소 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 독립적으로 선택되고;

$R^5$ 는 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜 또는 피리미딜이고, 이때 이러한  $R^5$ 기는 각각 2개 내지 4개의  $R^{15}$  치환

기로 치환되는데, 이를 치환기중 1개 내지 3개는 클로로,  $C_1-C_6$  알킬,  $O(C_1-C_6$  알킬) 및  $(C_1-C_6$  알킬렌) $O(C_1-C_6$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 아미노,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬) $(C_1-C_6$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_2$  알킬) $(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬),  $S(C_1-C_6$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있고,

상기  $R^5$  기중 각각의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R^7$ 은 수소, 메틸, 할로, 하이드록시, 메톡시,  $C(=O)(C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_2$  알킬), 트리플루오로메톡시, 하이드록시메틸, 트리플루오로메틸 또는 포르밀이고;

$R^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^{12}$ 은 수소 또는 메틸이고;

$Z$ 는  $NH$ , 산소, 황,  $N(C_1-C_4$  알킬) 또는  $CR^{13}R^{14}$ 이고, 이때  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소 및 메틸중에서 독립적으로 선택되지만  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 중 1개는 선택적으로 시아노일 수 있으나, 단,

(a) 상기 화학식 10의 6원 또는 7원 고리에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없으며,

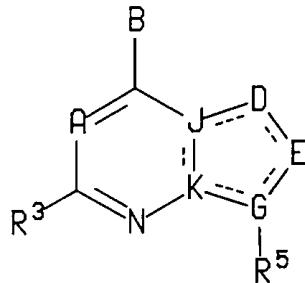
(b) D가 탄소이고 B에 이중결합되는 경우, B는  $CR^{12}R^2$ 이다.

## 청구항 9

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 11의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 조성물:

화학식 11



상기 식에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $CR^7$ 이고;

B는  $NR^{12}$ ,  $CR^{12}R^{10}$ ,  $C(=CR^{11})R^1$ ,  $NHCR^{12}R^{10}$ ,  $OCR^{12}R^{10}$ ,  $SCR^{12}R^{10}$ ,  $CR^{12}R^{10}NHR^1$ ,  $CR^{12}R^{10}OR^1$ ,  $CR^{12}R^{10}SR^1$  또는  $COR^2$ 이고;

J 및 K는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이나, J 및 K가 모두 질소는 아니고;

D 및 E는 각각 독립적으로 질소,  $CR^4$ ,  $C=O$ ,  $C=S$ , 황, 산소,  $CR^4R^6$  및  $NR^8$ 중에서 선택되고;

G는 질소 또는 탄소이고;

D, E, G, K 및 J를 포함하는 고리는 포화 또는 불포화 5원 고리일 수 있고, 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 고리내에 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 1개 또는 2개의 C=O 또는 C=S 기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$R^1$ 은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $O-(C_1-C_4$  알킬),  $CF_3$ ,  $C(=O)O-(C_1-C_4$  알킬),  $OC(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $OC(=O)N(C_1-C_4$  알킬) $(C_1-C_2$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4$  알킬),  $CONH(C_1-C_4$  알킬),  $CON(C_1-C_4$  알킬) $(C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_4$  알킬),  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4$  알킬) $(C_1-C_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 기는 각각 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$R^2$ 는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는 브로모, 요오도,  $C_1-C_6$  알콕시,  $O=C(=O)(C_1-C_6)$  알킬),  $O=C(=O)N(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_6)$  알킬), 아미노,  $NH(C_1-C_2)$  알킬),  $N(C_1-C_2)$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4)$  알킬)- $CO-(C_1-C_4)$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4)$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4)$  알킬),  $CONH(C_1-C_4)$  알킬),  $CON(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4)$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4)$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4)$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴,  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  사이클로알킬)이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴중에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  사이클로알킬)중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $NZ^2$ (이때,  $Z^2$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 및  $C_1-C_4$  알카노일중에서 선택된다)2(이때,로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$NR^1R^2$  또는  $CR^1R^2R^{10}$ 이 1개 내지 3개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있는 3원 내지 8원의 포화 탄소환상 고리를 형성할 수 있고, 이때 이러한 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $NZ^3$ (이때,  $Z^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알카노일이다)으로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며;

$R^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $O(C_1-C_4)$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, ( $C_1-C_2$  알킬렌)- $O-(C_1-C_2)$  알킬), ( $C_1-C_2$  알킬렌)- $OH$  또는  $S(C_1-C_4)$  알킬)이고;

$R^4$ 는 각각 독립적으로 수소, ( $C_1-C_6$  알킬), 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 시아노, 아미노, ( $C_1-C_2$  알킬렌)- $OH$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2SCH_3$ , 니트로,  $O(C_1-C_4)$  알킬),  $N(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_4)$  알킬),  $CO(C_1-C_4)$  알킬),  $C(=O)H$  또는  $C(=O)O(C_1-C_4)$  알킬)이고;

$R^5$ 은 수소, 메틸 또는 에틸이고;

$R^8$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^5$ 는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미딜 또는 피리다지닐이고, 이때 이러한  $R^5$ 기는 각각 1개 내지 4개의  $R^{13}$  치환기로 치환되는데, 이들 치환기중 1개 내지 3개는 플루오로, 클로로,  $C_1-C_6$  알킬 및  $O(C_1-C_6)$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있으며 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀,  $OH$ , ( $C_1-C_4$  알킬렌)- $OH$ , ( $C_1-C_4$  알킬렌)- $O-(C_1-C_2)$  알킬),  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4)$  알킬),  $N(C_1-C_2)$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬),  $OCO(C_1-C_4)$  알킬), ( $C_1-C_4$  알킬렌)- $O-(C_1-C_4)$  알킬),  $S(C_1-C_6)$  알킬), ( $C_1-C_4$  알킬렌)- $S-(C_1-C_4)$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_4)$  알킬),  $C(=O)(C_1-C_4)$  알킬),  $COOH$ ,  $SO_2NH(C_1-C_4)$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_2)$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH_2$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4)$  알킬),  $S(C_1-C_6)$  알킬) 및  $SO_2(C_1-C_6)$  알킬)중에서 선택될 수 있고,

상기  $R^5$  기중 각각의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며;

$R^7$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬, 할로(예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 하이드록시,  $O(C_1-C_4)$  알킬),  $C(=O)(C_1-C_4)$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_4)$  알킬),  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$  또는  $CH_2O(C_1-C_2)$  알킬)이고;

$R^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

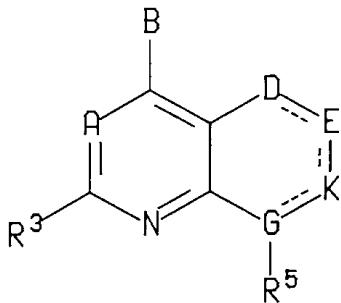
- (a) J 및 K가 둘다 탄소이고, D가  $CR^4$ 이고, E가 질소인 경우, G는 질소일 수 없고,
- (b) J 및 K가 둘다 탄소이고, D 및 G가 질소인 경우, E는  $CR^4$ ,  $C=O$  또는  $C=S$ 일 수 없고,
- (c) J 및 K가 둘다 탄소이고, D 및 E가 각각 탄소인 경우, G는 질소일 수 없고,
- (d) G가 탄소인 경우, G는 E에 이중결합되어야 하며,
- (e) J, K, D, E 및 G를 포함하는 고리에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없다.

첨구항 10

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 12의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 조성물:

화학식 12



상기 식에서,

점선은 선택적인 이중결합을 나타내고;

A는 질소 또는  $CR^7$ 이고;

B는  $NR^{1,2}$ ,  $CR^{1,2}R^{10}$ ,  $C(=CR^{2,11})R^1$ ,  $NHCR^{1,2}R^{10}$ ,  $OCR^{1,2}R^{10}$ ,  $SCR^{1,2}R^{10}$ ,  $CR^2R^{10}NHR^1$ ,  $CR^2R^{10}OR^1$ ,  $CR^2R^{10}SR^1$  또는  $COR^2$ 이고;

G는 모든 원자에 단일결합된 질소 또는  $CR^4$ 이거나, 또는

G는 K에 이중결합된 탄소이고;

K는 G 또는 E에 이중결합되는 경우 질소 또는  $CR^6$ 이거나,

K는 이웃한 양쪽 고리 원자에 단일결합되는 경우 산소, 황,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $CR^6R^{12}$  또는  $NR^8$ 이거나, 또는

K는 2개의 원자 분리자이고, 이때 분리자의 2개의 고리 원자중 1개는 산소, 질소, 황,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $CR^6R^{12}$ ,  $NR^6$  또는  $CR^6$ 이고 다른 1개는  $CR^6R^{12}$  또는  $CR^9$ 이며;

D 및 E는 이웃한 양쪽 고리 원자에 단일결합되는 경우, 각각 독립적으로  $C=O$ ,  $C=S$ , 황, 산소,  $CR^4R^6$  또는  $NR^8$ 이고, 이웃한 고리 원자에 이중결합되는 경우, 질소 또는  $CR^4$ 이며;

D, E, K 및 G를 포함하는 6원 또는 7원 고리는 1개 내지 3개의 이중결합을 포함할 수 있고, 산소, 질소 및 황중에서 선택된 1개 또는 2개의 해테로원자를 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 1개 또는 2개의  $C=O$  또는  $C=S$  기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 이때 이들 기의 탄소원자는 고리의 일부이고 산소원자 및 황원자는 고리상의 치환기이며;

$R^1$ 은 하이드록시, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도,  $C_1-C_4$  알콕시,  $CF_3$ ,  $C(=O)(C_1-C_4)$  알킬),  $C(=O)-O-(C_1-C_4)$  알킬),  $OC(=O)(C_1-C_4)$  알킬),  $OC(=O)N(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4)$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4)$  알킬),  $CONH(C_1-C_4)$  알킬),  $CON(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_4)$  알킬),  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4)$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4)$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4)$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬이고, 이때  $C_1-C_4$  알킬 기는 1개 또는 2개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$R^2$ 는 클로로, 플루오로, 하이드록시 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로, 또는  $C_1-C_6$  알콕시,  $OC(=O)(C_1-C_6)$  알킬),  $OC(=O)N(C_1-C_6)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $S(C_1-C_6)$  알킬), 아미노,  $NH(C_1-C_2)$  알킬),  $N(C_1-C_2)$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4)$  알킬)- $CO-(C_1-C_4)$  알킬),  $NHCO(C_1-C_4)$  알킬),  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4)$  알킬),  $CONH(C_1-C_4)$  알킬),  $CON(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $SH$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $SO(C_1-C_4)$  알킬),  $SO_2(C_1-C_4)$  알킬),  $SO_2NH(C_1-C_4)$  알킬) 및  $SO_2N(C_1-C_4)$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬)중에서 선택된 1개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는,  $C_1-C_{12}$  알킬, 아릴, ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴,  $C_3-C_8$  사이클로알킬 또는 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_6$  사이클로알킬)이고, 이때

상기  $C_1-C_{12}$  알킬은 1개 내지 3개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

상기 아릴 및 상기 ( $C_1-C_4$  알킬렌)아릴중 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피롤로피리딜, 옥사졸릴 및 벤즈옥사졸릴중에서 선택되고,

상기 사이클로알킬의 1개 또는 2개의 탄소원자, 및 상기 ( $C_1-C_6$  알킬렌)( $C_3-C_8$  사이클로알킬)중 5원 내지 8원의 사이클로알킬 잔기의 1개 또는 2개의 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는 NZ(이때, Z

는 수소,  $C_1-C_4$  알킬 또는 벤질이다)  $2_{(이때)}$ 로 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나, 또는

$NR^1R^2$  또는  $CR^1R^2R^3$ 이 3원 내지 8원의 포화 고리중에서 선택된 고리를 형성할 수 있고, 이들 고리중 5원 내지 8원 고리는 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 이러한 5원 내지 8원 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소원자는 독립적으로 산소원자, 황원자 또는  $NZ^2$ (이때,  $Z^2$ 는 수소, 벤질 또는  $C_1-C_4$  알킬이다)로 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

$R^3$ 은 수소,  $C_1-C_4$  알킬,  $O(C_1-C_4$  알킬), 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도,  $S(C_1-C_4$  알킬) 또는  $SO_2(C_1-C_4$  알킬)이고;

$R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{12}$ 는 각각 수소 및  $C_1-C_2$  알킬중에서 독립적으로 선택되고;

탄소원자에 결합된  $R^4$  및  $R^6$ 은 각각 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록시, 하이드록시( $C_1-C_2$  알킬), 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 니트로,  $O(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_4$  알킬)( $C_1-C_2$  알킬),  $CH_2SCH_3$ ,  $S(C_1-C_4$  알킬),  $CO(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)H$  및  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬)중에서 독립적으로 선택되고, 이때  $R^4$  및  $R^6$  기중 각각의  $C_1-C_2$  알킬 잔기는 1개의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며,

$R^6$ 이 질소원자에 결합된 경우,  $R^6$ 은 수소 및  $C_1-C_4$  알킬중에서 선택되고;

$R^5$ 는 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜 또는 피리미딜이고, 이때 이러한  $R^5$ 기는 각각 2개 내지 4개의  $R^{13}$  치환기로 치환되는데, 이들중 3개 이하의 치환기는 클로로,  $C_1-C_6$  알킬,  $O(C_1-C_6$  알킬) 및 ( $C_1-C_6$  알킬)  $O(C_1-C_6$  알킬)중에서 독립적으로 선택될 수 있으며 다른 1개의 치환기는 브로모, 요오도, 포르밀, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 아미노,  $NH(C_1-C_4$  알킬),  $N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_4$  알킬),  $C(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $COOH$ ,  $SO_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $SO_2N(C_1-C_2$  알킬)( $C_1-C_4$  알킬),  $SO_2NH$ ,  $NHSO_2(C_1-C_4$  알킬), ( $C_0-C_1$  알킬렌)- $S-(C_1-C_2$  알킬), ( $C_0-C_1$  알킬렌)- $SO-(C_1-C_2$  알킬), ( $C_0-C_1$  알킬렌)- $SO_2-(C_1-C_2$  알킬) 및 ( $C_1-C_4$  알킬렌)- $OH$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있고,

상기  $R^5$  기중 각각의  $C_1-C_4$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬 잔기는 플루오로, 하이드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 아세틸중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$R^7$ 은 수소, 메틸, 할로(예를 들어, 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모), 하이드록시, 메톡시,  $C(=O)(C_1-C_2$  알킬),  $C(=O)O(C_1-C_2$  알킬), 하이드록시메틸, 트리플루오로메틸 또는 포르밀이고;

$R^{10}$ 은 수소, 하이드록시, 메톡시 또는 플루오로이고;

$R^{11}$ 은 수소 또는  $C_1-C_4$  알킬이나, 단,

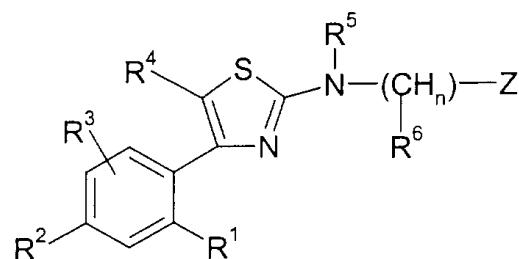
D, E, K 및 G를 포함하는 고리에서 2개의 이중결합이 서로 인접하여 존재할 수 없다.

## 청구항 11

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 14의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 및/또는 부가 염인 조성물:

화학식 14



상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 할로겐 원자,  $C_1-C_5$  하이드록시알킬 라디칼,  $C_1-C_5$  알킬,  $C_7-C_{10}$  아르알킬,  $C_1-C_5$  알콕시, 트리플루오로메틸, 니트로, 니트릴, 일반식  $SR$ 중  $R$ 이 수소,  $C_1-C_5$  알킬 라디칼 또는  $C_7-C_{10}$  아르알킬 라디칼인 기, 일반식  $S-CO-R$ 중  $R$ 이  $C_1-C_5$  알킬, 또는 아릴 부분이  $C_6-C_8$ 이고 알킬 부분이  $C_1-C_4$ 인 아르알킬인 기, 일반식  $COOR'$ 중  $R'$ 가 수소 또는  $C_1-C_5$  알킬인 기, 일반식  $CONR'R''$ 중  $R'$  및  $R''$ 가 각각 상기  $R'$ 에 대해 정의된 바와 같은 기, 일반식  $NR'R''$ 중  $R'$  및  $R''$ 가 각각 상기  $R'$ 에 대해 정의된 바와 같은

기, 일반식  $\text{CONRaRb}$  또는  $\text{NPaRb}$  중  $\text{Ra}$  및  $\text{Rb}$ 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5원 내지 7원의 헤테로환상 고리를 형성하는 기, 또는 일반식  $\text{NHCO-NR}'\text{R}''$  중  $\text{R}'$  및  $\text{R}''$ 가 각각 상기  $\text{R}'$ 에 대해 정의된 바와 같은 기이고;

$\text{R}^3$ 은 수소이거나, 또는 상기  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 에 대해 정의된 바와 같고;

$\text{R}^4$ 는 수소 원자,  $\text{C}_1\text{--C}_5$  알킬, 할로겐, 하이드록시메틸 기 또는 포르밀 기이고;

$\text{R}^5$ 는  $\text{C}_1\text{--C}_5$  알킬,  $\text{C}_3\text{--C}_7$  사이클로알킬 기, 사이클로알킬 부분이  $\text{C}_3\text{--C}_7$ 이고 알킬 부분이  $\text{C}_1\text{--C}_5$ 인 사이클로알킬알킬 기, 또는  $\text{C}_5\text{--C}_6$  알케닐이고;

$n$ 은 0 또는 1이고;

$\text{R}^6$ 은  $\text{C}_1\text{--C}_5$  알킬, 알킬 부분이  $\text{C}_1\text{--C}_5$ 인 알콕시알킬,  $\text{C}_3\text{--C}_7$  사이클로알킬, 사이클로알킬 부분이  $\text{C}_3\text{--C}_7$ 이고 알킬 부분이  $\text{C}_1\text{--C}_5$ 인 사이클로알킬알킬 기, 사이클로알킬이  $\text{C}_3\text{--C}_7$ 이고 알킬이  $\text{C}_1\text{--C}_4$ 인 사이클로알킬옥시알킬 라디칼, 알킬이  $\text{C}_2\text{--C}_6$  하이드록시알킬옥시알킬 라디칼, 또는 알킬이  $\text{C}_3\text{--C}_{12}$ 인 알콕시알킬옥시알킬이고;

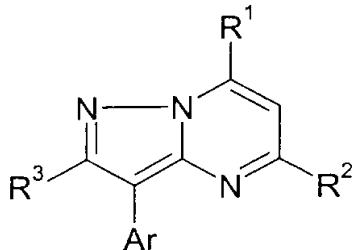
$Z$ 는 치환되거나 치환되지 않은 이환상 또는 삼환상의 방향족 또는 헤테로방향족 기이다.

## 첨구항 12

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 15의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태인 조성을:

화학식 15



상기 식에서,

$\text{R}^1$ 은  $\text{NR}^4\text{R}^5$  또는  $\text{OR}^5$ 이고;

$\text{R}^2$ 는  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬옥시 또는  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬티오이고;

$\text{R}^3$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬설포닐,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬설폭시 또는  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬티오이고;

$\text{R}^4$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 모노- 또는 디-( $\text{C}_3\text{--C}_6$  사이클로알킬)메틸,  $\text{C}_3\text{--C}_6$  사이클로알킬,  $\text{C}_3\text{--C}_6$  알케닐, 하이드록시 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬카보닐옥시 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬 또는  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬옥시 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬이고,

$\text{R}^5$ 는  $\text{C}_1\text{--C}_8$  알킬, 모노- 또는 디-( $\text{C}_3\text{--C}_6$  사이클로알킬)메틸,  $\text{Ar}^1\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3\text{--C}_6$  알케닐,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬옥시 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 하이드록시 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 티에닐메틸, 푸라닐메틸,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬티오 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 모르폴리닐, 모노- 또는 디-( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬)아미노 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 디-( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬)아미노,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬카보닐 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 또는 이마다졸로 치환된  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 또는 일반식  $\text{Alk}-\text{O}-\text{CO}-\text{Ar}^1$ 의 라디칼이거나, 또는

$\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 가 이들이 결합된 질소원자와 함께,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬 또는  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬옥시 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬로 치환되거나 치환되지 않은, 피리리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐 또는 모르풀리닐 기를 형성할 수 있고;

$\text{Ar}$ 은 페닐, 또는 할로,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬옥시,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬)아미노 및 디-( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬)아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 피리디닐, 또는 할로,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬옥시,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬)아미노, 디-( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬)아미노 및 피페리디닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 피리디닐이고, 이때 상기 치환된 페닐은 1개 이상의 할로겐으로 추가로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

$\text{Ar}^1$ 은 페닐, 또는 할로,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬옥시, 디-( $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬)아미노 $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬, 트리플루오로메틸, 및 모르풀리닐로 치환된  $\text{C}_1\text{--C}_6$  알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된

페닐, 또는 피리디닐이고;

AIk는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸디일이나, 단,

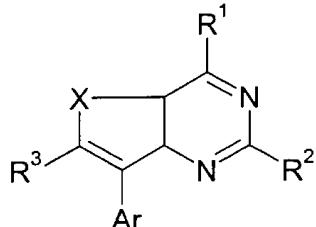
5-메틸-3-페닐-7-(페닐메톡시)-피라졸로[1,5-a]피리미딘 및 2,5-디메틸-7-(메틸아미노)-3-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘은 포함되지 않는다.

### 청구항 13

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가 하기 화학식 16의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 형태인 조성물:

화학식 16



상기 식에서,

X는 S, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고;

R<sup>1</sup>은 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 또는 OR<sup>5</sup>이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오이고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬설포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬설폭시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오이고;

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노- 또는 디-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬)메틸, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카보닐옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고,

R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 모노- 또는 디-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬)메틸, Ar<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 티에닐메틸, 푸라닐메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모르폴리닐, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카보닐C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 이미다졸로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 일반식 AIk-O-CO-Ar<sup>1</sup>의 라디칼이거나, 또는

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 이들이 결합된 질소원자와 함께, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않은, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐 또는 모르풀리닐 기를 형성할 수 있고;

Ar은 페닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노 및 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 피리디닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 벤질옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, 니트로, 아미노, 모노-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노 및 피페리디닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 피리디닐이고, 이때 상기 치환된 페닐은 1개 이상의 할로겐으로 추가로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

Ar<sup>1</sup>은 페닐, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 트리플루오로메틸, 및 모르풀리닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, 또는 피리디닐이고;

AIk는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸디일이다.

### 청구항 14

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가,

4-(1-에틸프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리미딘;

부틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-에틸아민;

4-(부틸-에틸아미노)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,7-디하이드로피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온;

4-(1-에틸프로록시)-2,5-디메틸-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리미딘;  
 N-부틸-N-에틸-2,5-디메틸-N,N-(2,4,6-트리메틸페닐)-피리미딘-4,6-디아민;  
 [4-(1-에틸프로록시)-3,6-디메틸-피리딘-2-일]-(2,4,6-트리메틸페닐)-아민;  
 6-(에틸-프로필-아미노)-2,7-디메틸-9-(2,4,6-트리메틸페닐)-7,9-디하이드로푸린-8-온;  
 3-[ (4-메틸벤질)-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노]-프로판-1-올;  
 디에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 2-[부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노]-에탄올;  
 디부틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-사이클로프로필메틸-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디-1-프로필-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디알릴-[6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-클로로-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 부틸-에틸-[6-메톡시-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 프로필-에틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 4-(1-에틸프로필)-6-메틸-3-메틸설파닐-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘;  
 n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 에틸-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 디에틸-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일-아민;  
 n-부틸-에틸-[2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 2-[N-n-부틸-N-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아미노]-에탄올;  
 4-(1-에틸프로필)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;  
 n-부틸-에틸-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일-(1-에틸프로필)-아민;  
 부틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-에틸아민;  
 [3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-(1-메톡시메틸프로필)-아민;  
 4-(1-메톡시메틸프로록시)-3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘;  
 (1-에틸프로필)-[3,5,6-트리메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-아민;  
 4-(1-에틸프로록시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 4-(1-에틸프로록시)-2,5,6-트리메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 4-(1-에틸프로록시)-2,5-디메틸-7-(2,6-디메틸-4-브로모페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 2,5,6-트리메틸-7-(1-프로필부틸)-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 9-(1-에틸프로필)-2-메틸-6-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-7,9-디하이드로푸린-8-온;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘;  
 1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-3,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐아미노)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;  
 1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라진;  
 1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라진;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘-3-카복실산 메틸 에스테르;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘-3-카복실산 이소프로필 에스테르;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-3,4-디하이드로-1H-[1,6]나프티리딘-2-온;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘;

1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;

1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,6-디아자-나프탈렌;

1-(1-에틸프로필)-3,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-3,4-디하이드로-1H-3-옥사-[1,6]나프티리딘-2-온;

1-(1-에틸프로필)-3,3,6-트리메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘;

7-(1-에틸프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;

[2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;

(1-에틸프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-아민;

7-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;

[2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-에틸-프로필-아민;

[6-브로모-5-브로모메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;

(1-에틸프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-아민;

[6-브로모-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-7-일]-(1-에틸프로필)-메틸아민;

7-(1-에틸프로폭시)-5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘;

4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;

(±)-2,5-디메틸-4-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

2,5-디메틸-4-(S)-(테트라하이드로푸란-3-일옥시)-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

2,5-디메틸-4-(1-프로필부톡시)-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

4-2-급-부틸설파닐-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로-[3,2-d]피리미딘;

4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[3,2-d]피리미딘-7-온;

8-(1-에틸프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

8-(1-에틸프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;

4-(1-에틸프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;

5-(1-에틸프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;

5-(1-에틸프로폭시)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2-디하이드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;

8-(1-에틸프로폭시)-1,6-디메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;

(1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;

4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

4-(1-에틸프로폭시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;

(부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(디에틸)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 4-(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 (부틸-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (디에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2-디하이드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 (1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-브로모-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-7-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-6-메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-에틸프로록시)-2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-에틸프로록시)-7-메틸-1-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2-디하이드로-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌-4-온;  
 8-(1-에틸프로록시)-1,6-디메틸-4-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 (1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,6-디메틸-4-클로로-페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로록시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(디에틸아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로록시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-디하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(1-에틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(디에틸아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(에틸-프로필-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-디하이드로-피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-하이드록시메틸-프로록시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;

4-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-(1-에틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-디에틸아미노-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-(에틸-프로필-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 5-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-디에틸아미노-5-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 5-(에틸-프로필-아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 8-(부틸-에틸-아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸;  
 4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메틸이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시카보닐메틸인돌-5-일)-N-프로필아미노]티아졸;  
 (2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-클로로이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 (2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-메톡시나프트-2-일)-N-프로필아미노]티아졸;  
 4-(2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸-2-[N-(6-메톡시이소퀴놀-5-일)-N-프로필아미노]티아졸의 옥살레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2-에톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(6-브로모-2-메톡시나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(2,6-디메틸나프트-1-일)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(메톡시메틸)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(1-(사이클로프로필)-1-(나프트-2-일)메틸)-N-프로필아미노]티아졸의 클로르하이드레이트;  
 3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-알릴-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디알릴아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-부틸-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸티오-3-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-7-(N-프로필-N-사이클로프로판메틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 2-메틸-3-(4-클로로페닐)-5-메틸-7-(N,N-디프로필아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 3-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민];  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
 3-(2,4-디메톡시페닐)-2,5-디메틸-7-(N-프로필-N-메틸옥시에틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
 7-(N-디에틸아미노)-2,5-디메틸-3-(2-메틸-4-메톡시페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘;  
 7-N-(3-시아노프로필)-N-프로필아미노-2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘;

[3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘-4-일]-(1-에틸프로필)-아민;  
 [2-(4-클로로-2,6-디메틸페녹시)-3,6-디메틸피리딘-4-일]-(1-에틸프로필)-아민;  
 사이클로프로필메틸-[3-(2,4-디메틸페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;  
 사이클로프로필메틸-[3-(2-메틸-4-클로로페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;  
 사이클로프로필메틸-[3-(2,4-디클로로페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;  
 [3-(2-메틸-4-클로로페닐)-2,5-디메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-디프로필아민;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;  
 [2,5-디메틸-3-(2,4-디클로로페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;  
 4-(1-에틸프로필아미노)-6-메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-니코틴산 메틸 에스테르;  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N-프로필-N-사이클로프로필메틸피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민; 및  
 3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N-에틸-N-사이클로프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민

으로 구성된 군에서 선택된 화합물인 조성을.

## 청구항 15

제 2 항에 있어서,

코르티코트로핀 방출인자 길항제가,

4-(1-에틸프로폭시)-3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘;  
 4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리미딘;  
 [4-(1-에틸프로폭시)-3,6-디메틸-피리딘-2-일]-(2,4,6-트리메틸페닐)-아민;  
 3-[4-(4-메틸벤질)-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아미노]-프로판-1-올;  
 프로필-에틸-[3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 에틸-n-프로필-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 2-[N-n-부틸-N-[2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]아미노]-에탄올;  
 [3,6-디메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일]-(1-메톡시메틸프로필)-아민;  
 4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-7H-피롤로[2,3-b]피리딘;  
 2,5,6-트리메틸-7-(1-프로필부틸)-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;  
 1-(1-에틸프로필)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3-디하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-2-온;  
 1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-피리도[3,4-b]피라진-3-온;  
 1-(1-에틸프로필)-4,7-디메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라진;  
 1-(1-에틸프로필)-7-메틸-2-옥소-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,6]나프티리딘-3-카복실산 이소프로필 에스테르;  
 1-(1-에틸프로필)-7-메틸-5-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,4-디하이드로-2H-3-옥소-1,6-디아자-나프탈렌;  
 1-(1-에틸프로필)-[5-메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-아민;  
 7-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘;  
 4-(1-에틸프로폭시)-2,5-디메틸-7-(2,4,6-트리메틸페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘;  
 4-(부틸-에틸-아미노)-2,6-디메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,8-디하이드로-6H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온;  
 8-(1-에틸프로폭시)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-b]피라진;  
 4-(1-에틸프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
 (1-에틸프로필)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린-4-일]-아민;  
 (프로필-에틸)-[2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;  
 (1-에틸프로폭시)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[2,3-d]피리미딘;  
 8-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-6-메틸-4-(2,4,6-트리메틸페닐)-3,4-디하이드로-1H-피리도[2,3-b]피라진-2-온;

4-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-2-메틸-8-(2,4,6-트리메틸페닐)-퀴놀린;  
5-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-7-메틸-1-(2,4,6-트리메틸페닐)-1,4-디하이드로-2H-3-옥사-1,8-디아자-나프탈렌;  
[3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸페녹시)-피리딘-4-일]-(1-에틸프로필)-아민;  
사이클로프로필메틸-[3-(2,4-디메틸페닐)-2,5-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-프로필아민;  
[2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-(1-에틸프로필)-아민;  
3-[6-(디메틸아미노)-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
3-[6-(디메틸아미노)-4-메틸-3-피리디닐]-2,5-디메틸-N,N-디프로필피라졸로[2,3-a]피리미딘-7-아민;  
3-(2,4-디메톡시페닐)-2,5-디메틸-7-(N-프로필-N-메틸옥시에틸아미노)-피라졸로[2,3-a]피리미딘;  
7-(N-디에틸아미노)-2,5-디메틸-3-(2-메틸-4-메톡시페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘; 및  
7-(N-(3-시아노프로필)-N-프로필아미노-2,5-디메틸-3-(2,4-디메틸페닐)-[1,5-a]피라졸로피리미딘  
으로 구성된 군에서 선택된 화합물인 조성물.

## 청구항 16

제 1 항에 있어서,

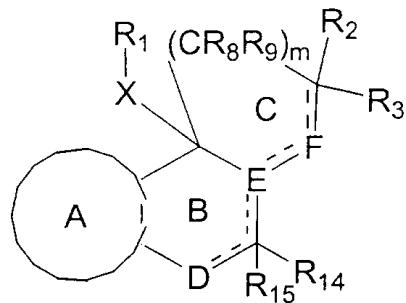
치료 효과량의 코르티코트로핀 방출인자 길항제 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 희석제와 함께 치료 효과량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

글루코코르티코이드 수용체 길항제가 하기 화학식 19의 화합물, 그의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구체, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구체의 약학적으로 허용 가능한 염인 조성물:

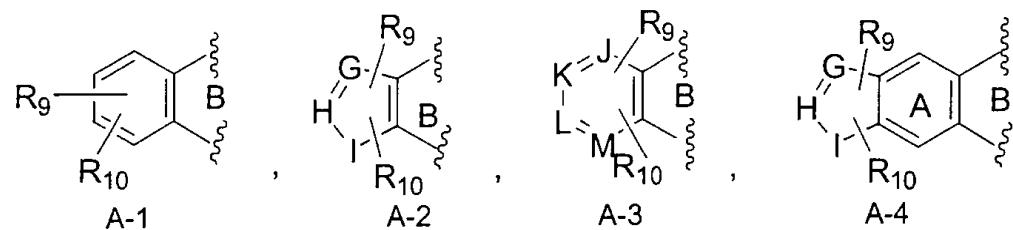
화학식 19



상기 식에서,

점선은 선택적인 결합을 나타내고;

A는 일반식



및 

D는  $CB_7$ ,  $CB_7B_{16}$ , N,  $NB_7$  또는 0이 고정된다.

E는 D, CR<sub>6</sub> 또는 N이고;

F는  $CR_4$ ,  $CR_4R_5$  또는 0이고;

G, H 및 I는 A-고리로부터의 2개의 탄소원자 또는 B-고리로부터의 2개의 탄소원자와 함께 1개 이상의 N, O 또는 S 원자를 포함하는 5원의 헤테로환상 고리를 형성하나, 단, 고리당 0 및 S중 1개 이하가 존재하며;

J, K, L 및 M은 B-고리로부터의 2개의 탄소원자와 함께 1개 이상의 N 원자를 포함하는 6원의 헤테로환상 고리를 형성하고;

X는 (a) 존재하지 않거나, (b)  $CH_2$ 이거나, (c)  $CH(OH)$ 이거나, (d)  $C(0)$ 이고;

$R_1$ 은 (a) H, (b)  $Z-CF_3$ , (c)  $(C_1-C_6$  알킬), (d)  $(C_2-C_6$  알케닐), (e)  $(C_2-C_6$  알키닐), (f)  $CHO$ , (g)  $CH=N-OR_{12}$ , (h)  $Z-C(O)OR_{12}$ , (i)  $Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (j)  $Z-C(O)-NR_{12}-Z-het$ , (k)  $Z-NR_{12}R_{13}$ , (l)  $Z-NR_{12}het$ , (m)  $Z-het$ , (n)  $Z-O-het$ , (o)  $Z-아릴'$ , (p)  $Z-O-아릴'$ , (q)  $CHOH-아릴'$  또는 (r)  $C(0)-아릴'$ 이고, 이때 (o) 내지 (r) 치환기에서 아릴'은  $Z-OH$ ,  $Z-NR_{12}R_{13}$ ,  $Z-NR_{12}-het$ ,  $C(O)NR_{12}R_{13}$ ,  $C(O)O(C_1-C_6$  알킬),  $C(O)OH$ ,  $C(O)-het$ ,  $NR_{12}-C(O)-(C_1-C_6$  알킬),  $NR_{12}-C(O)-(C_2-C_6$  알케닐),  $NR_{12}-C(O)-(C_2-C_6$  알키닐),  $NR_{12}-C(O)-Z-het$ ,  $CN$ ,  $Z-het$ ,  $O-(C_1-C_3$  알킬)- $C(O)-NR_{12}R_{13}$ ,  $O-(C_1-C_3$  알킬)- $C(O)O(C_1-C_6$  알킬),  $NR_{12}-Z-C(O)O(C_1-C_6$  알킬),  $N(Z-C(O)O(C_1-C_6$  알킬))<sub>2</sub>,  $NR_{12}-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$ ,  $Z-NR_{12}-SO_2-R_{13}$ ,  $NR_{12}-SO_2-het$ ,  $C(O)H$ ,  $Z-NR_{12}-Z-O(C_1-C_6$  알킬),  $Z-NR_{12}-Z-NR_{12}R_{13}$ ,  $Z-NR_{12}-(C_3-C_6$  사이클로알킬),  $Z-N(Z-O(C_1-C_6$  알킬))<sub>2</sub>,  $SO_2R_{12}$ ,  $SOR_{12}$ ,  $SO_2NR_{12}R_{13}$ ,  $O-C(O)-(C_1-C_4$  알킬),  $O-SO_2-(C_1-C_4$  알킬), 할로 및  $CF_3$ 중에서 선택된 1개 또는 2개로 독립적으로 치환되거나 치환되지 않으며;

Z는 존재할 때마다 독립적으로 (a)  $(C_1-C_6$  알킬), (b)  $(C_2-C_6$  알케닐) 또는 (c)  $(C_2-C_6$  알키닐)이고;

$R_2$ 는 (a) H, (b) 할로, (c) OH, (d) 1개의 OH로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6$  알킬), (e)  $NR_{12}R_{13}$ , (f)  $Z-C(O)O(C_1-C_6$  알킬), (g)  $Z-C(O)NR_{12}R_{13}$ , (h)  $O-(C_1-C_6$  알킬), (i)  $Z-O-C(O)-(C_1-C_6$  알킬), (j)  $Z-O-(C_1-C_3$  알킬)- $C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (k)  $Z-O-(C_1-C_3$  알킬)- $C(O)-O(C_1-C_6$  알킬), (l)  $O-(C_2-C_6$  알케닐), (m)  $O-(C_2-C_6$  알키닐), (n)  $O-Z-het$ , (o)  $COOH$ , (p)  $C(OH)R_{12}R_{13}$  또는 (q)  $Z-CN$ 이고,

$R_3$ 은 (a) H, (b) 연결 탄소원자 이외의 1개 또는 2개의 탄소원자가 S, O 및 N중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소 원자가 1개 또는 2개의  $R_y$ 로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_{10}$  알킬), (c) 1개 또는 2개의  $R_y$ 로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_{10}$  알케닐), (d) 연결 탄소원자 이외의 1개의 탄소원자가 1개의 산소원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소원자가 1개 또는 2개의  $R_y$ 로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_{10}$  알키닐), (e)  $CH=C=CH_2$ , (f)  $CN$ , (g)  $(C_3-C_6$  사이클로알킬), (h)  $Z-아릴$ , (i)  $Z-het$ , (j)  $C(O)O(C_1-C_6$  알킬), (k)  $O(C_1-C_6$  알킬), (l)  $Z-S-R_{12}$ , (m)  $X-S(O)-R_{12}$ , (n)  $Z-S(O)_2-R_{12}$ , (o)  $CF_3$ , (p)  $NR_{12}O-(C_1-C_6$  알킬) 또는 (q)  $CH_2OR_y$ 이나, 단,

C-고리에서  $CR_2R_3$ (7번 위치)과 F 잔기(8번 위치)사이에 이중결합이 존재하는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ 중 1개는 존재하지 않으며,

$R_y$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a) OH, (b) 할로, (c)  $Z-CF_3$ , (d)  $Z-CF(C_1-C_3$  알킬)<sub>2</sub>, (e)  $CN$ , (f)  $NR_{12}R_{13}$ , (g)  $(C_3-C_6$  사이클로알킬), (h)  $(C_3-C_6$  사이클로알케닐), (i)  $(C_2-C_3$  알킬)-아릴, (j)-het 또는 (k)  $N_3$ 이거나, 또는

$R_2$  및  $R_3$ 은 함께 (a)  $=CHR_{11}$ , (b)  $=NOR_{11}$ , (c)  $=O$ , (d)  $=N-NR_{12}$ , (e)  $=N-NR_{12}-C(O)-R_{12}$ , (f) 옥시라닐 또는 (g) 1,3-디옥솔란-4-일을 형성하고;

$R_4$  및  $R_5$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a) H, (b)  $CN$ , (c) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6$  알킬), (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_6$  알케닐), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_6$  알키닐), (f) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $O-(C_1-C_6$  알킬), (g) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $O-(C_2-C_6$  알케닐), (h) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $O-(C_2-C_6$  알키닐), (i) 할로, (j) OH, (k)  $(C_3-C_6$  사이클로알킬) 또는 (l)  $(C_3-C_6$  사이클로알케닐)이거나, 또는

$R_4$  및  $R_5$ 는 함께  $=O$ 를 형성하고;

$R_6$ 은 (a) H, (b)  $CN$ , (c) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6$  알킬), (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_6$  알케닐), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_6$  알키닐) 또는 (f) OH이고;

$R_7$  및  $R_{16}$ 은 존재할 때마다 독립적으로 (a) H, (b) 할로, (c)  $CN$ , (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6$  알킬), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_6$  알케닐) 또는 (f) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은  $(C_2-C_6$  알키닐)이나, 단, D가  $NR_7$ 인 경우,  $R_7$ 은  $CN$  또는 할로가 아니거나, 또는

$R_7$  및  $R_{16}$ 은 함께  $=O$ 를 형성하고;

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a) H, (b) 할로, (c) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1-C_6$  알킬), (d) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2-C_6$  알케닐), (e) 1개 내지 3개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2-C_6$  알키닐), (f) CN, (g) ( $C_3-C_6$  사이클로알킬), (h) ( $C_3-C_6$  사이클로알케닐), (i) OH, (j)  $O-(C_1-C_6$  알킬), (k)  $O-(C_1-C_6$  알케닐), (l)  $O-(C_1-C_6$  알키닐), (m)  $NR_{12}R_{13}$ , (n)  $C(O)OR_{12}$  또는 (o)  $C(O)NR_{12}R_{13}$  이거나, 또는

$R_8$  및  $R_9$ 가 C-고리상에서 함께  $=0$ 를 형성하나, 단, m이 2인 경우,  $R_8$ 과  $R_9$ 의 단지 1개의 세트(set)만이 함께  $=0$ 를 형성하거나, 또는

$R_{14}$  및  $R_{15}$ 가 함께  $=0$ 를 형성하나, 단, 이 경우 D는 CR<sub>7</sub>이 아니고 E는 C가 아니며;

$R_{10}$ 은 (a) 할로, OH 및 N<sub>3</sub>중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1-C_{10}$  알킬), (b) 할로, OH 및 N<sub>3</sub>중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2-C_{10}$  알케닐), (c) 할로, OH 및 N<sub>3</sub>중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2-C_{10}$  알키닐), (d) 할로, (e) Z-CN, (f) OH, (g) Z-het, (h) Z- $NR_{12}R_{13}$ , (i) Z- $C(O)-het$ , (j) Z- $C(O)-(C_1-C_6$  알킬), (k) Z- $C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (l) Z- $C(O)-NR_{12}-Z-CN$ , (m) Z- $C(O)-NR_{12}-Z-het$ , (n) Z- $C(O)-NR_{12}-Z-아릴$ , (o) Z- $C(O)-NR_{12}-Z-NR_{12}R_{13}$ , (p) Z- $C(O)-NR_{12}-Z-O(C_1-C_6$  알킬), (q) ( $C_0-C_6$  알킬)- $C(O)OH$ , (r) Z- $C(O)O(C_1-C_6$  알킬), (s) Z- $O-(C_1-C_6$  알킬)-het, (t) Z- $O-(C_1-C_6$  알킬)-아릴, (u) 1개 또는 2개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 Z- $O-(C_1-C_6$  알킬), (v) Z- $O-(C_1-C_6$  알킬)-CH(O), (w) Z- $O-(C_1-C_6$  알킬)- $NR_{12}-het$ , (x) Z- $O-Z-het-Z-het$ , (y) Z- $O-Z-het-Z-NR_{12}R_{13}$ , (z) Z- $O-Z-het-C(O)-het$ , (a1) Z- $O-Z-C(O)-het$ , (b1) Z- $O-Z-C(O)-het-het$ , (c1) Z- $O-Z-C(O)-(C_1-C_6$  알킬), (d1) Z- $O-Z-C(S)-NR_{12}R_{13}$ , (e1) Z- $O-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (f1) Z- $O-Z-(C_1-C_3$  알킬)- $C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (g1) Z- $O-Z-C(O)-O(C_1-C_6$  알킬), (h1) Z- $O-Z-C(O)-OH$ , (i1) Z- $O-Z-C(O)-NR_{12}-O(C_1-C_6$  알킬), (j1) Z- $O-Z-C(O)-NR_{12}-OH$ , (k1) Z- $O-Z-C(O)-NR_{12}-Z-het$ , (m1) Z- $O-Z-C(O)-NR_{12}-SO_2-(C_1-C_6$  알킬), (n1) Z- $O-Z-C(=NR_{12})(NR_{12}R_{13})$ , (o1) Z- $O-Z-C(=NR_{12})(NR_{12}R_{13})$ , (p1) Z- $NR_{12}-C(O)-O-Z-NR_{12}R_{13}$ , (q1) Z- $S-C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (r1) Z- $O-SO_2-(C_1-C_6$  알킬), (s1) Z- $O-SO_2-아릴$ , (t1) Z- $O-SO_2-NR_{12}R_{13}$ , (u1) Z- $O-SO_2-CF_3$ , (v1) Z- $NR_{12}C(O)OR_{13}$  또는 (w1) Z- $NR_{12}C(O)R_{13}$ 이거나, 또는

$R_9$  및  $R_{10}$ 은 상기 일반식 A-5의 잔기상에서 함께 (a)  $=0$  또는 (b)  $=NR_{12}$ 를 형성하고;

$R_{11}$ 은 (a) H, (b) ( $C_1-C_5$  알킬), (c) ( $C_3-C_6$  사이클로알킬) 또는 (d) ( $C_0-C_3$  알킬)-아릴이고;

$R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 존재할 때마다 각각 독립적으로 (a) H, (b) 연결 탄소원자 이외의 1개 또는 2개의 탄소원자가 S, O 및 N중에서 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소원자가 1개 내지 6개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1-C_6$  알킬), (c) 1개 내지 6개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_2-C_6$  알케닐) 또는 (d) 연결 탄소원자 이외의 1개의 탄소원자가 1개의 산소원자로 대체되거나 대체되지 않을 수 있으며 각 탄소원자가 1개 내지 6개의 할로로 치환되거나 치환되지 않은 ( $C_1-C_6$  알키닐)이거나, 또는

$R_{12}$  및  $R_{13}$ 이 N과 함께 het를 형성하거나, 또는

$R_6$ 과  $R_{14}$ , 또는  $R_6$ 과  $R_{15}$ 가 함께 1,3-디옥솔라닐을 형성하고;

아릴은 (a) 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, (b) 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 나프틸 또는 (c) 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 비페닐이고;

het는 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 질소가 산화된 상태로 존재하여 N-산화물 형태를 제공할 수 있으며 1개 내지 3개의  $R_x$ 로 치환되거나 치환되지 않은 5원 내지 7원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리이고, 또한 이러한 헤테로환상 고리가 벤젠 고리 또는 또 다른 헤�테로환에 융합된 이환상 기를 포함하며;

$R_x$ 는 존재할 때마다 독립적으로 (a) 할로, (b) OH, (c) ( $C_1-C_6$  알킬), (d) ( $C_2-C_6$  알케닐), (e) ( $C_2-C_6$  알키닐), (f)  $O(C_1-C_6$  알킬), (g)  $O(C_2-C_6$  알케닐), (h)  $O(C_2-C_6$  알키닐), (i) ( $C_0-C_6$  알킬)- $NR_{12}R_{13}$ , (j)  $C(O)-NR_{12}R_{13}$ , (k) Z- $SO_2R_{12}$ , (l) Z- $SOR_{12}$ , (m)  $NR_{12}-SO_2R_{13}$ , (o)  $NR_{12}-C(O)-R_{13}$ , (p)  $NR_{12}-OR_{13}$ , (q)  $SO_2-NR_{12}R_{13}$ , (r) CN, (s)  $CF_3$ , (t)  $C(O)(C_1-C_6$  알킬), (u)  $=0$ , (v) Z- $SO_2-페닐$  또는 (w) Z- $SO_2-het$ 이고;

아릴'는 페닐, 나프틸 또는 비페닐이고;

het'는 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤�테로원자를 포함하는 5원 내지 7원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리이고, 또한 이러한 헤�테로환상 고리가 벤젠 고리 또는 또 다른 헤�테로환에 융합된 이환상 기를 포함하나, 단,

(1)  $X-R_1$ 은 수소 또는 메틸이 아니고;

(2)  $R_9$  및  $R_{10}$ 이 A-고리상의 치환기인 경우, 이들은 모노-메톡시 또는 디-메톡시가 아니고;

(3)  $R_2$  및  $R_3$ 이 함께  $=CHR_{11}$  또는  $=0$ 를 형성하고, 이때  $R_{11}$ 이  $O(C_1-C_6$  알킬)인 경우,  $X-R_1$ 은 ( $C_1-C_4$  알킬)이

아니며:

- (4)  $R_2$  및  $R_3$ 이 함께  $C=O$ 를 형성하고  $R_9$ 가 A-고리상의 수소이거나,  $R_2$  가 하이드록시이고  $R_3$ 이 수소이고  $R_9$  가 A-고리상의 수소인 경우,  $R_{10}$ 은 A-고리상의 2번 위치에서  $O-(C_1-C_6$  알킬) 또는  $O-CH_2$ -페닐이 아니고;
- (5)  $X-R_1$ 이 ( $C_1-C_4$  알킬), ( $C_2-C_4$  알케닐) 또는 ( $C_2-C_4$  알키닐)인 경우,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 함께 모노-하이드록시,  $=O$  또는 이들의 디올 형태를 형성하지 않으며;
- (6)  $X$ 가 존재하지 않는 경우,  $R_1$ 은 B-고리 및 C-고리의 접합부에 직접 결합된 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 헤테로원자를 포함하는 잔기가 아니다.

## 청구항 18

제 17 항에 있어서,

글루코코르티코이드 수용체 길항제가,

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(4-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(2-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(3-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

카방산, [2-(디메틸아미노)에틸]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-페난트레닐 에스테르, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-피라지닐-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(4-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,10a $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(2-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,10a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카보니트릴, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-프로필-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-프로필-N-(2-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8a $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, [2S-(2 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,10a $\beta$ )]-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, [2S-(2 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,10a $\beta$ )]-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, (4bS,7S,8aR);

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-7-메틸-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-, (4bS,7R,8aR)-;

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-7-메틸-4b-(페닐메틸)-N-3-피리디닐-, (4bS,7R,8aR)-;

2-페난트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-(트리플루오로메틸)-, (2R,4aS,10aR)-; 및

2-페난트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(트리플루오로메틸)-, (4bS,7R,8aR)-

로 구성된 군에서 선택된 화합물인 조성물.