(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년08월31일
(11) 등록번호 10-1061328
(24) 등록일자 2011년08월25일

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7028465
(22) 출원일자(국제출원일자) 2007년04월10일
심사청구일자 2008년11월20일
(85) 번역문제출일자 2008년11월20일
(65) 공개번호 10-2008-0110930
(43) 공개일자 2008년12월19일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2007/001001
(87) 국제공개번호 WO 2007/122466
국제공개일자 2007년11월01일
(30) 우선권주장
60/793,971 2006년04월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP1364950 A
US20020147199 A1
전체 청구항 수 : 총 18 항

(73) 특허권자
화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자
휴지스, 로버트, 오.
미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
벨, 앤드류, 사이몬
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 람스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

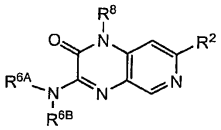
심사관 : 이민정

(54) 피리딘[3,4-B]피라지논

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다. 상응하는 제약 조성물, 치료 방법, 합성 방법 및 중간체도 또한 개시한다.

<화학식 I>



식 중, R^2, R^{6A}, R^{6B} 및 R^8은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

브라운, 데이빗, 그라함

영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 람스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

오웬, 다피드, 라이스

영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 람스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

팔머, 마이클, 존

영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 람스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

필립스, 크리스토퍼

영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 람스게이트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

브라운, 데이빗, 루이스

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

포비안, 이베트, 마를린

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

프레스코스, 존, 니콜라스

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

히슬리, 스티븐, 에드워드

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

제이콥슨, 에릭, 존

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

매덕스, 토드, 마이클

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

미쉬케, 브렌트, 버질

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

몰리눅스, 존, 메이져

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

문, 조셉, 블레어

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

로져, 도날드, 조셉, 주니어

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

톨렙슨, 마이클, 브렌트

미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

웰커, 존, 케이트

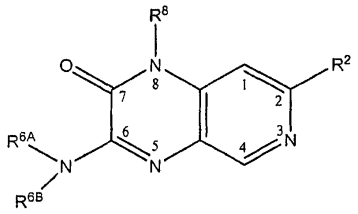
미국 63017 미주리주 체스터필드 체스터필드 파크 웨이 웨스트 700화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



식 중,

R^2는 페닐 및 5 내지 7원 고리 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 R^2 페닐 및 헤테로아릴 치환체는 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 알콕시, 카르복시 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 옥소, 알킬, 시아노, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$ 및 $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 치환체는 할로겐, 시아노, 옥소, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 및 $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알케닐, 알키닐, 할로알케닐, 히드록시알케닐, 카르복시알케닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^8은 알킬이고; 여기서 상기 R^8 치환체는 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ 및 $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{801} 및 R^{802}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 알킬이 메틸인 경우, 상기 메틸은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 상기 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

여기서 상기 알킬은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 포화된 탄화수소를 나타내고;

상기 알콕시는 O-알킬기(여기의 알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 포화된 탄화수소를 나타냄)를 나타내고;

상기 알케닐은 하나 이상의 이중 결합, 및 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소를 나타내고;

상기 알키닐은 하나 이상의 삼중 결합, 및 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소를 나타내고;

상기 아릴은 1, 2 또는 3개의 고리를 함유하고, 여기서 상기 고리는 펜던트 방식으로 함께 부착되거나 융합될 수 있는 카르보시클릭 방향족 계를 나타내고;

상기 헤테로아릴은 완전히 불포화된 (즉, 방향족) 헤테로시클릴을 나타내며;

상기 헤테로시클릴은 1 이상의 고리가 헤테로원자를 고리 원자로서 함유하는, 단일 고리 또는 2 또는 3개의 융합된 고리일 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^2가 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히드록시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 시아노, 옥소, 알킬, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^8이 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고;

R^{801}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) 상기 알킬이 메틸인 경우, 상기 메틸은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 카르복시, 옥소 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^8이 $-OR^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로

임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^2가 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 할로겐, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 $-OR^{203}$으로 임의로 치환될 수 있고,

R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐이 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제3항에 있어서,

R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아제피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아제피닐은 할로겐, 알킬, $-OR^{601}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 치환체는 $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제3항에 있어서,

R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제3항에 있어서, R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 피페라지닐을 형성하고, 여기서 피페라지닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제3항에 있어서,

R^2가 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서,

R^2가 메톡시로 치환된 피리디닐이고;

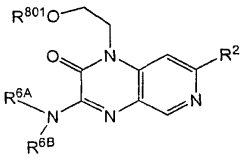
R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 피페라지닐을 형성하고;

R^8이 프로폭시에틸인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

하기 화학식 I-12의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I-12>



식 중,

R^2는 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 피리디닐이고, 여기서 상기 알킬 및 알케닐 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 알콕시, 카르복시 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 옥소, 알킬, 시아노, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 치환체는 할로겐, 시아노, 옥소, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$,

$-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 및 $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{801}은 수소, 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 메틸, 에틸 및 프로필은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

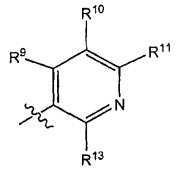
여기서 상기 알킬은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 포화된 탄화수소를 나타내고;

상기 알콕시는 O-알킬기(여기의 알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 포화된 탄화수소를 나타냄)를 나타내고;

상기 알케닐은 하나 이상의 이중 결합, 및 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소를 나타내고;

상기 알키닐은 하나 이상의 삼중 결합, 및 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소를 나타낸다.

청구항 12

제11항에 있어서, R^2가  이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R^9, R^{10} 및 R^{13}이 각각 수소이고, R^{11}이 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제12항에 있어서, R^9, R^{10} 및 R^{13}이 각각 수소이고, R^{11}이 메톡시인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제11항에 있어서,

R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아제피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아제피닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서,

7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-[(1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-모르폴린-4-일-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(3-히드록시피페리딘-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-[3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

tert-부틸 {4-[7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)-1,2-디히드로피리도[3,4-b]피라진-3-일]피페라진-1-일}아세테이트;

{4-[7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)-1,2-디히드로피리도[3,4-b]피라진-3-일]피페라진-1-일}아세트산;

3-[(3S)-4-(2-히드록시에틸)-3-메틸피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-[4-(3-히드록시프로필)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-[4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-[4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(4-클로로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-히드록시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(4-(디메틸아미노)-2-메틸페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(3-클로로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-메톡시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(4-(에틸술포닐)페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(이소퀴놀린-5-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-(히드록시메틸)페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(4-에톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2,3-디플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)-7-p-톨릴피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(5-아세틸티오펜-2-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(3-메톡시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(3-(히드록시메틸)페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)-7-(피리딘-3-일)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(3-에톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)-7-m-톨릴피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(2-히드록시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-에틸피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

1-(1,2-디히드로-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-3-일)피페리딘-3-카르복스아미드;

1-(1,2-디히드로-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-3-일)피페리딘-4-카르복스아미드;

3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-((2S,3R)-3-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-((2R,3R)-3-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-((S)-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온;

3-(4-((R)-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온; 및

3-(4-(3-히드록시프로필)-1,4-디아제판-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제1항에 있어서, 3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 성기능 장애 또는 고혈압의 치료 또는 뇌졸중 후 신경복원(neurorestoration)의 촉진을 위한 제약 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 일군의 피리딘[3,4-b]피라지논 화합물, 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 본 발명은 또한 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 일반적으로, 이들 화합물은 효소: 시클릭 구아닐레이트 모노포스페이트-특이적 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE-5)를 전체적으로 또는 부분적으로 억제한다.

배 경 기 술

[0002] 선진국에서의 고혈압의 유병률은 성인 인구의 약 20%이고, 60세 이상의 약 60 내지 70%에서 일어난다. 고혈압은 뇌졸중, 심근 경색, 심방 세동, 심부전, 말초 혈관 질환 및 신장 장애의 위험의 증가와 관련이 있다. 다양한 약리학적 범주에서 이용가능한 수많은 항고혈압 약물에도 불구하고, 고혈압의 치료에 유용한 추가적인 제제가 여전히 요구된다.

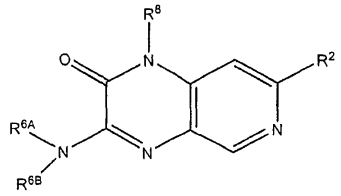
[0003] 혈관 내피 세포는 니트릭 옥시드 (NO)를 분비한다. 이는 혈관 평활근 세포 상에서 작용하고, 구아닐레이트 시클라제의 활성화 및 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 축적을 유도한다. cGMP의 축적으로 근육이 이완되고, 혈관이 확장되어 혈압의 감소를 유발한다. cGMP는 cGMP-특이적 포스포디에스테라제에 의해 구아노신 5'-모노포스페이트 (GMP)가 가수분해됨으로써 불활성화된다. 한가지 중요한 cGMP-포스포디에스테라제가 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5)로 동정되었다. PDE5의 억제제는 cGMP의 가수분해 속도를 감소시키고, 그리하여 니트릭 옥시드의 작용을 강화시킨다.

[0004] 심혈관 질병을 앓고 있거나 심혈관 질병에 걸리기 쉬운 대상체의 치료를 위한 개선된 약물 요법이 바람직하다. 특히, cGMP-매개된 질병을 치료하기 위한 새로운 일군의 PDE-5 억제제 및 상응하는 약물 요법에 대한 요구가 여전히 존재한다.

[0005] <본 발명의 개요>

[0006] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물을 포함한다:

화학식 I

[0007] 

[0008] 여기서 R^2, R^{6A}, R^{6B} 및 R^8은 본 발명의 상세한 설명에 정의된 바와 같다.

[0009] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0010] 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I을 갖는 화합물을 투여함으로써 대상체의 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 질병으로는 심혈관 질병, 대사성 질병, 중추 신경계 질병, 폐 질병, 성기능 장애 및 신장 기능 장애가 있다.

[0011] 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 화학식 I의 구조를 갖는 화합물을 투여함으로써 PDE-5를 억제하는 방법, 및 특히 PDE-5에 의해 매개되는 질병 (통상적으로 병리학적 질병)을 치료하는 방법을 포함한다.

[0012] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0013] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 합성에 유용한 중간체를 포함한다.

발명의 상세한 설명

[0014] 본 실시양태의 상세한 설명은 단지, 당업자들이 본 발명을 특정 용도의 요건에 가장 잘 맞도록 수많은 형태로 채택하여 적용할 수 있도록 당업자들에게 본 발명, 그의 원리 및 그의 실제 적용을 알게 하려는 것이다. 그러므로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 실시양태로 제한되지 않으며, 다양하게 변형될 수 있다.

[0015] A. 약어 및 정의

[0016] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 기호 "δ"는 ^{1}H NMR 화학적 이동을 나타낸다.

[0017] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 약어 "br"은 넓은 ^{1}H NMR 신호를 나타낸다.

[0018] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 약어 "d"는 이중선 ^{1}H NMR 피크를 나타낸다.

[0019] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 약어 "dd"는 이중의 이중선 ^{1}H NMR 피크를 나타낸다.

[0020] 약어 "HRMS"는 고분해능 질량 분석법 (전기분무 이온화 양성 스캔)을 나타낸다.

[0021] 약어 "m/z"는 질량 스펙트럼 피크를 나타낸다.

[0022] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 약어 "m"은 다중선 ^{1}H NMR 피크를 나타낸다.

[0023] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 약어 "q"는 사중선 ^{1}H NMR 피크를 나타낸다.

[0024] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 약어 "s"는 단일선 ^{1}H NMR 피크를 나타낸다.

[0025] ^{1}H NMR과 관련하여 사용되었을 때, 약어 "t"는 삼중선 ^{1}H NMR 피크를 나타낸다.

[0026] 약어 "TFA"는 트리플루오로아세트산을 나타낸다.

[0027] 용어 "알킬" (단독으로 또는 여타 용어(들)과 함께)은 통상적으로 약 1개 내지 약 20개의 탄소 원자; 또는 다른 실시양태에서, 약 1개 내지 약 12개의 탄소 원자; 다른 실시양태에서, 약 1개 내지 약 10개의 탄소 원자; 다른 실시양태에서, 약 1개 내지 약 6개의 탄소 원자; 및 다른 실시양태에서, 약 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 포화된 탄화수소 치환체 (즉, 탄소 및 수소만을 함유하는 치환체)를 나타낸다. 상기 치환체의 예로는 메틸, 에틸, 프로필 (n-프로필 및 이소프로필 포함), 부틸 (n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸 포함), 펜틸, 이소-아밀, 헥실 등이 있다.

[0028] 용어 "알케닐" (단독으로 또는 여타 용어(들)과 함께)은 하나 이상의 이중 결합, 및 약 2개 내지 약 20개의 탄소 원자; 다른 실시양태에서, 약 2개 내지 약 12개의 탄소 원자; 다른 실시양태에서, 약 2개 내지 약 6개의 탄소 원자; 및 다른 실시양태에서, 약 2개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 치환체를 나타낸다. 알케닐 라디칼의 예로는 에테닐, 알릴, 프로페닐, 부테닐 및 3-메틸부테닐이 있다.

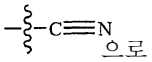
[0029] 용어 "알케닐" 및 "저급 알케닐"은 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로, "Z" 및 "E" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다.

[0030] 용어 "알키닐" (단독으로 또는 여타 용어(들)과 함께)은 하나 이상의 삼중 결합, 및 약 2개 내지 약 20개의 탄소 원자; 다른 실시양태에서, 약 2개 내지 약 12개의 탄소 원자; 다른 실시양태에서, 약 2개 내지 약 6개의 탄소 원자; 및 다른 실시양태에서, 약 2개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 헤테로카르빌 치환체를 나타낸다. 알키닐 라디칼의 예로는 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부틴, 2-부티닐 및 1-펜티닐이 있다.

[0031] 용어 "아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 말단 위치에 있을 경우 $-NH_2$를 나타내거나, 또는 다른 용어(들)과 함께 사용되고 말단 위치에 있지 않을 경우 -NH-를 나타낸다.

[0032] 용어 "아릴"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 1, 2 또는 3개의 고리를 함유하고, 여기서 상기 고리는 펜던트 방식으로 함께 부착되거나 융합될 수 있는 카르보시클릭 방향족 계를 나타낸다. 아릴 잔기의 예로는 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐 및 비페닐이 있다.

[0033] 용어 "카르복시"는, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 화학식 -C(O)OH의 라디칼을 나타낸다.

[0034] 용어 "시아노"는, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, -CN을 의미하고, 이는 또한  으로 도시될 수 있다.

[0035] 용어 "시클로알킬"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 3개 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 포화된 카르보시클릭 라디칼을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬 라디칼은 3개 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 "저급 시클로알킬"이다. 상기 라디칼의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 있다.

[0036] 용어 "시클로알킬알킬"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 시클로알킬로 치환된 알킬을 나타낸다. 상기 치환체의 예로는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 및 시클로헥실메틸이 있다.

[0037] 용어 "시클로알케닐"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 부분적으로 불포화된 카르보시클릴 치환체를 나타낸다. 상기 치환체의 예로는 시클로부테닐, 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐이 있다.

[0038] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 불소 라디칼 (-F로 도시될 수 있음), 염소 라디칼 (-Cl로 도시될 수 있음), 브롬 라디칼 (-Br로 도시될 수 있음) 또는 요오드 라디칼 (-I로 도시될 수 있음)을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 할로겐은 불소 또는 염소 라디칼이다. 다른 실시양태에서, 할로겐은 불소 라디칼이다.

[0039] 다른 용어(들)과 함께 사용된 경우, 접두어 "할로"는 상기 접두어가 부착된 치환체가 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 라디칼로 치환된다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 할로알킬은 하나 이상의 수소 라디칼이 할로겐 라디칼로 대체된 알킬 치환체를 나타낸다. 둘 이상의 수소가 할로겐으로 대체되는 경우, 그 할로겐들은 동일하거나 상이할 수 있다. 할로알킬의 예로는 클로로메틸, 디클로로메틸, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 트리클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 디플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로프로필 및 헵타플루오로프로필이 있다. 더 설명하면, "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 라디칼이 할로겐 라디칼에 의해 대체된 알콕시 치환체를 의미한다. 할로알콕시 치환체의 예로는 클로로메톡시, 1-브로모에톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 ("퍼플루오로메틸옥시"로도 공지됨) 및 2,2,2-트리플루오로에톡시가 있다. 치환체가 둘 이상의 할로겐 라디칼로 치환되는 경우, 그 할로겐 라디칼들은 (달리 나타내지 않는다면) 동일하거나 상이할 수 있다.

[0040] 헤테로시클릴은 통상적으로 3 내지 10개의 고리 원자, 보다 통상적으로 3 내지 7개의 고리 원자, 그리고 보다 더욱 통상적으로 5 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 단일 고리일 수 있다. 단일 고리 헤테로시클릴의 예로는 푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 티오페닐 ("티오푸라닐"로도 공지됨), 디히드로티오페닐, 테트라히드로티오페닐, 피롤릴, 이소피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이소이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미

다졸리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 디티올릴, 옥사티올릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 티오디아졸릴, 옥사티아졸릴, 옥사디아졸릴 (옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴 ("아족시밀"로도 공지됨), 1,2,5-옥사디아졸릴 ("푸라자닐"로도 공지됨) 또는 1,3,4-옥사디아졸릴 포함), 옥사트리아졸릴 (1,2,3,4-옥사트리아졸릴 또는 1,2,3,5-옥사트리아졸릴 포함), 디옥사졸릴 (1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴 또는 1,3,4-디옥사졸릴 포함), 옥사티아졸릴, 옥사티올릴, 옥사티올라닐, 피라닐 (1,2-피라닐 또는 1,4-피라닐 포함), 디히드로피라닐, 피리디닐 ("아지닐"로도 공지됨), 피페리디닐, 디아지닐 (피리다지닐 ("1,2-디아지닐"로도 공지됨), 피리미디닐 ("1,3-디아지닐" 또는 "피리미딜"로도 공지됨) 또는 피라지닐 ("1,4-디아지닐"로도 공지됨) 포함), 피페라지닐, 트리아지닐 (s-트리아지닐 ("1,3,5-트리아지닐"로도 공지됨), as-트리아지닐 (1,2,4-트리아지닐로도 공지됨) 및 v-트리아지닐 ("1,2,3-트리아지닐"로도 공지됨) 포함), 옥사지닐 (1,2,3-옥사지닐, 1,3,2-옥사지닐, 1,3,6-옥사지닐 ("펜트옥사졸릴"로도 공지됨), 1,2,6-옥사지닐 또는 1,4-옥사지닐 포함), 이속사지닐 (o-이속사지닐 또는 p-이속사지닐 포함), 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 옥사티아지닐 (1,2,5-옥사티아지닐 또는 1,2,6-옥사티아지닐 포함), 옥사디아지닐 (1,4,2-옥사디아지닐 또는 1,3,5,2-옥사디아지닐 포함), 모르폴리닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐 및 디아제피닐이 있다. 헤테로시클릴은 대안적으로 2 또는 3개의 서로 융합된 고리를 포함할 수 있는데, 여기서 하나 이상의 상기 고리는 고리 원자 (예를 들어, 질소, 산소 또는 황)로서의 헤테로원자를 함유한다. 2-융합-고리 헤테로시클릴의 예로는 인돌리지닐, 피린디닐, 피라노피롤릴, 4H-퀴놀리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐, 피리도피리디닐 (피리도[3,4-b]-피리디닐, 피리도[3,2-b]-피리디닐 또는 피리도[4,3-b]-피리디닐 포함), 프테리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌레니닐, 이소인다졸릴, 벤즈아지닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조디아지닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤즈옥사졸릴, 인독사지닐, 안트라닐릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐, 이소벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤즈이속사지닐 및 테트라히드로이소퀴놀리닐이 있다. 융합-고리 헤테로시클릴의 여타 예로는 벤조-융합 헤테로시클릴, 예컨대 인돌릴, 이소인돌릴 ("이소벤즈아졸릴" 또는 "슈도이소인돌릴"로도 공지됨), 인돌레니닐 ("슈도인돌릴"로도 공지됨), 이소인다졸릴 ("벤즈피라졸릴"로도 공지됨), 벤즈아지닐 (퀴놀리닐 ("1-벤즈아지닐"로도 공지됨) 또는 이소퀴놀리닐 ("2-벤즈아지닐"로도 공지됨) 포함), 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조디아지닐 (신놀리닐 ("1,2-벤조디아지닐"로도 공지됨) 또는 퀴나졸리닐 ("1,3-벤조디아지닐"로도 공지됨) 포함), 벤조피라닐 ("크로마닐" 또는 "이소크로마닐" 포함), 벤조티오피라닐 ("티오크로마닐"로도 공지됨), 벤즈옥사졸릴, 인독사지닐 ("벤즈이속사졸릴"로도 공지됨), 안트라닐릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조푸라닐 ("쿠마로닐"로도 공지됨), 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐 ("벤조티오페닐", "티오나프테닐" 또는 "벤조티오푸라닐"로도 공지됨), 이소벤조티에닐 ("이소벤조티오페닐", "이소티오나프테닐" 또는 "이소벤조티오푸라닐"로도 공지됨), 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사지닐 (1,3,2-벤즈옥사지닐, 1,4,2-벤즈옥사지닐, 2,3,1-벤즈옥사지닐 또는 3,1,4-벤즈옥사지닐 포함), 벤즈이속사지닐 (1,2-벤즈이속사지닐 또는 1,4-벤즈이속사지닐 포함), 테트라히드로이소퀴놀리닐, 카르바졸릴, 크산테닐 및 아크리디닐이 있다.

[0041] 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 5 내지 14개의 고리 원자를 함유하는 완전히 불포화된 (즉, 방향족) 헤테로시클릴을 나타낸다. 헤테로아릴은 단일 고리 또는 2 또는 3개의 융합된 고리를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 라디칼은 황, 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜 및 피라지닐로부터 선택된다. 헤테로아릴 치환체의 예로는 6원 고리 치환체, 예컨대 피리딜, 피라질, 피리미디닐 및 피리다지닐; 5원 고리 치환체, 예컨대 1,3,5-, 1,2,4- 또는 1,2,3-트리아지닐, 이미다질, 푸라닐, 티오페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 및 티아졸릴; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- 또는 1,3,4-옥사디아졸릴 및 이소티아졸릴; 6/5원 융합된 고리 치환체, 예컨대 벤조티오푸라닐, 이소벤조티오푸라닐, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸리닐 및 안트라닐릴; 및 6/6원 융합된 고리, 예컨대 1,2-, 1,4-, 2,3- 및 2,1-벤조피로닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐 및 1,4-벤즈옥사지닐이 있다. 여타 헤테로아릴로는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 5 내지 6원 헤테로모노시클릴 기, 예를 들어 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 [예를 들어, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴]; 1 내지 5개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 축합 헤테로시클릭 기, 예를 들어 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 테트라졸로피리다지닐 [예를 들어, 테트라졸로 [1,5-b]피리다지닐]; 산소 원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 피라닐, 2-푸릴, 3-푸릴 등; 황 원자를 함유하는 불포화된 5 내지 6원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 2-티에닐, 3-티에닐 등; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내

지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 5 내지 6원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴]; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 축합 헤테로시클릭 기 [예를 들어, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 5 내지 6원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어 티아졸릴, 티아디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화된 축합 헤테로시클릭 기 [예를 들어, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴] 등이 있다. 상기 용어는 또한 헤테로 시클릭 라디칼이 아릴 라디칼과 융합되는 경우의 라디칼도 포함한다. 상기 융합된 비시클릭(bicyclic) 라디칼의 예로는 벤조푸란, 벤조티오펜 등이 있다.

[0042] 용어 "헤테로시클릴알킬"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 헤테로시클릴로 치환된 알킬을 나타낸다.

[0043] 용어 "히드록시"는, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, -OH를 나타낸다.

[0044] 용어 "머캅토" 또는 "티올"은 술프히드릴 치환체를 나타내고, 이는 또한 -SH로 도시될 수 있다.

[0045] 용어 "니트로"는, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, $-NO_2$를 나타낸다.

[0046] 용어 "술포닐"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, $-S(O)_2-$를 나타내고, 이는 또한 로 도시될 수 있다.

[0047] 따라서, 예를 들어 "알킬-술포닐-알킬"은 알킬-$S(O)_2$-알킬을 나타낸다. 통상적으로 바람직한 알킬술포닐 치환체의 예로는 메틸술포닐, 에틸술포닐 및 프로필술포닐이 있다.

[0048] 용어 "술폭실"은, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, -S(O)-를 나타내고, 이는 또한 로 도시될 수 있다.

[0049] 용어 "티오" 또는 "티아"는, 단독으로 또는 다른 용어(들)과 함께, 티아에테르 치환체, 즉 2가 황 원자가 에테르 산소 원자 대신에 존재하는 에테르 치환체를 나타낸다. 상기 치환체는 -S-로 도시될 수 있다. 예를 들어, "알킬-티오-알킬"은 알킬-S-알킬을 의미한다.

[0050] 치환체가 "임의로 치환될 수 있는" 상태로 기재된 경우, 치환체는 (1) 치환되지 않거나, 또는 (2) 치환될 수 있다. 치환체의 탄소가 하나 이상의 수록된 치환체로 임의로 치환될 수 있다고 기재된 경우, 하나 이상의 탄소상 수소는 (존재하는 정도까지) 개별적으로 및/또는 함께 독립적으로 선택된 임의의 치환체로 대체될 수 있다. 본 명세서에서는 용어 "치환체" 및 "라디칼"이 상호교환가능하게 사용된다.

[0051] 용어 "PDE5-매개된 질병"은 PDE5에 의해 매개된 임의의 질병을 나타낸다.

[0052] 용어 "조성물"은 둘 이상의 요소 또는 성분을 혼합하거나 조합하여 생성된 제조품을 나타낸다.

[0053] 용어 "고혈압 대상체"는 고혈압의 질병을 앓고 있거나, 또는 고혈압을 예방하거나 제어하기 위해 치료되지 않을 경우 고혈압 질병에 걸리기 쉬운, 고혈압을 갖는 대상체를 나타낸다.

[0054] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 조성물의 여타 성분과 혼화성이고 대상체에 유해하지 않은 담체를 나타낸다. 상기 담체는 화학적 제제를 운반하거나 수송하는데 관여하는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전재, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질일 수 있다. 바람직한 조성물은 투여 방법에 따라 달라진다.

[0055] 용어 "예방하다", "예방" 또는 "예방하는"은 대상체에서의 전임상적으로 명백한 질병 전체의 개시를 예방하거나, 또는 대상체에서의 전임상적으로 명백한 질병의 단계의 개시를 예방하는 것을 나타낸다. 예방으로는 질병으로 발달될 위험이 있는 대상체의 예방적 치료를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0056] 용어 "치료 유효량"은 연구자 또는 임상의에 의해 추구되는 조직, 계 또는 동물의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하게 할 약물 또는 제약 제제의 양을 나타낸다.

[0057] 용어 "치료" (및 상응하는 용어 "치료하다" 및 "치료하는")는 대상체의 완화적, 회복적 및 예방적 치료를 포함

한다. 용어 "완화적 치료"는 질병을 치유하지 않고 대상체에서 질병의 작용 또는 세기를 진정시키거나 감소시키는 치료를 나타낸다. 용어 "예방적 치료" (및 상응하는 용어 "예방 치료")는 대상체에서 질병의 발생을 예방하는 치료를 나타낸다. 용어 "회복적 치료"는 대상체에서 질병의 진행을 정지시키거나, 질병의 병리학적 발현을 감소시키거나, 또는 질병을 완전히 제거하는 치료를 나타낸다.

[0058] B. 화합물

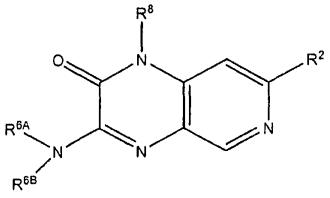
[0059] 본 발명은 부분적으로 신규의 피리딘[3,4-b]피라지논 화합물 군을 포함한다. 이들 화합물은 PDE5의 억제제로서 유용하다.

[0060] 화학식 I의 화합물

[0061] 본원에 사용된 본 발명의 화합물들은 그의 호변이성질체, 및 상기 화합물 및 호변이성질체의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0062] 본 발명은 부분적으로 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 군에 관한 것이다.

[0063] <화학식 I>

[0064] 

[0065] 식 중,

[0066] R^2는 아릴 및 3 내지 10원 고리 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 R^2 아릴 및 헤테로시클릴 치환체는 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0067] R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 알콕시, 카르복시 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0068] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 3 내지 14원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬 치환체는 할로겐, 시아노, 옥소, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 및 $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 아릴 및 헤테로시클릴 치환체는 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 옥소, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ 및 $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

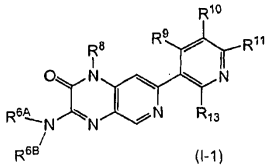
[0069] R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알케닐 및 알키닐 치환체는 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0070] R^{8}은 알킬이고; 여기서 상기 R^{8} 치환체는 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 알케닐, 알키닐, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ 및 $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알케닐 및 알키닐 치환체는 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

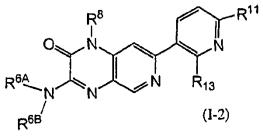
[0071] R^{801} 및 R^{802}는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 알킬이 메틸인 경우, 상기 메틸은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 상기 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (c) 상기 R^{801} 및 R^{802} 알케닐 및 알키닐 치환체는 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0072] 화학식 I의 화합물의 범주 내에 있는 관심있는 화합물의 선택된 하위군이 표 A에 나타나 있고, 여기서 R^{2}, R^{6A}, R^{6B} 및 R^{8}은 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같고, 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 다양한 실시양태에 정의된 바와 같다. 이들 하위군의 화합물들의 예시적 실시양태가 본 명세서 후반에 기재되어 있다.

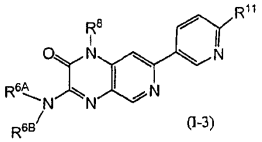
표 A



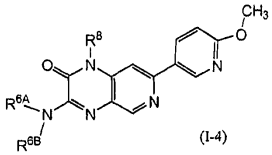
(I-1)



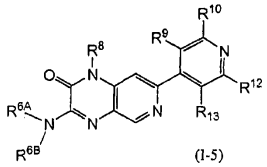
(I-2)



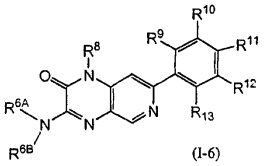
(I-3)



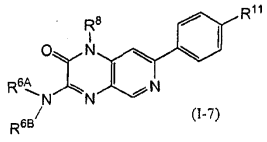
(I-4)



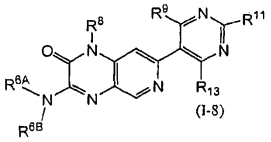
(I-5)



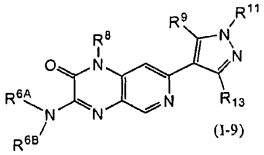
(I-6)



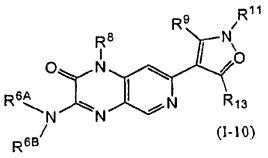
(I-7)



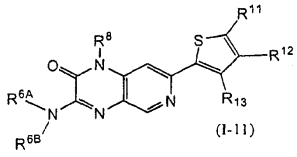
(I-8)



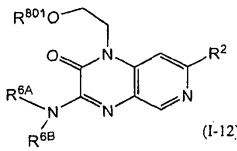
(I-9)



(I-10)

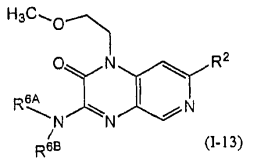


(I-11)

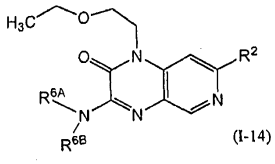


(I-12)

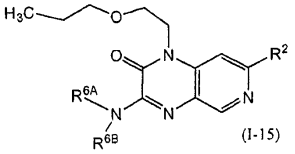
[0073]



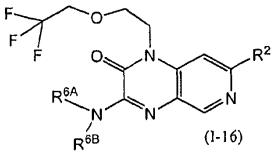
(I-13)



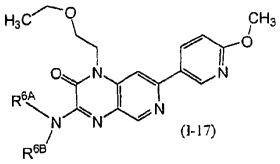
(I-14)



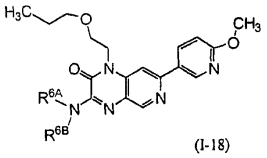
(I-15)



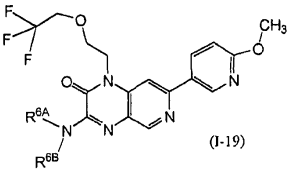
(I-16)



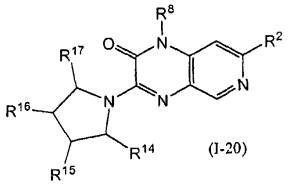
(I-17)



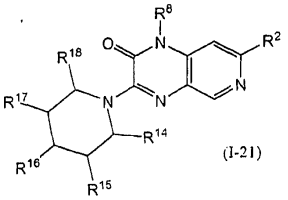
(I-18)



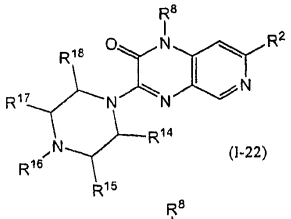
(I-19)



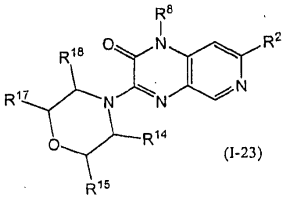
(I-20)



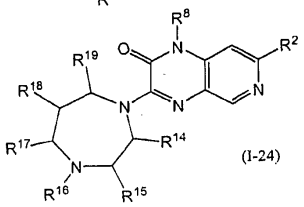
(I-21)



(I-22)

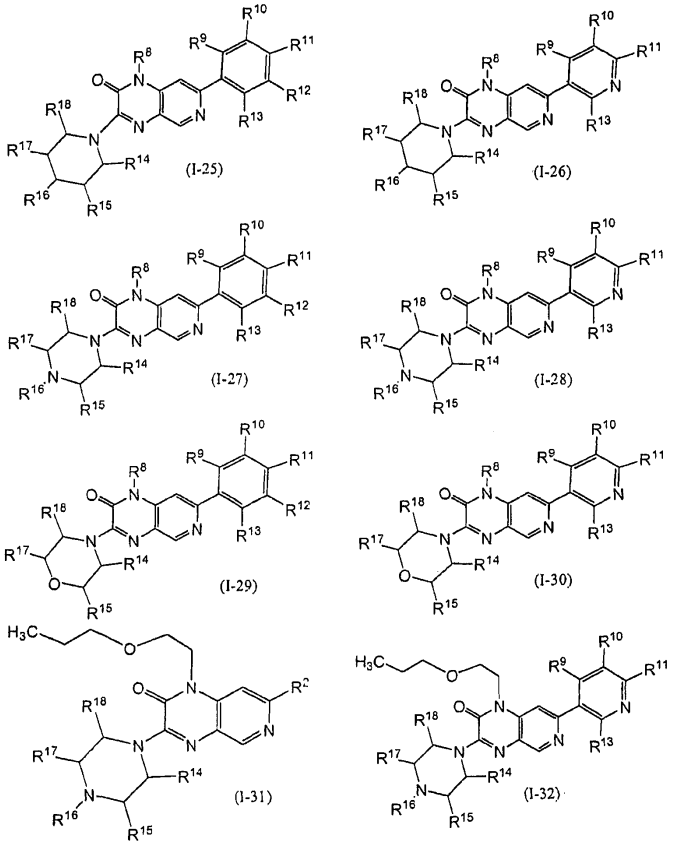


(I-23)



(I-24)

[0074]



[0075]

[0076] 상기 식 중,

[0077] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}은 수소, 할로겐, C_1 내지 C_4 알킬, $-OR^{201}$ 및 $-NR^{201}R^{202}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 (a) 알킬이 메틸인 경우, 메틸은 1, 2 또는 3개의 할로겐 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 알킬은 할로겐, 옥소, C_1 내지 C_2 알콕시 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^{201} 및 R^{202}는 수소 및 C_1 내지 C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0078] R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} 및 R^{19}는 수소, 할로겐, 알킬 및 $-OR^{601}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0079] 다른 실시양태에서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}은 수소, 할로겐, C_1 내지 C_4 알킬, $-OR^{201}$ 및 $-NR^{201}R^{202}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 (a) 알킬이 메틸인 경우, 메틸은 1, 2 또는 3개의 할로겐 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 알킬은 할로겐, 옥소, C_1 내지 C_2 알콕시 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^{201} 및 R^{202}는 수소 및 C_1 내지 C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0080] 다른 실시양태에서, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}은 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노 및 디에틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0081] 다른 실시양태에서, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} 및 R^{19}는 수소, 알킬 및 $-OR^{601}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선

택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

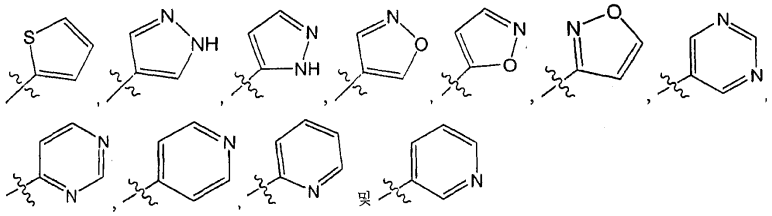
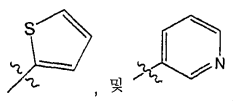
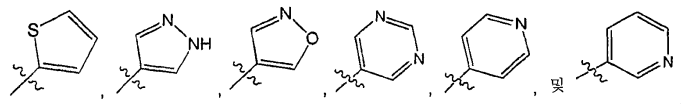
[0082] 다른 실시양태에서, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} 및 R^{19}는 수소, OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

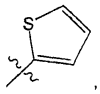
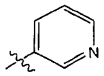
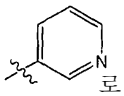
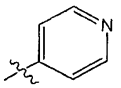
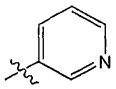
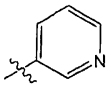
[0083] R^2 치환체의 실시양태

[0084] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 아릴 및 3 내지 10원 고리 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2는 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0085] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 페닐 및 3 내지 10원 고리 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 5 내지 7원 고리 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 5 내지 6원 고리 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 산소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 고리 헤테로아릴이다.

[0086] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라지닐, 피리디닐, 트리아지닐, 이미다질, 티오페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리딜, 피라질, 피리미디닐, 피리다지닐, 벤조푸란 및 벤조디옥솔릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 이속사졸릴, 피라졸릴, 벤조푸란 및 벤조디옥솔릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0087] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐,  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐,  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐,  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐,


, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 피리디닐이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 
로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 
및 
로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^2는 
이고, 화학식 I-1에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0088] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 할로겐, 옥소, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $-C(O)NR^{201}R^{202}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 알킬 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 C_1 내지 C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0089] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 할로겐, 시아노, 옥소, C_1 내지 C_4 알킬, $-OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-C(O)OR^{201}$ 및 $-C(O)NR^{201}R^{202}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 알킬이 메틸인 경우, 메틸은 1, 2 또는 3개의 할로겐 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 알킬은 할로겐, C_1 내지 C_4 알콕시 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^{201} 및 R^{202}는 수소 및 C_1 내지 C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0090] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 할로겐, C_1 내지 C_4 알킬, $-OR^{201}$ 및 $-NR^{201}R^{202}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 (a) 알킬이 메틸인 경우, 메틸은 1, 2 또는 3개의 할로겐 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 알킬은 할로겐, 옥소, C_1 내지 C_2 알콕시 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^{201} 및 R^{202}는 수소 및 C_1 내지 C_2 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0091] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노 및 디에틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0092] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 하나 이상의 플루오로 치환체로 치환된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 1개의 플루오로 치환체로 치환된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 2개의 플루오로 치환체로 치환된다.

[0093] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 메톡시로 치환된다.

[0094] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 메틸아미노 및 디메틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 파라 위치에서 치환된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 파라 위치에서 치환된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 메톡시로 파라 위치에서 치환된다.

[0095] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 화학식 I-1, 화학식 I-5, 화학식 I-6 및 화학식 I-11로 이루어진 표 A의 군으로부터 선택되고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, 옥소, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $-C(O)NR^{201}R^{202}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 C_1 내지 C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 화학식 I-1 및 화학식 I-6으로 이루어진 표 A의 군으로부터 선택되고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, 옥소, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $-C(O)NR^{201}R^{202}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 C_1 내지 C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 화학식 I-1 및 화학식 I-5로 이루어진 표 A의 군으로부터 선택되고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 옥시, 알콕시, 히드록시 및 카르복시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 화학식 I-1 및 화학식 I-6으로 이루어진 표 A의 군으로부터 선택되고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소, 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 화학식 I-1 및 화학식 I-6으로 이루어진 표 A의 군으로부터 선택되고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 수소, 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

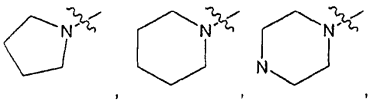
[0096] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 표 A의 화학식 I-3에 제공된 바와 같고, 여기서 R^{11}은 수소, 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2 치환체는 표 A의 화학식 I-4에 제공된 바와 같다.

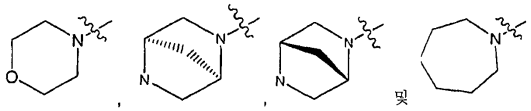
[0097] $-NR^{6A}R^{6B}$ 치환체의 실시양태

[0098] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 3 내지 14원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 6원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

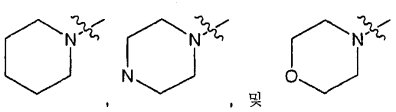
[0099] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0100] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께





로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.



[0101] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 이들 각각은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 화학식 I-22에 제공된 바와 같은 피페라지닐을 형성한다.

[0102] 한 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 시아노, 옥소, 알킬, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0103] R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0104] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 알킬 및 $-OR^{601}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0105] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 알킬 및 $-OR^{601}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0106] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소, 알킬 및 $-OR^{601}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0107] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소, 히드록시, 알킬, 히드록시알킬, 알킬카르복시알킬, 카르복시알킬 및 아미노카르보닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0108] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$,

$-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2(CH_3)CH(CH_3)OH$ 및 $-CH_2C(CH_3)_2OH$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0109] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 수소 및 $-CH_2CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B} 헤테로시클릴은 하나 이상의 $-CH_2CH_2OH$로 임의로 치환될 수 있다.

[0110] R^8 치환체의 실시양태

[0111] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^8은 C_1 내지 C_{10} 알킬이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 C_1 내지 C_8 알킬이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 C_1 내지 C_6 알킬이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 C_1 내지 C_4 알킬이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 에틸이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0112] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^8은 $-OR^{801}$로 치환되고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 할로겐 및 $-OR^{801}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 R^{801}은 수소 및 C_1 내지 C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) C_1 내지 C_6 알킬이 메틸인 경우, 메틸은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) C_1 내지 C_6 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0113] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^{801}은 할로겐, 히드록시, 카르복시, 알콕시, 할로알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_2 내지 C_4 알킬이다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 할로겐, 할로알콕시, 히드록시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 할로알콕시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 할로겐, 할로알콕시, 히드록시, 카르복시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 에틸이다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 할로알콕시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 에틸이다.

[0114] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0115] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 알콕시알킬이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0116] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 (C_1 내지 C_4)알콕시(C_1 내지 C_4)알킬이고, 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0117] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 표 A의 화학식 I-13에 제공된 바와 같은 메톡시에틸이다.

[0118] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 표 A의 화학식 I-14에 제공된 바와 같은 에톡시에틸이다.

[0119] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 표 A의 화학식 I-15에 제공된 바와 같은 프로폭시에틸이다.

[0120] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^8은 표 A의 화학식 I-16에 제공된 바와 같은 트리플루오로에틸에톡시이다.

[0121] 추가적인 실시양태

[0122] 하기의 내용은 화학식 I의 화합물의 추가적인 실시양태이다. 달리 구체화하지 않는다면, 치환체는 화학식 I에 제공된 바와 같다. 화학식 I의 추가의 실시양태는 R^2, R^{6A}, R^{6B} 및 R^8이 상기 제공된 다양한 실시양태로부터 선택된 경우를 제공하였다.

[0123] **R^8이 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, R^2가 페닐 또는 5 내지 6원 헤테로아릴인 경우의 실시양태**

[0124] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 페닐 및 5 내지 6원 고리 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 헤테로시클릴은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0125] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 페닐 및 5 내지 6원 고리 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 헤테로아릴은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다. 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 5 내지 6원 고리 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 헤테로시클릴은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 알콕시알킬이고, 여기서 R^8 알콕시알킬은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0126] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐, 티에닐, 피리디닐 및 이소퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐, 피리디닐 및 이소퀴놀리닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 (C_1 내지 C_4)알콕시(C_1 내지 C_4)알킬이고, 여기서 R^8 알콕시알킬은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0127] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로폭시에틸 및 트리플루오로에톡시에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0128] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 피리디닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로폭시에틸 및 트리플루오로에틸에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0129] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 피리디닐은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 히드록시, 히드록시메틸, 에탄온, 디메틸아미노 및 에틸술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, R^8은 메톡시에틸, 에톡시에틸, 프로폭시에틸 및 트리플루오로에틸에톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0130] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 피리디닐은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, R^8은 메톡시에틸, 에톡시에틸 및 프로폭시에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0131] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 메톡시로 임의로 치환될 수 있는 피리디닐이고, R^8은 프로폭시에틸이다.

[0132] 다른 실시양태에서, R^2 및 R^8은 표 A의 화학식 I-18에 제공된 바와 같다.

[0133] **R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, R^8이 $-OR^{801}$로 치환된 알킬인 경우의 실시양태**

[0134] 한 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0135] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0136] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0137] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 피페라디닐을 형성하고, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0138] 다른 실시양태에서, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 피페라지닐을 형성하고, R^8는 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0139] **R^2가 페닐 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 완전히 포화된 5 내지 7원 헤테로시클릴을 형성하고, R^8이 $-OR^{801}$로 치환된 알킬인 경우의 실시양태**

[0140] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 페닐 및 5 내지 6원 고리 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 헤테로아릴은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0141] 화학식 I의 다른 실시양태에서, R^2는 페닐, 티에닐, 피리디닐 및 이소퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐, 피리디닐 및 이소퀴놀리닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 화학식 I에 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고; R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{801}은 화학식 I에 제공된 바와 같다.

[0142] **R^2가 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, R^8이 $-OR^{801}$로 치환된 알킬인 경우의 실시양태**

[0143] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2는 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐,

티에닐 및 피리디닐은 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0144] R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히드록시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0145] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 시아노, 옥소, 알킬, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0146] R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0147] R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고;

[0148] R^{801}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) 상기 알킬이 메틸인 경우, 상기 메틸은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 카르복시, 옥소 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0149] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이다.

[0150] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고, R^2는 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 히드록시, 할로겐, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 $-OR^{203}$으로 임의로 치환될 수 있고, R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 다른 실시양태에서, R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0151] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 할로겐, 알킬, $-OR^{601}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 치환체는 $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 다른 실시양태에서, R^{8}은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^{8}은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라지닐을 형성하고, 여기서 피페라지닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0152] 다른 실시양태에서, R^{8}은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^{2}는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0153] 다른 실시양태에서, R^{2}는 메톡시로 치환된 피리디닐이고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라지닐을 형성하고, 이는 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{8}은 프로폭시에틸이다.

[0154] **R^{2}가 페닐, 티에닐 또는 피리디닐이고, R^{6A} 및 R^{6B}가 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리노를 형성하고, R^{8}이 $-OR^{801}$로 치환된 알킬인 경우의 실시양태**

[0155] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^{2}는 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^{2} 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0156] R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히드록시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0157] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 수소, 할로겐, 시아노, 옥소, 알킬, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 및

$-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ 및 $-C(O)NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0158] R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0159] R^8은 $-OR^{801}$로 치환된 알킬이고;

[0160] R^{801}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 (a) 상기 알킬이 메틸인 경우, 상기 메틸은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 알킬이 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 경우, 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 카르복시, 옥소 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0161] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐 및 피리디닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 페닐이고, 여기서 페닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐 및 피페라지닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 페닐이고, 이는 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐을 형성하고, 여기서 피페라디닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0162] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 피리디닐이고, 여기서 피리디닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐 및 피페라지닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐 및 피페라지닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0163] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로

임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 피리디닐이고, 여기서 피리디닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라지닐을 형성하고, 여기서 피페라지닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0164] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 피리디닐이고, 여기서 피리디닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐을 형성하고, 여기서 피페라디닐은 상기 제공된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 히드록시, 할로겐, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 $-OR^{203}$으로 임의로 치환될 수 있고; R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^2는 페닐, 티에닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^2 페닐, 티에닐 및 피리디닐은 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0165] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 수소, 할로겐, 알킬, $-OR^{601}$ 및 $-C(O)N\ R^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 치환체는 $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0166] 다른 실시양태에서, R^8은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0167] 다른 실시양태에서, R^2는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬 및 알케닐 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0168] R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히

드록시 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0169] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 수소, 할로겐, 시아노, 옥소, 알킬, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0170] R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0171] 다른 실시양태에서, R^{2}는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 히드록시, 할로겐, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 $-OR^{203}$으로 임의로 치환될 수 있고;

[0172] R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0173] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 할로겐, 알킬, $-OR^{601}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 치환체는 $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0174] R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0175] 다른 실시양태에서, R^{8}은 $-R^{801}$로 치환된 C_1 내지 C_4 알킬이고, 여기서 R^{801}은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_4 알킬이고; R^{2}는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

[0176] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0177] 다른 실시양태에서, R^{8}은 $-R^{801}$로 치환된 에틸이고, 여기서 R^{801}은 수소, 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 메틸, 에틸 및 프로필은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{2}는 페닐 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

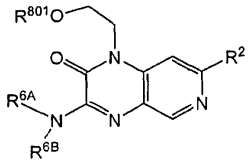
[0178] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$,

$-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0179] 다른 실시양태에서, R^2는 메톡시로 치환된 피리디닐이고, R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라지닐을 형성하고, 여기서 피페라지닐은 클로로, 히드록시, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, R^8은 프로폭시에틸이다.

[0180] **화학식 I-12의 실시양태**

[0181] 한 실시양태에서, 본 발명은 표 A의 화학식 I-12의 구조를 갖는 화합물을 포함한다:

[0182] 

[0183] 식 중,

[0184] R^2는 피리디닐이고, 이는 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{202})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$ 및 $-S(O)_2R$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 및 시클로알킬 치환체는 할로겐, 옥소, $-OR^{203}$ 및 $-C(O)OR^{203}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

[0185] R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬은 할로겐, 히드록시, 알콕시, 카르복시 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

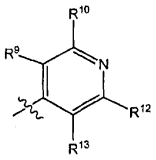
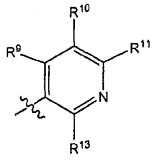
[0186] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고. 여기서 (a) 상기 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 알킬카르보닐, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬 치환체는 할로겐, 시아노, 옥소, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 및 $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 R^6 아릴 및 헤테로시클릴 치환체는 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 옥소, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ 및 $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

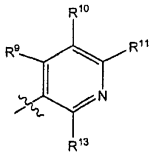
[0187] R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소, 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, (b) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알케닐 및 알키닐 치환체는 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고;

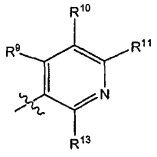
[0188] R^{801}은 수소, 및 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 메틸, 에틸 및 프로필은 1, 2 또는 3개의 플루오로 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

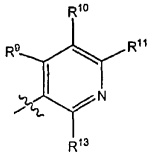
[0189] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^{2}는 히드록시, 할로겐, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 피리디닐이고; 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 $-OR^{203}$으로 임의로 치환될 수 있고, R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

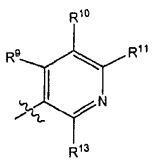
[0190] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^{2}는 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 피리디닐이다.

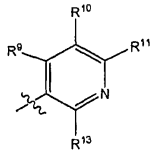
[0191] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^{2} 피리디닐은  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, 히드록시, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노술포닐 및 알킬술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

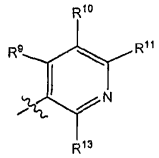
[0192] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^{2} 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, 히드록시, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노술포닐 및 알킬술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

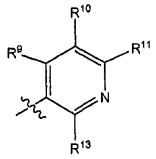
[0193] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^{2} 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

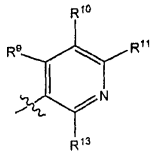
[0194] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^{2} 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 하나 이상의 R^{9}, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

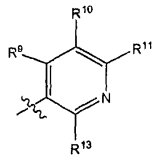
[0195] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^{2} 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^{9}, R^{10} 및 R^{13}은 각각 수소이고, R^{11}은 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0196] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10} 및 R^{13}은 각각 수소이고, R^{11}은 수소, 메틸, 메톡시 및 $-N(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

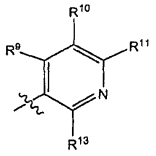
[0197] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10} 및 R^{13}은 각각 수소이고, R^{11}은 메톡시이다.

[0198] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10} 및 R^{13}은 각각 수소이고, R^{11}은 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 시아노, 옥소, 알킬, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0199] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 부분적으로 또는 완전히 포화된 5 내지 7원 고리 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 헤테로시클릴은 수소, 할로겐, 알킬, $-OR^{601}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0200] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$,

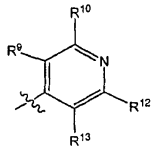
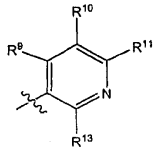
$-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

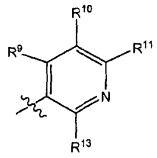
[0201] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 클로로, 플루오로, 히드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 수소, 할로겐, 시아노, 옥소, 알킬, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 할로겐, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 (a) 상기 R^{601} 및 R^{602} 알킬은 할로겐, 시아노, 히드록시, 카르복시, 옥소, 알키닐, 할로알키닐, 히드록시알키닐, 카르복시알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 히드록시알콕시 및 카르복시알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

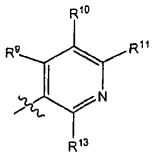
[0202] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은 히드록시, 할로겐, 알킬, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ 및 $-S(O)_2R^{201}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 상기 알킬은 하나 이상의 $-OR^{203}$으로 임의로 치환될 수 있고, R^{201}, R^{202} 및 R^{203}은 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

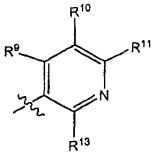
[0203] R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 할로겐, 알킬, $-OR^{601}$ 및 $-C(O)NR^{601}R^{602}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 (a) 상기 알킬 치환체는 $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ 및 $-NR^{603}R^{604}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{601}, R^{602}, R^{603} 및 R^{604}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

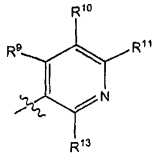
[0204] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피롤리디닐, 피페라디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 디아자피닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0205] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  및  으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, 히드록시, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노술포닐 및 알킬술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0206] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10} 및 R^{13}은 각각 수소이고; R^{11}은 수소, 히드록시, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 히드록시메틸, 히드록시에틸, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-S(O)_2CH_2(CH_3)$으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{801}은 프로필이다.

[0207] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13} 중 하나는 메톡시이고, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}의 나머지는 수소이고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 피페라디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; R^{801}은 프로필이다.

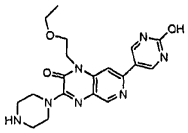
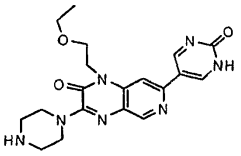
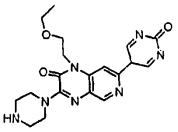
[0208] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13} 중 하나는 메톡시이고, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}의 나머지는 수소이고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라지닐을 형성하고, 여기서 피페라지닐은 클로로, 히드록시, 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ 및 $-C(O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0209] 화학식 I-12의 다른 실시양태에서, R^2 피리디닐은  구조를 갖고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13} 중 하나는 메톡시이고, R^9, R^{10}, R^{11} 및 R^{13}의 나머지는 수소이고; R^{6A} 및 R^{6B}는 이들이 부착된 질소와 함께 피페라지닐을 형성하고, 여기서 피페라지닐은 메틸, 에틸, 프로필, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 및 $-CH_2C(O)OH$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0210] C. 이성질체

[0211] 화학식 I 내지 I-32의 화합물에서 비대칭 중심이 존재하는 경우, 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 라세미체 혼합물을 비롯한 거울상이성질체 형태 및 혼합물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 부분입체이성질체 형태 (개별 부분입체이성질체들 및 그들의 혼합물)를 포함한다. 화학식 I 내지 I-32의 화합물이 알케닐 기 또는 잔기를 함유하는 경우, 기하 이성질체가 발생한다.

[0212] D. 호변이성질체 형태

[0213] 본 발명은 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 호변이성질체 형태를 포함한다. 예를 들어, 화합물  의 호변이성질체 형태는  또는  로 나타내질 수 있다.

[0214] 고체 및 액체 형태의 호변이성질체의 다양한 비율은 화합물을 단리시키기 위해 사용되는 특정 결정화 기술 뿐만 아니라 분자 상의 다양한 치환체에 따라 달라진다.

[0215] E. 염

[0216] 본 발명의 화합물은 무기 또는 유기 산으로부터 유래된 염의 형태로 사용될 수 있다. 특정 화합물에 따라, 화합물의 염은 하나 이상의 염의 물리적 특성, 예컨대 온도 및 습도에 따라 다른 증진된 제약학적 안정성, 또는 물 또는 오일 중의 바람직한 용해도에 기인하여 이로울 수 있다. 일부 경우에서, 화합물의 염은 또한 화합물의 단리, 정제 및/또는 분해를 돕기 위해 사용될 수 있다.

[0217] 염이 환자에게 투여되는 경우 (예를 들어, 시험관내 상황에서 사용되는 것과는 대조적으로), 염은 제약상 허용되는 것이 바람직하다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 화학식 I 내지 I-32의 화합물을 산 (그 음이온이 인간 소비에 적합하다고 일반적으로 여겨짐) 또는 염기 (그 양이온이 인간 소비에 적합하다고 일반적으로 여겨짐)와 합하여 제조된 염을 나타낸다. 제약상 허용되는 염은 모 화합물에 비해 그들의 수용해도가 훨씬 높기 때문에 본 발명의 방법의 생성물로서 특히 유용하다. 의약에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 염은 무독성인 "제약상 허용되는 염"이다. 용어 "제약상 허용되는 염"에 포함되는 염은 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시켜 일반적으로 제조된 본 발명의 화합물의 무독성 염을 나타낸다.

[0218] 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 산 부가염에는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 플루오르화수소산, 붕산, 플루오로붕산, 인산, 메타인산, 질산, 탄산, 술폰산 및 황산, 및 유기산, 예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이소티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 숙신산, 톨루엔술폰산, 타르타르산 및 트리플루오로아세트산으로부터 유래된 것들이 있다. 적합한 유기산에는 일반적으로, 예를 들어 지방족, 지환족, 방향족, 아르지방족, 헤테로시클릴, 카르복실 및 술폰 군의 유기산이 있다.

[0219] 적합한 유기산의 특정 예로는 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 디글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 타르타르산, 시트레이트, 아스코르베이트, 글루쿠로네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트,

안트라닐산, 메실레이트, 스테아레이트, 살리실레이트, p-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 엠보네이트 (파모에이트), 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, 판토테네이트, 톨루엔술포네이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 수파닐레이트, 시클로헥실아미노술포네이트, 알겐산, β-히드록시부티르산, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 아디페이트, 알기네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술페이트, 글리코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 티오시아네이트 및 운데카노에이트가 있다.

[0220] 다른 실시양태에서, 형성된 적합한 부가염의 예로는 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 보레이트, 캄시에이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤즈에이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/2수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이 있다.

[0221] 다른 실시양태에서, 대표적인 염에는 벤젠술포네이트, 히드로브로마이드 및 히드로클로라이드가 있다.

[0222] 또한, 본 발명의 화합물이 산성 잔기를 가지는 경우, 그의 적합한 제약상 허용되는 염에는 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드와 형성된 염, 예를 들어 4급 암모늄 염이 포함될 수 있다.

[0223] 다른 실시양태에서, 염기 염은 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 리신, 메글루민, 올아민, 트로메트아민 및 아연 염을 비롯한 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다.

[0224] 유기 염은 2급, 3급 또는 4급 아민 염, 예컨대 트로메트아민, 디에틸아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 형성될 수 있다. 염기성 질소-함유 기들은 제제, 예컨대 저급 알킬 (C_1 내지 C_6) 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 술페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아릴알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 4급화될 수 있다.

[0225] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 염에는 염산 (HCl) 염, 트리플루오로아세테이트 (CF_3COOH 또는 "TFA") 염, 메실레이트 염 및 토실레이트 염이 있다.

[0226] 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 제약상 허용되는 염은

[0227] (i) 화학식 I 내지 I-32 중 어느 하나의 화합물을 원하는 산 또는 염기와 반응시키는 방법;

[0228] (ii) 화학식 I 내지 I-32 중 어느 하나의 화합물의 적합한 전구체로부터 산- 또는 염기-불안정성 보호기를 제거하거나, 또는 원하는 산 또는 염기를 사용하여 적합한 시클릭 전구체, 예를 들어 락톤 또는 락탐을 개환시키는 방법; 그리고

[0229] (iii) 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 한 염을 적절한 산 또는 염기와 반응시키거나 또는 적합한 이온 교환 수지를 통해 또다른 염으로 전환시키는 방법

[0230] 중 하나 이상의 방법으로 제조될 수 있다.

[0231] 모든 세가지 반응들은 통상적으로 용액 중에서 수행된다. 생성된 염은 침전되어 여과에 의해 수집될 수 있거나, 또는 용매를 증발시켜 회수될 수 있다. 생성된 염의 이온화도는 완전히 이온화된 것에서부터 거의 이온화되지 않은 것까지 변할 수 있다.

[0232] F. 치료 방법

[0233] 본 발명은 추가로 질병을 갖거나 또는 질병을 갖기 쉬운 대상체에게 치료 유효량의 하나 이상의 상기 제공된 화학식 I 내지 I-32의 화합물을 투여함으로써 상기 대상체의 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료는 예방적 치료이다. 다른 실시양태에서, 치료는 완화적 치료이다. 다른 실시양태에서, 치료는 회복적 치료이다.

[0234] 다른 실시양태에서, 질병은 PDE5-매개된 질병이다. 다른 실시양태에서, 질병은 cGMP-매개된 질병이다. 따라서, 예를 들어 불충분한 cGMP가 주 요소이고, 그의 생성 또는 작용이 PDE5 효소에 반응하여 조절되는 질병은 cGMP에 의해 매개되는 장애라고 여겨질 것이다.

[0235] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 질병으로는 심혈관 질병, 대사성 질병, 중추 신경계 질병, 폐 질병, 성기능 장애, 통증 및 신장 기능 장애가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0236] 다른 실시양태에서, 질병은 고혈압 (본태성 고혈압, 폐 고혈압, 폐 동맥 고혈압, 이차성 고혈압, 고립성 수축기 고혈압, 당뇨병 관련 고혈압, 아테롬성동맥경화증 관련 고혈압 및 신혈관성 고혈압 포함); 고혈압과 관련된 합병증 (혈관 기관 손상, 울혈성 심부전, 협심증, 뇌졸중, 녹내장 및 신장 기능 장애 포함); 심장판막 기능부족; 안정, 불안정 및 변형 (프린쯔메탈(Prinzmetal)) 협심증; 말초 혈관 질환; 심근 경색; 뇌졸중 (뇌졸중 회복 포함); 혈전색전성 질환; 재협착; 동맥경화증; 아테롬성동맥경화증; 바이패스 후 혈관협착; 혈관성형술 (경피 경혈관 혈관성형술 및 경피 경혈관 관상동맥 혈관성형술 포함); 고지질혈증; 저산소성 혈관수축; 맥관염 (가와사키 증후군 포함); 심부전 (울혈성 심부전, 대상부전 심부전, 수축기 심부전, 이완기 심부전, 좌심실 심부전, 우심실 심부전 및 좌심실 비대 포함); 레이노 현상(Raynaud's phenomenon); 전자간증; 임신-유도성 고혈압; 심근병증 및 동맥 폐쇄성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 심혈관 질병이다.

[0237] 다른 실시양태에서, 질병은 고혈압이다.

[0238] 다른 실시양태에서, 질병은 폐 고혈압이다.

[0239] 다른 실시양태에서, 질병은 폐 동맥 고혈압이다.

[0240] 다른 실시양태에서, 질병은 심부전이다.

[0241] 다른 실시양태에서, 질병은 이완기 심부전이다.

[0242] 다른 실시양태에서, 질병은 수축기 심부전이다.

[0243] 다른 실시양태에서, 질병은 협심증이다.

[0244] 다른 실시양태에서, 질병은 혈전증이다.

[0245] 다른 실시양태에서, 질병은 뇌졸중이다.

[0246] 다른 실시양태에서, 질병은 내피 기능장애와 관련된 질병 (죽상경화성 병변, 심근 허혈, 말초 허혈, 심장판막 기능부족, 폐 동맥 고혈압, 협심증, 혈전, 혈관 바이패스 후의 혈관 합병증, 혈관 확장, 혈관 재침투화 및 심장 이식으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 포함)이다.

[0247] 다른 실시양태에서, 질병은 증후군 X (대사 증후군으로도 공지됨); 당뇨병 (유형 I 및 유형 II 당뇨병 포함); 인슐린 내성; 인슐린 내성 증후군 (인슐린 수용체 장애, 랩손-멘덴홀(Rabson-Mendenhall) 증후군, 레프레카니즘(leprechaunism), 코벌링-더니간(Kobberling-Dunnigan) 증후군, 세이프(Seip) 증후군, 로렌스(Lawrence) 증후군, 쿠싱(Cushing) 증후군, 말단거대증, 크롬친화세포종, 글루카곤종, 원발성 알도스테론증, 소마토스타틴종, 지방위축성 당뇨병, β-세포 독소 유도성 당뇨병, 그레이브 질환, 하시모토 갑상선염 및 특발성 에디슨 질환 포함); 내당능 장애; 당뇨 합병증 (당뇨성 괴저, 당뇨성 관절병증, 당뇨성 신병증, 당뇨성 사구체경화증, 당뇨성 피부병, 당뇨성 신경병증, 말초 당뇨성 신경병증, 당뇨성 백내장 및 당뇨성 망막병증 포함); 고혈당증 및 비만증으로 이루어진 군으로부터 선택된 대사성 질병이다.

[0248] 다른 실시양태에서, 질병은 인슐린 내성이다.

[0249] 다른 실시양태에서, 질병은 신장병증이다.

[0250] 다른 실시양태에서, 질병은 치매 (혈관 치매 및 AIDS-유도성 치매 포함); 척수 외상, 두부 외상; 외상성 뇌 손상; 저혈당성 뉴런 손상; 두개뇌 외상; 뇌 경색; 뇌혈관 사고; 집중 장애; 만성 퇴행성 장애 (알츠하이머 질환 포함); 파킨슨 질환 (특발성 및 약물-유도성 파킨슨 질환 포함); 근위축성 측삭 경화증; 근외측 경화증; 헌팅톤 질환 (헌팅톤 무도병 포함); 근육 연축, 및 근육 경직과 관련된 장애 (떨림, 간질, 경련 포함); 하지 불안 증후군; 다발성 경화증; 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeld-Jacob) 질환; 수면 장애 (기면증 포함); 인지 장애 (정신분열증에 관련된 인지 장애 포함); 정신병, 정신분열증; 물질 금단 (예컨대 아편제, 니코틴, 담배 제품, 알콜, 벤조디아제핀, 코카인, 진정제, 수면제 물질로부터의 금단 포함); 불안 (범불안 장애, 사회불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 및 강박 장애 포함); 주의력 결핍/과다활동 장애, 행동 장애; 기분 장애 (우울증, 조증,

양극성 장애 포함); 삼차 신경통, 난청, 이명, 구토, 뇌 부종, 지연성 운동장애; 및 편두통 (편두통성 두통 포함)으로 이루어진 군으로부터 선택된 중추 신경계 질병이다.

[0251] 다른 실시양태에서, 질병은 알츠하이머 질환이다.

[0252] 다른 실시양태에서, 질병은 파킨슨 질환이다.

[0253] 다른 실시양태에서, 질병은 근외측 경화증이다.

[0254] 다른 실시양태에서, 질병은 뇌 경색이다.

[0255] 다른 실시양태에서, 질병은 집중 장애이다.

[0256] 다른 실시양태에서, 질병은 뇌졸중이다.

[0257] 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가로 뇌 손상 후 기능 회복을 촉진시키는 방법을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가로 두개뇌 외상 후 기능 회복을 촉진시키는 방법을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가로 뇌졸중 후 기능 회복을 촉진시키는 방법을 포함한다 (문헌 [Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F., and Menniti, F.S. The PDE5 inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion in rats: mechanism of action 582.15 Society for Neuroscience, 36th Annual Meeting 2006]).

[0258] 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가로 신경복원 (뇌졸중 후 신경복원 포함), 예컨대 관상동맥 바이패스 이식 (CABG)-관련 뇌졸중 후 신경복원; 외상성 뇌 손상 후 신경복원; 대뇌 허혈 (CABG와 관련된 대뇌 허혈 포함) 후 신경복원; 다중-경색 치매와 관련된 신경복원; 및 CABG 후 치매와 관련된 신경복원을 촉진시키는 방법을 포함한다.

[0259] 다른 실시양태에서, 질병은 집중 장애이다.

[0260] 다른 실시양태에서, 질병은 천식; 급성 호흡 곤란; 낭성 섬유증; 만성 폐쇄성 폐 질환; 기관지염 및 만성 가역성(reversible) 폐 폐쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 폐 질병이다.

[0261] 다른 실시양태에서, 질병은 통증이다. 다른 실시양태에서, 질병은 급성 통증이다. 급성 통증의 예로는 손상 또는 수술과 관련된 급성 통증이 있다. 다른 실시양태에서, 질병은 만성 통증이다. 만성 통증의 예로는 신경병증 통증 (포진 후 신경통, 및 말초성, 암성 또는 당뇨병성 신경병증과 관련된 통증 포함), 손목굴 증후군, 등 통증 (추간판탈출증 또는 파열된 추간판, 또는 요추 면관절, 천장 관절, 부척추근 또는 후종인대의 이상과 관련된 통증 포함), 두통, 암 통증 (종양 관련 통증, 예컨대 골 통증, 두통, 안면 통증 또는 내장 통증 포함) 또는 암 치료법과 관련된 통증 (화학요법 후 증후군, 만성 수술 후 통증 증후군, 방사선치료 후 증후군, 면역요법과 관련된 통증 또는 호르몬 요법과 관련된 통증 포함), 관절염 통증 (골관절염 및 류마티스성 관절염 통증 포함), 만성 수술 후 통증, 포진 후 신경통, 삼차 신경통, HIV 신경병증, 환상 사지 통증, 중추성 뇌졸중 후 통증, 및 만성 알콜중독, 갑상선기능저하증, 요독증, 다발성 경화증, 척수 손상, 파킨슨 질환, 간질 및 비타민 결핍과 관련된 통증이 있다. 다른 실시양태에서, 질병은 침해수용성 통증 (중추 신경계 외상, 좌상/염좌, 화상, 심근 경색 및 급성 췌장염으로부터의 통증, 수술 후 통증 (임의 유형의 수술 절차 이후의 통증), 외상 후 통증, 신산통, 암 통증 및 등 통증 포함)이다. 다른 실시양태에서, 질병은 염증과 관련된 통증 (관절염 통증 (예컨대 골관절염 및 류마티스성 질환 통증), 강직 척추염, 내장 통증 (염증성 대장 질환, 기능성 대장 장애, 위식도 역류, 소화불량, 과민성 대장 증후군, 기능성 복부 통증 증후군, 크론 질환, 회장염, 궤양성 대장염, 월경곤란증, 방광염, 췌장염 및 골반 통증 포함)이다. 다른 실시양태에서, 질병은 근골격 장애로부터 유발되는 통증 (근육통, 섬유근육통, 척추염, 혈청반응-음성 (비-류마티스성) 관절병, 비관절성 류마티스, 근이영양증, 글리코겐분해, 다발근육염 및 화농성근육염 포함)이다. 다른 실시양태에서, 질병은 심장 및 혈관 통증 (협심증, 심근 경색, 승모판 협착증, 심막염, 레이노 현상, 공피증 및 골격근 허혈에 의해 야기된 통증 포함)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 질병은 두부 통증 (편두통, 예컨대 전조가 있는 편두통 및 전조가 없는 편두통 포함), 군발성 두통, 긴장성 두통, 혼합형 두통 및 혈관 장애와 관련된 두통; 구강안면 통증 (치통, 이통, 구강작열감 증후군 및 측두하악골 근막통 포함)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0262] 다른 실시양태에서, 질병은 성기능 장애 (발기부전 (기질성 또는 정신성); 남성 발기 기능장애; 음핵 기능장애; 척수 손상 후 성기능 장애; 여성 성적 흥분 장애; 여성 성적 오르가즘 기능장애; 여성 성적 통증 장애 및 여성 성욕 감소 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 성기능 장애 포함)이다.

[0263] 다른 실시양태에서, 질병은 남성 발기 기능장애이다.

[0264] 다른 실시양태에서, 질병은 신장 기능장애 (급성 신장 부전, 만성 신장 부전; 신장병증 (예컨대 당뇨병 신장병증); 세뇨관간질성 장애; 사구체병증 및 신장염으로 이루어진 군으로부터 선택된 신장 기능장애 포함)이다. 다른 실시양태에서, 질병은 암성 악액질; 종양 전이 및 신생물로 이루어진 군으로부터 선택된 암 질병이다.

[0265] 다른 실시양태에서, 질병은 골다공증이다.

[0266] 다른 실시양태에서, 질병은 호두까기 식도(nutcracker oesophagus); 항문 열창; 위장 운동 장애; 과민성 대장 증후군, 크론 질환 및 치질로 이루어진 군으로부터 선택된 위장관 질병이다. 다른 실시양태에서, 질병은 과민성 방광; 방광 배출구 패쇄; 실금 및 양성 전립선 비대로 이루어진 군으로부터 선택된 비뇨기과 질병이다.

[0267] 다른 실시양태에서, 질병은 건선; 두드러기 및 피부 괴사로부터 선택된 피부 질병이다.

[0268] 다른 실시양태에서, 질병은 망막 질환; 황반 변성 및 녹내장으로부터 선택된 안과 질병이다.

[0269] 다른 실시양태에서, 질병은 니트레이트 불내증이다.

[0270] 다른 실시양태에서, 질병은 대머리이다.

[0271] 다른 실시양태에서, 질병은 월경통 (원발성 및 속발성); 불임증 및 조산(premature labor)으로 이루어진 군으로부터 선택된 부인과 질병이다. 다른 실시양태에서, 질병은 속발성 월경통이다.

[0272] 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가로 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I 내지 I-32의 화합물을 투여함으로써 대상체의 체중 감소 또는 체중 감소의 유지를 유도하는 방법을 포함한다.

[0273] G. 대상체

[0274] 본 발명의 화합물 및 방법은, 예를 들어 포유동물 대상체, 예컨대 인간, 여타 영장류 (예를 들어, 원숭이, 침팬지), 동반 동물 (예를 들어, 개, 고양이, 말), 가축(farm animal) (예를 들어, 염소, 양, 돼지, 소), 실험용 동물 (예를 들어, 마우스, 래트) 및 야생 및 동물원 동물 (예를 들어, 늑대, 곰, 사슴)과 함께 사용하기에 적합하다. 한 실시양태에서, 대상체는 포유동물 대상체이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0275] H. 가정된 메카니즘

[0276] 특정 이론에 수용되지 않고, 화학식 I 내지 I-32의 화합물이 PDE5 효소의 억제제라고 가정한다. 추가로, 화학식 I 내지 I-32의 화합물이 세포내 cGMP 수준의 증가를 유도하는 PDE5 효소의 작용을 억제한다고 가정한다. 이러한 세포내 cGMP 수준의 증가는 세포내 칼슘 신호전달을 감소시키고, 나아가 혈관 평활근 이완 및 혈압의 감소를 유도한다.

[0277] I. 투여 및 공급

[0278] 통상적으로, 본 명세서에 기재된 화합물은 PDE-5를 억제하는데 유효한 양으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해 상기 경로에 적합한 제약 조성물의 형태로, 그리고 의도한 치료에 유효한 용량으로 투여된다. 의학적 질병을 예방하거나 그 진행을 억제하거나, 또는 상기 질병을 치료하는데 요구되는 화합물의 치료 유효 용량은 의학 분야에 잘 알려져 있는 전임상 및 임상적 접근법을 사용하여 당업자에 의해 쉽게 정해진다.

[0279] 상기 화합물 및/또는 화합물을 함유하는 조성물에 대한 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 질병; 질병의 중증도; 투여 경로; 및 이용되는 특정 화합물의 활성을 비롯한 다양한 인자에 기반한다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 변화될 수 있다. 1일 당 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg 등급의 투여량 수준은 상기 나타낸 질병의 치료에 유용하다. 한 실시양태에서, 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 총 1일 용량 (단일 또는 분할 용량으로 투여됨)은 통상적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg이다. 다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 IX의 화합물의 총 1일 용량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 다른 실시양태에서, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg (즉, 체중 kg 당 화학식 I 내지 I-32의 화합물 mg)이다. 한 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 10 mg/kg/일이다. 다른 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 1.0 mg/kg/일이다. 단위 투여 조성물은 상기한 양 또는 그의 약수(submultiple)를 함유하여 1일 용량을 이룰 수 있다. 많은 경우에서, 화합물의 투여는 1일 당 여러 횟수로 반복될 것이다 (통상적으로 4회 이하). 1일 당 다중 용량은, 원하는 경우, 통상적으로 총 1일 용량을 증가시키도록 사용될 수 있다.

[0280] 경구 투여에 대해, 조성물은 치료되는 환자에 대한 투여량의 대증적 조정(symptomatic adjustment)을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 의약은 통상적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하거나, 또는 다른 실시양태에서, 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥 투여 용량은 일정 속도 주입 동안에 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 수 있다.

[0281] J. 의약의 제조에 있어서의 사용

[0282] 한 실시양태에서, 본 발명은 의약 (예컨대, 단위 투여 정제 또는 단위 투여 캡슐)으로서 사용하기 위한 화학식 I 내지 I-32의 화합물을 포함한다. 의약은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 및/또는 여타 활성 성분과 합해질 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0283] 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 방법을 논의한 상기 섹션에 기재된 하나 이상의 질병의 치료용 의약 (예컨대, 단위 투여 정제 또는 단위 투여 캡슐)으로서 사용하기 위한 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 용도를 포함한다.

[0284] 다른 실시양태에서, 본 발명은 고혈압 치료용 의약의 제조에 있어서의 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 용도를 포함한다.

[0285] K. 제약 조성물

[0286] 상기 언급된 질병의 치료를 위해, 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 화합물 그 자체로서 투여될 수 있다. 별법으로, 화학식 I 내지 I-32의 화합물의 제약상 허용되는 염도 또한 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 화합물 그 자체와 그 화합물의 하나 이상의 제약상 허용되는 염의 혼합물로 투여될 수 있다.

[0287] 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약 조성물을 포함한다. 상기 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 존재하는 화학식 I 내지 I-32의 화합물을 포함한다. 담체는 고체, 액체 또는 둘 모두일 수 있고, 화합물과 단위-용량 조성물, 예를 들어 정제 (화학식 I 내지 I-32의 화합물의 0.05 중량% 내지 95 중량%를 함유할 수 있음)로 제제화될 수 있다. 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 적합한 중합체와 표적화가능한 약물 담체로 커플링될 수 있다. 여타 약리학적으로 활성인 물질들 또한 존재할 수 있다.

[0288] 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 상기 경로에 적합한 제약 조성물의 형태로 의도한 치료에 대해 유효한 용량으로 투여될 수 있다. 화학식 I 내지 I-32의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구, 직장내, 비경구 또는 국소로 투여될 수 있다.

[0289] 고체 투여형의 경구 투여는, 예를 들어 개별적인 단위, 예컨대 경질 또는 연질 캡슐, 환제, 카세제(cachet), 로젠지제(lozenge) 또는 정제로 존재할 수 있고, 이들 각각은 본 발명의 하나 이상의 화합물의 미리 정해진 양을 함유한다. 다른 실시양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 경구 투여형은 설하용, 예를 들어 로렌지제일 수 있다. 상기 고체 투여형에서, 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 보통 하나 이상의 보조제와 합해질 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에서, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있거나, 또는 장용성 코팅과 함께 제조될 수 있다.

[0290] 다른 실시양태에서, 경구 투여는 액체 투여형일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여형에는, 예를 들어 당업계에 통상적으로 사용되는 비활성 희석제 (예를 들어, 물)를 함유하는 제약상 허용되는 에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제(elixir)가 있다. 상기 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제, 현탁화제, 착향제 (예를 들어, 감미제) 및/또는 부향제(perfuming agent)를 포함할 수 있다.

[0291] 다른 실시양태에서, 본 발명은 비경구 투여형을 포함한다. "비경구 투여"에는, 예를 들어 피하 주사, 정맥내 주사, 복강내 주사, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입이 있다. 주사용 제제 (예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액)는 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다.

[0292] 다른 실시양태에서, 본 발명은 국소 투여형을 포함한다. "국소 투여"에는, 예를 들어 경피 투여 (예컨대, 경피 패치 또는 이온영동(iontophoresis) 장치를 통해), 안내 투여, 또는 비내 또는 흡입 투여가 있다. 국소 투여를 위한 조성물에는 또한, 예를 들어 국소 겔, 스프레이, 연고 및 크림이 있다. 국소 제제에는 피부 또는 여타 영향받는 구역을 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치에 의해 투여되는 경우, 투여는 저장소 및 다공성 막 유형의 패치 또는 고체 매트릭스 버라이어티

(variety)의 패치를 사용하여 달성될 것이다. 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제제로는, 예를 들어 점안액이 있고, 여기서 본 발명의 화합물은 적합한 담체 중에 용해되거나 현탁된다. 비내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해, 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터, 또는 가압식 용기 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 전달장치로서 적합한 분사제의 사용과 함께 용액 또는 현탁액의 형태로 편리하게 전달된다.

[0293] 다른 실시양태에서, 본 발명은 직장내 투여형을 포함한다. 상기 직장내 투여형은, 예를 들어 좌약의 형태일 수 있다.

[0294] 제약 분야에 공지된 여타 담체 물질 및 투여 방식도 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 임의의 잘 알려진 약학 기술, 예컨대 유효한 제제 및 투여 절차에 의해 제조될 수 있다. 유효한 제제 및 투여 절차에 관한 상기 고찰은 당업계에 잘 알려져 있고, 표준 교과서에 기재되어 있다. 약물의 제제는, 예를 들어 문헌 [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975]; 문헌 [Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌 [Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999]에 논의되어 있다.

[0295] L. 조합물 및 조합 요법

[0296] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 상기 논의된 다양한 질병 또는 질환 상태의 치료에서 단독으로 또는 여타 치료제와 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물(들) 및 여타 치료제(들)은 동시에 (동일 투여형으로 또는 개별 투여형으로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 이에 따라, 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 질병을 갖거나 또는 상기 질병을 가지기 쉬운 대상체에게 치료 유효량의 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 투여함으로써 상기 대상체의 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물, 하나 이상의 추가 치료제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0297] 예를 들어, 한 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 아스피린과 함께 투여될 수 있다.

[0298] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 이뇨제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 이뇨제의 예로는 히드로클로로티아지드 (예컨대 미크로지드(MICROZIDE™) 또는 오레틱(ORETIC™)), 히드로플루메티아지드 (예컨대 살루론(SALURON™)), 베메타니드 (예컨대 부멕스(BUMEX™)), 토르세미드 (예컨대 데마덱스(DEMADEX™)), 메톨라존 (예컨대 자록솔린(ZAROXOLYN™)), 클로로티아지드 (예컨대 디우릴(DIURIL™), 에시드릭스(ESIDRIX™) 또는 히드로디우릴(HYDRODIURIL™)), 트리암테렌 (예컨대 디레니움(DYRENIUM™)), 에타크린산 (예컨대 에데크린(EDECRIN™)), 클로르탈리돈 (예컨대 히그로톤(HYGROTON™)), 푸로세미드 (예컨대 라식스(LASIX™)), 인다파미드 (예컨대 로졸(LOZOL™)) 또는 아밀로리드 (예컨대 미다모르(MIDAMOR™) 또는 모두레틱(MODURETIC™))이 있다.

[0299] 한 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 안지오텐신 전환 효소 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 안지오텐신 전환 효소 억제제의 예로는 퀴나프릴 (예컨대 악쿠프릴(ACCUPRIL™)), 페린도프릴 (예컨대 아세온(ACEON™)), 캅토프릴 (예컨대 카포텐(CAPOTEN™)), 에날라프릴 (예컨대 바소텍(VASOTEC™)), 에날라프릴라트(ENALAPRILAT™), 라미프릴 (예컨대 알타세(ALTACE™)), 실라자프릴, 델라프릴, 포세노프릴 (예컨대 모노프릴(MONOPRIL™)), 조페노프릴, 인돌라프릴, 베나제프릴 (예컨대 로텐신(LOTENSIN™)), 리시노프릴 (예컨대 프린빌(PRINIVIL™) 및 제스트릴(ZESTRIL™)), 스피라프릴, 트란돌라프릴 (예컨대 마빅(MAVIK™)), 페린뎁, 펜토프릴, 모엑시프릴 (예컨대 유니바스크(UNIVASC™)), 파시도트릴, S-알리머캅토캅토프릴 및 피보프릴이 있다.

[0300] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 안지오텐신 II 수용체 차단제의 예로는 칸데사르탄 (예컨대 아타칸드(ATACAND™)), 에프로사르탄 (예컨대 테베텐(TEVETEN™), 이르베사르탄 (예컨대 아베프로(AVEPRO™)), 로사르탄 (예컨대 코자르(COZAAR™)), 올메사르탄, 올메사르탄 메독소밀 (예컨대 베니카르(BENICAR™)), 타소사르탄, 텔미사르탄 (예컨대 미카르디스(MICARDIS™)), 발사르탄 (예컨대 디오반(DIOVAN™)), 졸라사르탄, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657 및 TA-606이 있다.

[0301] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 칼슘 채널 차단제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 칼슘 채널 차단제의 예로는 니페디핀 (예컨대 아달라트(ADALAT™), 아달라트 CC™ 및 프로카

르디아(PROCARDIA™)), 베라파밀 (예컨대 칼란(CALAN™), 코베라-HS(COVERA-HS™), 이소프틴 SR(ISOPTIN SR™) 및 베렐란(VERELAN™)), 딜티아젬 (예컨대 카르디젬(CARDIZEM™), 카르디젬 CD™, 카르디젬 LA™, 카르디젬 SR™, 딜라코르(DILACOR™), 티아마트(TIAMATE™) 및 티아작(TIAZAC™)), 이스라디핀 (예컨대 디나시르크(DYNACIRC™) 및 디나시르크 CR™), 암로디핀 (예컨대 노르바스크(NORVASC™)), 펠로디핀 (예컨대 플렌딜(PLENDIL™)), 니솔디핀 (예컨대 술라르(SULAR™)), 베프리딜 (예컨대 바스코르(VASCOR™)), 바타니디핀, 클레비디핀, 레르카니디핀, 딜리티아젬 및 NNC-55-0396이 있다.

[0302] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 베타 차단제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 베타 차단제의 예로는 티몰롤 (예컨대 블로카르덴(BLOCARDEN™)), 카르테올롤 (예컨대 카르트롤(CARTROL™)), 카르베딜롤 (예컨대 코레그(COREG™)), 나돌롤 (예컨대 코르가르드(CORGARD™)), 프로프라놀롤 (예컨대 인노프란 XL(INNOPRAN XL™)), 베탁솔롤 (예컨대 케를론(KERLONE™)), 펜부톨롤 (예컨대 레바톨(LEVATOL™)), 메토프롤롤 (예컨대 로프레소르(LOPRESSOR™) 및 토프롤-XL(TOPROL-XL™)), 아테놀롤 (예컨대 테노르민(TENORMIN™)), 핀돌롤 (예컨대 비스켄(VISKEN™)) 및 비소프롤롤이 있다.

[0303] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 알파 차단제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 알파 차단제의 예로는 프라조신, 독사조신 (예컨대 카르두라(CARDURA™)), 페녹시벤즈아민 (예컨대 디벤질린(DIBENZYLINE™)), 테라조신 (예컨대 히트린(HYTRIN™)), CDRI-93/478 및 CR-2991이 있다.

[0304] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 알파-베타 차단제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 알파-베타 차단제의 예로는 라베탈롤 (예컨대 노르모딘(NORMODYNE™) 또는 트란다트(TRANDATE™))가 있다.

[0305] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 알도스테론 수용체 길항제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 알도스테론 수용체 길항제의 예로는 에플레레논 (예컨대 인스프라(INSPRA™)) 또는 스피로놀락톤 (예컨대 알닥톤(ALDACTONE™))이 있다.

[0306] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 레닌 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 레닌 억제제의 예로는 알리스키렌 (SPP 100), SPP-500/600 및 YS-004-39가 있다.

[0307] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 중추성 항아드레날린제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 중추성 항아드레날린제의 예로는 메틸도파 (예컨대 알도메트(ALDOMET™)), 클로니딘 (예컨대 카타프레스(CATAPRES™) 또는 카타프레스-TTS™), 구안파신 (예컨대 테넥스(TENEX™)) 및 구아나벤즈 (예컨대 위텐신(WYTENSIN™))이 있다.

[0308] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 글리코시드/수축 촉진제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 글리코시드/수축 촉진제의 예로는 디곡신 (예컨대 라녹신(LANOXIN™))이 있다.

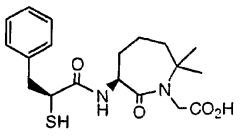
[0309] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 인간 B-유형 나트륨이뇨 펩티드(hBNP), 예컨대 네시리티드 (예컨대 나트레코르(NATRECOR™))와 공동 투여될 수 있다.

[0310] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 유기 니트레이트 또는 NO 공여체와 공동 투여될 수 있다. "니트릭 옥시드 공여체"는 질소 모녹시드 종을 공여하고 방출하고 및/또는 직접적 또는 간접적으로 전달하고/거나, 니트릭 옥시드 또는 내피세포-유래 이완 인자 (EDRF)의 생체내 내재적 생성을 자극하고/거나, 니트릭 옥시드 또는 EDRF의 생체내 내재적 수준을 상승시키는 화합물을 나타낸다. 이들에는 또한 니트릭 옥시드 신타제에 대한 기질인 화합물도 포함된다. 적합한 니트릭 옥시드 공여체의 예로는 S-니트로소티올, 니트라이트, 니트레이트, N-옥소-N-니트로사민, SPM 3672, SPM 5185, SPM 5186 및 이들의 유사체, 나트륨 니트로프루시드, 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 몰시도민, SIN-1 및 니트릭 옥시드 신타제의 다양한 동종효소의 기질이 있다.

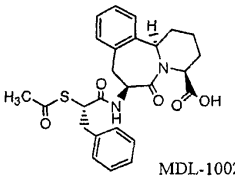
[0311] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 가용성 구아닐레이트 시클라제 활성화제 ("sGCa")와 공동 투여될 수 있다. 적합한 가용성 구아닐레이트 시클라제 활성화제의 예로는 BAY-41-8543이 있다.

[0312] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 브라디키닌 효능제와 공동 투여될 수 있다.

[0313] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 중성 엔도펩티다제 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 중성 엔도펩티다제 억제제의 예로는 오마파트릴라트, 파시도트릴, 믹산프릴, 삼파트릴



BMS-189921, 및



MDL-100240

라트, Z13752A, 이 있다.

[0314] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 엔도텔린 길항제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 엔도텔린 길항제로는 암브리센탄, 다루센탄, J-104132, SPP-301, TBC-3711, YM-62899, YM-91746 및 BMS-193884가 있다.

[0315] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A 환원효소 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A 환원효소 억제제로는 플루바스타틴 (예컨대 레스콜(LESCOL™)), 아토르바스타틴 (예컨대 리피토르(LIPITOR™)), 로바스타틴 (예컨대 알토코르(ALTOCOR™) 또는 메바코르(MEVACOR™)), 프라바스타틴 (예컨대 프라바콜(PRAVACHOL™)), 로수바스타틴 (예컨대 크레스토르(CRESTOR™)) 및 심바스타틴 (예컨대 조코르(ZOCOR™))이 있다.

[0316] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 니아신 또는 하나 이상의 니코틴산 유도체와 공동 투여될 수 있다. 적합한 니아신 또는 니코틴산 유도체의 예로는 니아코르(NIACOR™), 니아스판(NIASPAN™), 니콜라르(NICOLAR™) 및 SLO-니아신(SLO-NIACIN™)이 있다.

[0317] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 피브르산 유도체와 공동 투여될 수 있다. 적합한 피브르산 유도체의 예로는 클로피브레이트 (예컨대 아트로미드-S(ATROMID-S™)), 겜피브로질 (예컨대 로피드(LOPID™)) 및 페노피브레이트 (예컨대 트리코르(TRICOR™))가 있다.

[0318] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 담즙산 결합제(bile acid sequestant)와 공동 투여될 수 있다. 적합한 담즙산 결합제의 예로는 콜레스티폴 (예컨대 콜레스티드(COLESTID™)), 콜레스티라민 (예컨대 로콜레스트(LOCHOLEST™), 프레발리트(PREVALITE™), 퀘스트란(QUESTRAN™) 및 퀘스트란 라이트(QUESTRAN LIGHT™)), 콜레세벨람 (예컨대 웰콜(WELCHOL™))이 있다.

[0319] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 콜레스테롤 흡수 억제제로는 에제티미브 (예컨대 제티아(ZETIA™))가 있다.

[0320] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 콜레스테릴 에스테르 수송 단백질 억제제의 예로는 톨세트라피브가 있다.

[0321] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 첨단부 나트륨-의존성 담즙산 공수송체 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 첨단부 나트륨-의존성 담즙산 공수송체 억제제의 예로는 SD-5613, AZD7806 및 264W94가 있다.

[0322] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 알파 글루코시다제 억제제와 공동 투여될 수 있다. 적합한 알파 글루코시다제 억제제의 예로는 미글리톨 (예컨대 글리세트(GLYSET™)) 및 아카보스 (예컨대 프레코스(PRECOSE™))가 있다.

[0323] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 비구아니드(biguanide)와 공동 투여될 수 있다. 적합한 비구아니드의 예로는 로시글리타존 (예컨대 아반다메트(AVANDAMET™)) 및 메트포르민 (예컨대 글루코파지(GLUCOPHAGE™) 및 글루코파지 XR™)이 있다.

[0324] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 인슐린과 공동 투여될 수 있다. 적합한 인슐린의 예로는 휴말로그(HUMALOG™), 휴말로그 50/50™, 휴말로그 75/25™, 휴물린(HUMULIN) 50/50™, 휴말린(HUMALIN) 75/25™, 휴말린 L™, 휴말린 N™, 휴말린 R™, 휴말린 R U-500™, 휴말린 U™, 일레틴 II 렌테(ILETIN II LENTE™), 일레틴 II NPH™, 일레틴 II 레귤러(ILETIN II REGULAR™), 란투스(LANTUS™), 노볼린(NOVOLIN) 70/30™, 노빌린(NOVILIN) N™, 노빌린 R™, 노볼로그(NOVOLOG™), 벨로술린(VELOSULIN) BR™ 및 엑수베라(EXUBERA™)가 있다.

[0325] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 메글리티니드(meglitnide)와 공동 투여될 수 있다. 적합한 메글리티니드의 예로는 레파글리니드 (예컨대 프란딘(PRANDIN™)) 및 나테글리니드

(예컨대 스타르릭스(STARLIX™))가 있다.

[0326] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 술포닐우레아와 공동 투여될 수 있다. 적합한 술포닐우레아의 예로는 글리메피리드 (예컨대 아마릴(AMARYL™)), 글리부리드 (예컨대 디아베타(DIABETA™), 글리나제 프레스타브(GLYNASE PRESTAB™) 또는 미크로나제(MICRONASE™)) 및 글리피지드 (예컨대 글루코트롤(GLUCOTROL™) 및 글루코트롤 XL™)이 있다.

[0327] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 티아졸리딘디온과 공동 투여될 수 있다. 적합한 티아졸리딘디온의 예로는 피오글리타존 (예컨대 악토스(ACTOS™)) 및 로시글리타존 (예컨대 아반디아(AVANDIA™))이 있다.

[0328] 다른 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물은 하나 이상의 알파-2-델타 리간드와 공동 투여될 수 있다. 적합한 알파-2-델타 리간드의 예로는 가바펜틴, 프레가발린 (예컨대 리리카(LYRICA™)), [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, (1α,3α,5α)-(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산 및 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프랄린 및 (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)프랄린이 있다.

[0329] M. 키트

[0330] 본 발명은 추가로 상기 기재된 치료 또는 예방 방법을 수행하는데 사용하기에 적합한 키트를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 투여형 및 본 발명의 방법을 수행하는데 충분한 양의 투여용 용기를 함유한다.

[0331] 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물 및 안지오텐신 전환 효소 억제제를 포함한다.

[0332] 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물 및 안지오텐신 II 수용체 길항제를 포함한다.

[0333] 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물 및 알도스테론 수용체 길항제를 포함한다.

[0334] 다른 실시양태에서, 본 발명의 키트는 하나 이상의 화학식 I 내지 I-32의 화합물 및 NO 공여체를 포함한다.

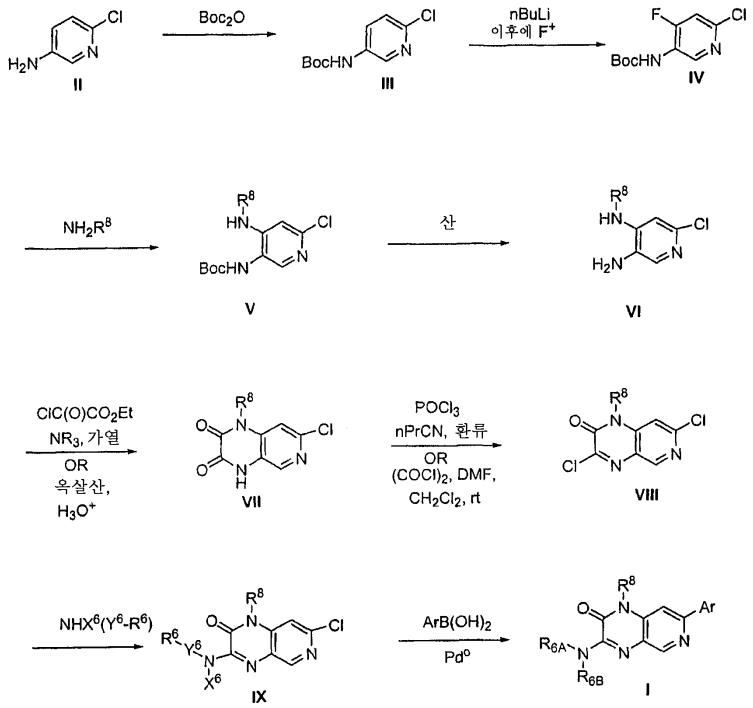
[0335] N. 화합물 제조

[0336] 반응식

[0337] 본원에 사용된 출발 물질은 시판중이거나, 또는 당업자에게 공지된 통상적인 방법 (예컨대 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (Wiley-Interscience 발행)]에 개시된 방법)에 의해 제조될 수 있다.

[0338] 본 발명의 화합물은 하기에 상세화된 일반적인 합성 반응식 및 실험 절차에 설명된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일반적인 합성 반응식은 예시의 목적으로 나타내었고, 제한하려는 의도는 아니다.

반응식 1



[0339]

[0340] (**반응식 1** 화학식 I의 7-아릴 피리도[3,4-b]피라진의 일반적인 제조 방법의 개요)

[0341] 출발 물질은 시판중인 6-클로로피리딘-3-아민 II이다. 6-클로로피리딘-3-아민 II는 시약, 예컨대 디-tert-부틸 디카르보네이트, (2E)-{[(tert-부톡시카르보닐)옥시]이미노}(페닐)아세토니트릴 및 tert-부틸 페닐 카르보네이트로 처리하여 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III으로 전환시킴으로써 보호된다. 이 반응은 무기 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트 또는 나트륨 비카르보네이트, 또는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 4-메틸모르폴린, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 또는 부재하에 실온 내지 110℃ 범위의 온도에서 용매, 예컨대 디옥산, 테트라히드로푸란, 물, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 중에서 수행된다.

[0342] tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III은 금속화시킨 후에 친전자성 불소 공급원으로 켄칭하여 tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트 IV로 전환된다.

[0343] 첨가제, 예컨대 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민의 존재 또는 부재하에 용매, 예컨대 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란 중에 -80℃ 내지 0℃ 범위의 온도에서 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III을 유기 리튬, 예컨대 n-부틸 리튬 또는 t-부틸 리튬으로 처리하여 리튬화가 달성된다. 적합한 친전자성 불소 공급원에는 N-플루오로벤젠술폰이미드가 있다.

[0344] 1급 및 벤질계 아민을 tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트 IV에 첨가하여 화학식 V의 아민이 제공된다. 이 전환은 용매, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 톨루엔, 디옥산 및 디클로로에탄 중에 무기 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트 또는 나트륨 비카르보네이트, 또는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 4-메틸모르폴린, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 또는 부재하에 실온 내지 110℃ 범위의 온도에서 IV를 아민으로 처리하여 달성된다. 화학식 V의 아민은 문헌 [Green, T., Wuts, P. Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, INC, Second edition, 1991, pp 309-405]에 기재된 바와 같이 표준 조건하에 카르바메이트 보호기를 제거하여 화학식 VI의 디아민으로 전환된다.

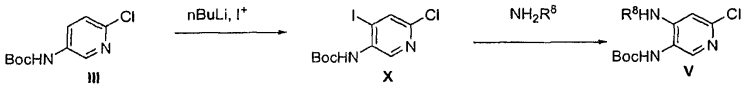
[0345] 화학식 VI의 디아민은 다양한 반응 절차를 사용하여 화학식 VII의 디온으로 전환된다. 한 절차에서, 상기 변환은 옥살산 및 촉매량의 미네랄산, 예컨대 HCl의 존재하에 VI의 수용액을 환류시켜 달성된다. 별법으로, 화학식 VII의 구조로의 상기 전환은 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 4-메틸모르폴린 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에, 0℃ 이후에 실온 또는 용매의 환류 온도로 가온하면서 메틸 클로로옥소아세테이트 또는 옥살릴 클로라이드를 VI의 용액에 첨가하여 달성된다. 적합한 용매로는 톨루엔, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디옥산 또

는 테트라히드로푸란이 있다.

[0346] 화학식 VIII의 클로로이미데이트는 수많은 방법들에 의해 제조된다. 한 절차에서, 화학식 VII의 디온은 인 옥시클로라이드 및 상 전이 촉매, 예컨대 테트라에틸암모늄 클로라이드의 존재하에 가열 환류된다. 상기 반응에 적합한 용매로는 프로피오니트릴 또는 아세토니트릴이 있다. 대안적 절차에서, 클로로이미데이트 VII의 형성은 VII을 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 또는 디옥산 중에 용해시키고, 이를 촉매량의 디메틸포름아미드의 존재하에 0℃ 내지 실온에서 옥살릴 클로라이드로 처리하여 달성된다.

[0347] 화학식 IX의 6-아미노피라지논은 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 4-메틸모르폴린 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에 0℃ 내지 실온 범위의 온도에서 다양한 1급 및 2급 아민을 클로로이미데이트 VIII에 첨가하여 제조된다. 적합한 용매로는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 및 디옥산이 있다. 원하는 화학식 I의 프테리디논의 형성은 문헌 [Miyaura, N., Suzuki, A; Chem Rev. 1995, 95, 2457-2483]에 기재된 바와 같이 클로라이드 IX 및 적합한 보론산 간의 표준 팔라듐 촉매된 스즈키 커플링(Suzuki coupling)을 통해 제조된다. 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산 중 클로라이드 IX의 용액을 바람직한 보론산, 무기 염기, 예컨대 나트륨 카르보네이트 또는 세슘 카르보네이트, 및 팔라듐(0) 공급원, 예컨대 팔라듐(II) 아세테이트 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐의 존재하에 가열 환류시켜 화학식 I의 화합물이 얻어진다.

반응식 2

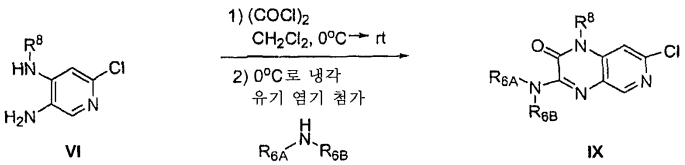
[0348] 

[0349] (**반응식 2** tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III의 화학식 V의 아민으로의 대안적 전환의 개요)

[0350] tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III은 금속화 이후에 친전자성 요오드 공급원으로 켄칭하여 tert-부틸 6-클로로-4-요오도피리딘-3-일카르바메이트 X으로 전환된다. 첨가제, 예컨대 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민의 존재 또는 부재하에 용매, 예컨대 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란 중에 -80℃ 내지 0℃ 범위의 온도에서 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III을 유기리튬, 예컨대 n-부틸 리튬 또는 t-부틸 리튬으로 처리하여 리튬화가 달성된다. 적합한 친전자성 요오드 공급원으로는 분자 요오드 및 1-요오도피롤리딘-2,5-디온이 있다. 1급 및 벤질계 아민을 tert-부틸 6-클로로-4-요오도피리딘-3-일카르바메이트 IV에 첨가하여 화학식 V의 아민이 제공된다.

[0351] 화학식 X의 아민은 문헌 [Ley, S., Thomas, A.; Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5400-5449]에 기재된 바와 같이 표준 커플링 기술에 의해 화학식 V의 디아민으로 전환된다. 적합한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 디옥산, 톨루엔, 벤젠, N,N-디메틸포름아미드, 이소프로판올, 에탄올 또는 프로피오니트릴 중 요오다이드 X의 용액은 바람직한 아민, 염기, 예컨대 나트륨 카르보네이트, 세슘 카르보네이트, 칼륨 포스페이트 또는 나트륨 tert-부톡시드, 및 리간드 및/또는 구리 공급원을 갖는 팔라듐의 존재하에 실온 내지 환류 온도 범위의 온도에서 교반된다. 적합한 팔라듐 공급원으로는 팔라듐(II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가생성물 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이 있다. 적합한 리간드로는 트리페닐포스핀, 트리-2-푸릴포스핀, 4,5-비스(디페닐포스핀)-9,9-디메틸크산텐, 트리시클로헥실포스핀, tert-부틸포스핀 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸이 있다. 적합한 구리 공급원으로는 구리(II) 아세테이트, 구리(I) 요오다이드 및 구리(I) 클로라이드가 있다.

반응식 3

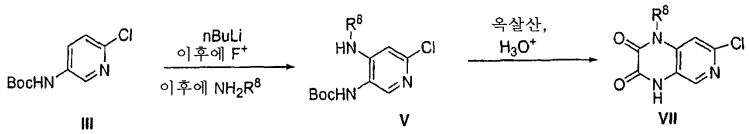
[0352] 

[0353] (**반응식 3** 화학식 VI의 디아미노피리딘의 화학식 IX의 아미노 치환된 피라지논으로의 전환에 대한 1-용기(one-pot) 절차의 개요)

[0354] 피리딘 VI은, 용매 예컨대 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 또는 디옥산 중에 용해되고, 0℃로 냉각된다. 혼합

물은 옥살릴 클로라이드로 처리되고, 실온으로 서서히 가온된다. 반응물은 통상적으로 4 내지 24시간 동안 혼합된다. 이어서, 반응 혼합물은 0℃로 재냉각되고, 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 4-메틸모르폴린 또는 N,N-디이소프로필에틸아민으로 처리된 후에, 필요한 1급 또는 2급 아민을 첨가하여 원하는 화학식 IX의 아민이 단리된다.

반응식 4



[0355]

[0356] (**반응식 4** tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III의 화학식 VII의 디온으로의 대안적 전환의 개요)

[0357] tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III은 금속화 이후에 친전자성 불소 공급원으로 켄칭하고, 불소를 1급 또는 벤질계 아민으로 대체하여 화학식 V의 아민으로 전환된다.

[0358] 첨가제, 예컨대 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민의 존재 또는 부재하에 용매, 예컨대 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란 중에 -80℃ 내지 0℃ 범위의 온도에서 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 III을 유기 리튬, 예컨대 n-부틸 리튬 또는 t-부틸 리튬으로 처리하여 리튬화가 달성된다. 적합한 친전자성 불소 공급원으로는 N-플루오로벤젠술폰이미드가 있다.

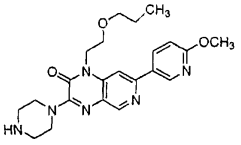
[0359] 1급 및 벤질계 아민을 중간체 tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트에 첨가하여 화학식 V의 아민이 제공된다. 이 전환은 용매, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 톨루엔, 디옥산 및 디클로로에탄 중에서 무기 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트 또는 나트륨 비카르보네이트, 또는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 4-메틸모르폴린, 피리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 또는 부재하에 실온 내지 110℃ 범위의 온도에서 조질의 tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트를 아민으로 처리하여 달성된다.

[0360] 화학식 V의 아민은 25℃ 내지 110℃ 범위의 온도에서 옥살산 및 추가적인 양성자성 산, 예컨대 HCl로 처리하거나 또는 반응식 1에 상세화된 단계별 방식으로 화학식 VII의 디온으로 전환된다.

[0361] 화합물 실시예

[0362] 하기 실시예는 화학식 I 내지 I-32의 다양한 화합물의 합성을 예시한다. 본 발명의 여타 화합물은 이들 실시예에 기재된 방법을 단독으로 사용하거나 또는 당업계에 일반적으로 공지된 기술들과 함께 사용하여 제조될 수 있다.

[0363] **실시예 1**

[0364] 

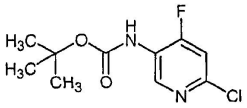
[0365] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0366] 단계 1: tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트의 제조예

[0367] 1,4-디옥산 (300 mL) 중 5-아미노-2-클로로피리딘 (30.94 g, 236 mmol, 알드리치(Aldrich)) 및 디-tert-부틸디카르보네이트 (65.36 g, 299 mmol, 알드리치)의 용액을 환류 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 추가의 디-tert-부틸디카르보네이트 (8.30 g, 38 mmol)를 첨가하고, 반응물을 환류 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일을 얻었다. 오일을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과시켜 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트를 황갈색 고체로서 수득하였다 (49.84 g, 92% 수율).

[0368] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (m, 1H), 7.96 (1H), 7.27 (1H), 6.65 (1H), 1.51 (9H).

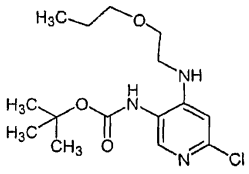
[0369] 단계 2: tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트의 제조예

[0370] 

[0371] 디에틸 에테르 (700 mL) 중 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 (24.99 g, 109.3 mmol) 및 TMEDA (39 mL, 260.0 mmol, 알드리치)의 -63℃ 용액에 헥산 중 1.6 M n-부틸 리튬 용액 (193 mL, 308.8 mmol, 알드리치)을 반응 온도를 -60 내지 -50℃로 유지하면서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응물을 -60℃에서 추가 10분 동안 교반한 후에, -10℃로 가온하고, -25 내지 -10℃에서 2.0시간 동안 교반하였다. 반응물을 -60℃로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 (155 mL) 중 N-플루오로벤젠술폰이미드 (53.49 g, 169.6 mmol, 알드리치)의 용액을 온도를 -50℃ 밑으로 유지하면서 첨가하였다. 첨가시에 침전이 되었고, 교반이 어렵게 되었다. 이후에, 반응물을 1시간에 걸쳐 서서히 0℃로 가온하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액 (400 mL)으로 켄칭하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 × 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 오일상의 갈색 고체를 얻었다. 이 물질을 실리카 겔 컬럼 (20% 에틸 아세테이트/헥산)에 통과시켰다. 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트를 황색 고체로서 수득하였다 (15.88 g, 59% 수율).

[0372] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.09 (1H), 7.12 (1H), 6.55 (1H), 1.54 (s, 9H).

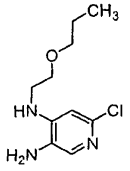
[0373] 단계 3: tert-부틸 6-클로로-4-[(2-프로폭시에틸)아미노]피리딘-3-일카르바메이트의 제조예

[0374] 

[0375] 에탄올 (120 mL) 중 tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트 (11.96 g, 48.5 mmol) 및 2-n-프로폭시에틸아민 (11.8 mL, 97.2 mmol, TCI)의 용액을 환류 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하여 황색 고체를 얻었고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과시켜 6-클로로-4-[(2-프로폭시에틸)아미노]피리딘-3-일카르바메이트를 백색 고체로서 수득하였다 (13.08 g, 82% 수율).

[0376] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (1H), 6.54 (1H), 5.77 (1H), 5.11 (1H), 3.65 (2H), 3.44 (2H), 3.34-3.29 (2H), 1.65-1.56 (2H), 1.49 (9H), 0.94 (3H).

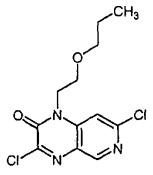
[0377] 단계 4: 6-클로로-N^4-(2-프로폭시에틸)피리딘-3,4-디아민의 제조예

[0378] 

[0379] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 6-클로로-4-[(2-프로폭시에틸)아미노]피리딘-3-일카르바메이트 (7.08 g, 21.4 mmol)의 용액을 1,4-디옥산 중 4 N HCl (100 mL)으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 포화된 나트륨 비카르보네이트 용액 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 6-클로로-N^4-(2-프로폭시에틸)피리딘-3,4-디아민을 갈색 오일로서 수득하였다 (4.93 g, 100% 수율).

[0380] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.63 (1H), 6.45 (1H), 4.67 (1H), 3.67 (2H), 3.43 (2H), 3.32-3.27 (2H), 2.92 (2H), 1.64-1.55 (2H), 0.93 (3H).

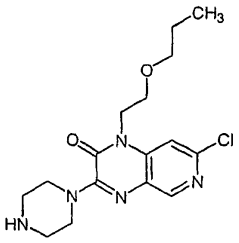
[0381] 단계 5: 3,7-디클로로-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온의 제조예

[0382] 

[0383] 디클로로메탄 (100 mL) 중 6-클로로-N^4-(2-프로폭시에틸)피리딘-3,4-디아민 (2.80 g, 12.2 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4.6 mL, 25.7 mmol)의 0℃ 용액을 메틸 클로로옥소아세테이트 (1.1 mL, 11.7 mmol, 알드리치)로 처리하고, 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화된 나트륨 비카르보네이트 용액, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔 (30 mL) 중에 용해시키고, 105℃에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 고체를 디클로로메탄 (100 mL) 중에 녹이고, 옥살릴 클로라이드 (2.1 mL, 24.1 mmol) 및 DMF (3 방울)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 얻었다. 이를 실리카 겔 컬럼 (70% 에틸 아세테이트/헥산)에 통과시켜 3,7-디클로로-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온을 백색 고체로서 수득하였다 (2.44 g, 66% 수율).

[0384] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 (1H), 7.59 (1H), 4.40 (2H), 3.80 (2H), 3.35 (2H), 1.52-1.46 (2H), 0.82 (3H).

[0385] 단계 6: 7-클로로-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0386] 

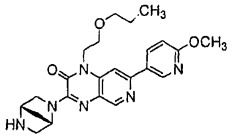
[0387] THF (3 mL) 중 3,7-디클로로-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온 (193 mg, 0.64 mmol), 피페라진 (118 mg, 0.91 mmol, 알드리치) 및 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.07 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일을 얻었다. 이를 실리카 겔 컬럼 (80에서 100%로의 에틸 아세테이트/헥산)에 통과시켜 7-클로로-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온을 수득하였다 (183 mg, 72% 수율).

[0388] 단계 7: 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온의 제조예

[0389] 1,4-디옥산 (2.5 mL) 중 7-클로로-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온 (72 mg, 0.18 mmol)의 용액을 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (19 mg, 0.016 mmol, 스트렘(Strem))으로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 에탄올 (0.5 mL) 및 2.0 M 수성 나트륨 카르보네이트 (1.5 mL) 중 2-메톡시-5-피리딘보론산 (41 mg, 0.27 mmol, 프론티어(Frontier))의 따뜻한 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2.0시간 동안 환류시키고, 고온에서 셀라이트를 통해 여과시키고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 (2% 메탄올/디클로로메탄)에 통과시켰다. 분획물들을 감압하에 농축시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온을 핑크색 분말로서 수득하였다.

[0390] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.77 – 8.74 (2H), 8.27 – 8.23 (1H), 7.64 (1H), 6.85 (1H), 4.42 (2H), 4.00 – 3.95 (7H), 3.79 (2H), 3.37 (2H), 3.07 – 3.03 (4H), 1.53 – 1.46 (2H), 0.78 (3H); HRMS *m/z* 425.2293 (M+H에 대한 계산치, 425.2296).

[0391] **실시예 2**

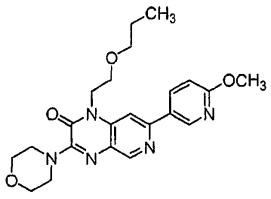
[0392] 

[0393] 3-[(1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0394] 단계 6에서 (1R,4R)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0395] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ8.74 – 8.70 (2H), 8.41 – 8.22 (1H), 7.59 (1H), 6.84 (1H), 4.39 (2H), 4.00 (3H), 3.85 – 3.73 (5H), 3.37 (2H), 3.17 (2H), 1.87 – 1.76 (2H), 1.54 – 1.47 (3H), 0.87 – 0.76 (4H); HRMS *m/z* 437.2316 (M+H에 대한 계산치, 437.2296).

[0396] **실시예 3**

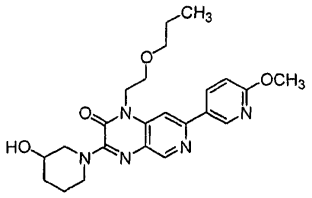
[0397] 

[0398] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-모르폴린-4-일-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0399] 단계 6에서 모르폴린을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0400] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.02-4.00 (7H), 3.86-3.83 (4H), 3.79 (2H), 3.36 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H); HRMS *m/z* 426.2109 (M+H에 대한 계산치, 426.2136).

[0401] **실시예 4**

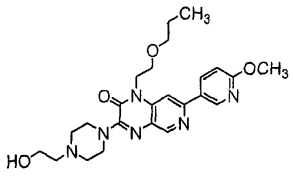
[0402] 

[0403] 3-(3-히드록시피페리딘-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0404] 단계 6에서 3-히드록시피레리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0405] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.76 (2H), 8.28-8.25 (1H), 7.65 (1H), 6.86 (1H), 4.43 (2H), 4.17-4.14 (2H), 4.06 (1H), 4.01 (3H), 3.84-3.69 (4H), 3.37 (2H), 2.84 (1H), 1.97-1.92 (1H), 1.88-1.84 (2H), 1.54-1.47 (2H), 0.78 (3H); HRMS *m/z* 440.2280 (M+H에 대한 계산치, 440.2292).

[0406] **실시예 5**

[0407] 

[0408] 3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

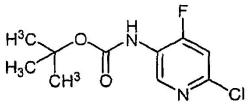
[0409] 단계 1: tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트의 제조예

[0410] 1,4-디옥산 (300 mL) 중 5-아미노-2-클로로피리딘 (30.94 g, 236 mmol, 알드리치) 및 디-tert-부틸디카르보네

이트 (65.36 g, 299 mmol, 알드리치)의 용액을 환류 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 추가의 디-tert-부틸디카르보네이트 (8.30 g, 38 mmol)를 첨가하고, 반응물을 환류 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부었다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일을 얻었다. 오일을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과시켜 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트를 황갈색 고체로서 수득하였다 (49.84 g, 92% 수율).

[0411] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (m, 1H), 7.96 (1H), 7.27 (1H), 6.65 (1H), 1.51 (9H).

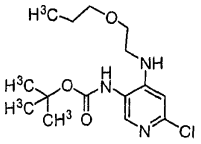
[0412] 단계 2: tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트의 제조예

[0413] 

[0414] 디에틸 에테르 (700 mL) 중 tert-부틸 6-클로로피리딘-3-일카르바메이트 (24.99 g, 109.3 mmol) 및 TMEDA (39 mL, 260.0 mmol, 알드리치)의 -63℃ 용액에 헥산 중 1.6 M n-부틸 리튬 용액 (193 mL, 308.8 mmol, 알드리치)을 반응 온도를 -60 내지 -50℃로 유지하면서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응물을 -60℃에서 추가 10분 동안 교반한 후에, -10℃로 가온하고, -25 내지 -10℃에서 2.0시간 동안 교반하였다. 반응물을 -60℃로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 (155 mL) 중 N-플루오로벤젠술폰이미드 (53.49 g, 169.6 mmol, 알드리치)의 용액을 온도를 -50℃ 밑으로 유지하면서 첨가하였다. 첨가시에 침전이 되었고, 교반이 어렵게 되었다. 이후에, 반응물을 1시간에 걸쳐 서서히 0℃로 가온하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액 (400 mL)으로 켄칭하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 × 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 오일상의 갈색 고체를 얻었다. 이 물질을 실리카 겔 컬럼 (20% 에틸 아세테이트/헥산)에 통과시켰다. 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트를 황색 고체로서 수득하였다 (15.88 g, 59% 수율).

[0415] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.09 (1H), 7.12 (1H), 6.55 (1H), 1.54 (s, 9H).

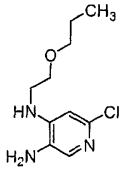
[0416] 단계 3: tert-부틸 6-클로로-4-[(2-프로폭시에틸)아미노]피리딘-3-일카르바메이트의 제조예

[0417] 

[0418] 에탄올 (120 mL) 중 tert-부틸 6-클로로-4-플루오로피리딘-3-일카르바메이트 (11.96 g, 48.5 mmol) 및 2-n-프로폭시에틸아민 (11.8 mL, 97.2 mmol, TCI)의 용액을 환류 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하여 황색 고체를 얻었고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하고, 여과시켜 6-클로로-4-[(2-프로폭시에틸)아미노]피리딘-3-일카르바메이트를 백색 고체로서 수득하였다 (13.08 g, 82% 수율).

[0419] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (1H), 6.54 (1H), 5.77 (1H), 5.11 (1H), 3.65 (2H), 3.44 (2H), 3.34-3.29 (2H), 1.65-1.56 (2H), 1.49 (9H), 0.94 (3H).

[0420] 단계 4: 6-클로로-N^4-(2-프로폭시에틸)피리딘-3,4-디아민의 제조예

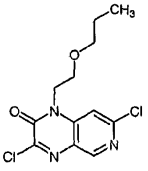
[0421] 

[0422] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 6-클로로-4-[(2-프로폭시에틸)아미노]피리딘-3-일카르바메이트 (7.08 g, 21.4 mmol)의 용액을 1,4-디옥산 중 4 N HCl (100 mL)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 포화된 나트륨 비카르보네이트 용액 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸

아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 6-클로로-N^4-(2-프로폭시에틸)피리딘-3,4-디아민을 갈색 오일로서 수득하였다 (4.93 g, 100% 수율).

[0423] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.63 (1H), 6.45 (1H), 4.67 (1H), 3.67 (2H), 3.43 (2H), 3.32-3.27 (2H), 2.92 (2H), 1.64-1.55 (2H), 0.93 (3H).

[0424] 단계 5: 3,7-디클로로-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온의 제조예

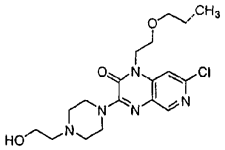
[0425] 

[0426] 디클로로메탄 (100 mL) 중 6-클로로-N^4-(2-프로폭시에틸)피리딘-3,4-디아민 (2.80 g, 12.2 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4.6 mL, 25.7 mmol)의 0℃ 용액을 메틸 클로로옥소아세테이트 (1.1 mL, 11.7 mmol, 알드리치)로 처리하고, 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화된 나트륨 비카르보네이트 용액으로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔 (30 mL) 중에 용해시키고, 105℃에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 고체를 디클로로메탄 (100 mL) 중에 녹이고, 옥살릴 클로라이드 (2.1 mL, 24.1 mmol) 및 DMF (3 방울)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 (70% 에틸 아세테이트/헥산)에 통과시켜 3,7-디클로로-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온을 백색 고체로서 수득하였다 (2.44 g, 66% 수율).

[0427] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 (1H), 7.59 (1H), 4.40 (2H), 3.80 (2H), 3.35 (2H), 1.52-1.46 (2H), 0.82 (3H).

[0428] 별법으로, 단계 3으로부터의 6-클로로-N^4-(2-프로폭시에틸)피리딘-3,4-디아민의 단계 5의 7-클로로-1-(2-프로폭시에틸)피리도[4,3-b]피라진-2,3(1H,4H)-디온으로의 전환이 반응식 4의 단계 V 내지 VII에 기재된 바와 같이 수성 용매를 사용하여 1-용기 합성으로 수행될 수 있다.

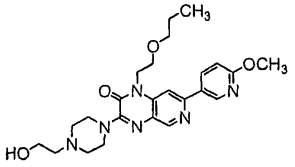
[0429] 단계 6: 7-클로로-3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0430] 

[0431] THF (3 mL) 중 3,7-디클로로-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온 (200 mg, 0.66 mmol), 1-(2-히드록시에틸)피페라진 (117 mg, 0.90 mmol, 알드리치) 및 트리에틸아민 (0.27 mL, 1.94 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 7-클로로-3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온을 수득하였다 (218 mg, 83% 수율).

[0432] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.48 (1H), 7.34 (1H), 4.33-4.30 (2H), 4.04-4.00 (4H), 3.76-3.72 (2H), 3.69-3.65 (2H), 3.38-3.34 (2H), 2.67-2.64 (4H), 2.62-2.58 (2H), 1.55-1.48 (2H), 0.87-0.82 (3H).

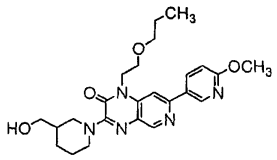
[0433] 단계 7: 3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온의 제조예

[0434] 

[0435] 1,4-디옥산 (3.0 mL) 중 7-클로로-3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온 (218 mg, 0.55 mmol)의 용액을 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (19 mg, 0.016 mmol, 스트렘)으로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 에탄올 (0.5 mL) 및 2.0 M 수성 나트륨 카르보네이트 (1.5 mL) 중 2-메톡시-5-피리딘보론산 (41 mg, 0.27 mmol, 프론티어)의 따뜻한 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2.0시간 동안 환류시키고, 고온에서 셀라이트를 통해 여과시키고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 (2.5% 메탄올/디클로로메탄)에 통과시켰다. 분획물들을 감압하에 농축시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온을 핑크색 분말로서 수득하였다.

[0436] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.77-8.76 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.43 (2H), 4.06-4.03 (4H), 4.00 (3H), 3.79 (2H), 3.71-3.67 (2H), 3.37 (2H), 2.78 (1H), 2.72-2.69 (4H), 2.66-2.62 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H); HRMS *m/z* 469.2572 (M+H에 대한 계산치 , 469.2558).

[0437] **실시예 6**

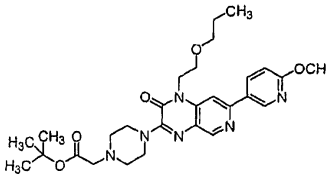
[0438] 

[0439] 3-[3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0440] 단계 6에서 피페리딘-3-일메탄올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0441] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.69 (1H), 8.67 (1H,), 8.16 (1H), 7.56 (1H), 6.78 (1H), 4.39-4.32 (2H), 3.94-3.81 (6H), 3.79-3.64 (4H), 3.56-3.52 (1H), 3.32 (2H), 2.05-1.95 (1H), 1.84-1.78 (1H), 1.70-1.62 (2H), 1.50-1.41 (3H), 0.73 (3H); HRMS *m/z* 454.2419 (M+H에 대한 계산치 , 454.2449).

[0442] **실시예 7**

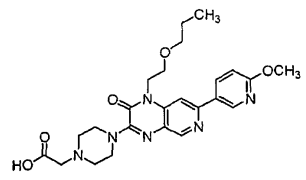
[0443] 

[0444] tert-부틸 {4-[7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)-1,2-디히드로피리도[3,4-b]피라진-3-일]피페라진-1-일}아세테이트

[0445] 단계 6에서 tert-부틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트를 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0446] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.08 (4H), 4.01 (3H), 3.78 (2H), 3.37 (2H), 3.19 (2H), 2.77 (4H), 1.53-1.44 (11H), 0.78 (3H). HRMS *m/z* 539.2949 (M+H 에 대한 계산치, 539.2976).

[0447] **실시예 8**

[0448] 

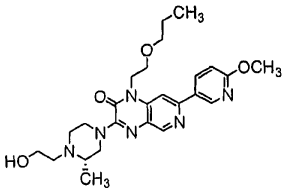
[0449] {4-[7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)-1,2-디히드로피리도[3,4-b]피라진-3-일]피페라진-1-일}아세트산

[0450] 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸 {4-[7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)-1,2-디히드로피리도[3,4-b]피라진-3-일]피페라진1-일}아세테이트 (174 mg, 0.32 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (2 mL)으

로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화시키고, 여과시켰다. {4-[7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)-1,2-디히드로피리도[3,4-b]피라진-3-일]피페라진1-일}아세트산을 백색 고체로서 수득하였다 (81 mg, 52% 수율).

[0451] ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.76-8.74 (2H), 8.24 (1H), 8.09 (1H), 7.02 (1H), 4.61 (2H), 4.40 (4H), 4.17 (2H), 4.02 (3H), 3.84 (2H), 3.61-3.59 (4H), 3.38 (2H), 1.47-1.40 (2H), 0.73 (3H). HRMS *m/z* 483.2361 (M+H에 대한 계산치, 483.2350).

[0452] **실시예 9**

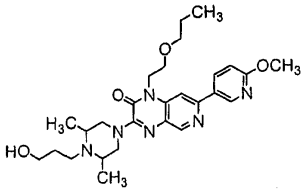
[0453] 

[0454] 3-[(3S)-4-(2-히드록시에틸)-3-메틸피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0455] 단계 6에서 2-((S)-2-메틸피페라진-1-일)에탄올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0456] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.77-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.64 (1H), 6.86 (1H), 4.44-4.40 (4H), 4.00 (3H), 3.79 (2H), 3.74-3.67 (1H), 3.63-3.57 (2H), 3.41-3.35 (3H), 3.04-2.96 (2H), 2.76-2.72 (2H), 2.53-2.43 (1H), 2.41-2.36 (1H), 1.53-1.44 (2H), 1.17 (3H), 0.78 (3H). HRMS *m/z* 483.2732 (M+H에 대한 계산치, 483.2714).

[0457] **실시예 10**

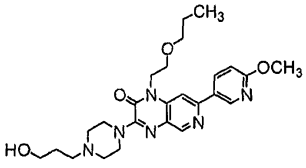
[0458] 

[0459] 3-[4-(3-히드록시프로필)-3,5-디메틸피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0460] 단계 6에서 3-(2,6-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0461] ^{1}H NMR ($CDCl_3$)
δ 8.76-8.75 (2H), 8.24 (1H), 7.63 (1H), 6.86 (1H), 4.78-4.73 (2H), 4.42 (2H), 4.00 (3H), 3.97 (1H), 3.81-3.77 (4H), 3.37 (2H), 2.93-2.86 (4H), 2.70 (2H), 1.77-1.73 (2H), 1.53-1.46 (2H), 1.23 (6H), 0.78 (3H). HRMS *m/z* 511.3026 (M+H에 대한 계산치, 511.3027).

[0462] **실시예 11**

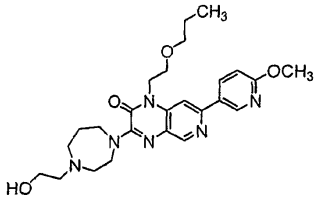
[0463] 

[0464] 3-[4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0465] 단계 6에서 3-(피페라진-1-일)프로판-1-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0466] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78-8.76 (2H), 8.25 (1H), 7.65 (1H), 6.86 (1H), 4.42 (2H), 4.13-4.06 (4H), 4.01 (3H), 3.86 (2H), 3.79 (2H), 3.37 (2H), 2.76 (6H), 1.83 (2H), 1.53-1.46 (2H), 0.78 (3H). HRMS *m/z* 483.2747 (M+H에 대한 계산치, 483.2714).

[0467] **실시예 12**



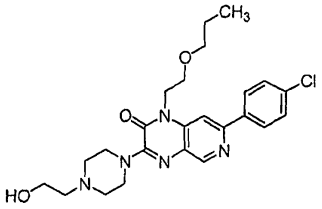
[0468]

[0469] 3-[4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일]-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0470] 단계 6에서 2-(1,4-디아제판-1-일)에탄올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0471] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.75-8.73 (2H), 8.24 (1H), 7.60 (1H), 6.86 (1H), 4.41 (2H), 4.13-4.11 (2H), 4.05-4.00 (5H), 3.78 (2H), 3.64 (2H), 3.38 (2H), 3.03 (2H). 2.82-2.76 (4H), 2.12 (2H), 1.54-1.47 (2H), 0.80 (3H). HRMS *m/z* 483.2720 (M+H에 대한 계산치, 483.2714).

[0472] **실시예 13**



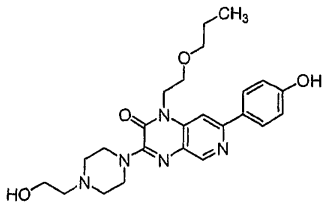
[0473]

[0474] 7-(4-클로로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0475] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-클로로페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0476] HRMS *m/z* 472.2177 (M+H에 대한 계산치, 472.2115)

[0477] **실시예 14**



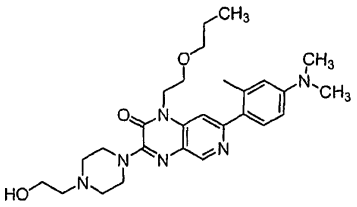
[0478]

[0479] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-히드록시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0480] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-히드록시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0481] HRMS *m/z* 454.2456 (M+H에 대한 계산치, 454.2454).

[0482] **실시예 15**



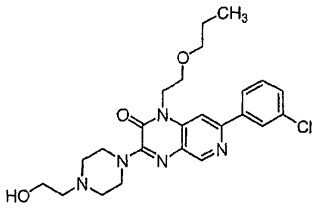
[0483]

[0484] 7-(4-(디메틸아미노)-2-메틸페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0485] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-(디메틸아미노)-2-메틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0486] HRMS *m/z* 496.2983 (M+H에 대한 계산치, 496.3036).

[0487] **실시예 16**

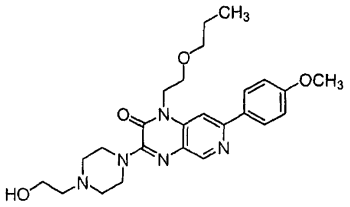
[0488] 

[0489] 7-(3-클로로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0490] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 3-클로로페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0491] HRMS *m/z* 472.2095(M+H에 대한 계산치, 472.2115).

[0492] **실시예 17**

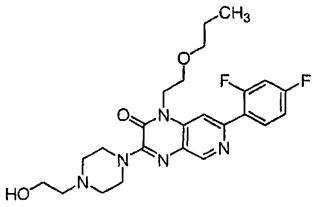
[0493] 

[0494] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-메톡시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0495] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-메톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0496] HRMS *m/z* 468.2527 (M+H에 대한 계산치, 468.2611).

[0497] **실시예 18**

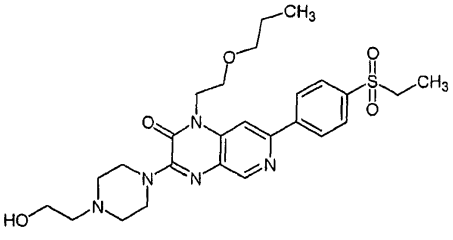
[0498] 

[0499] 7-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0500] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 2,4-디플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0501] HRMS *m/z* 474.2299 (M+H에 대한 계산치, 474.2317).

[0502] **실시예 19**

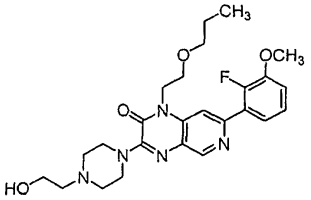
[0503] 

[0504] 7-(4-(에틸술포닐)페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0505] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-(에틸술포닐)페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0506] HRMS m/z 530.2369 (M+H에 대한 계산치, 530.2437).

[0507] **실시예 20**

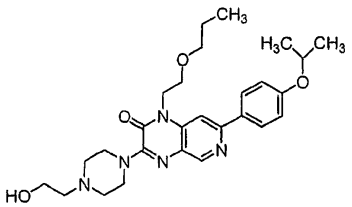
[0508] 

[0509] 7-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0510] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 2-플루오로-3-메톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0511] HRMS *m/z* 486.2464(M+H에 대한 계산치, 486.2516).

[0512] **실시예 21**

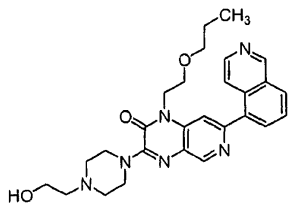
[0513] 

[0514] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0515] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-이소프로폭시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0516] HRMS *m/z* 496.2932 (M+H에 대한 계산치, 496.2924).

[0517] **실시예 22**

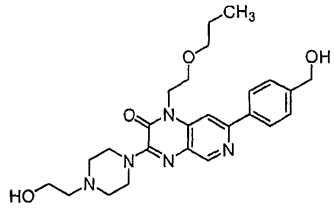
[0518] 

[0519] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(이소퀴놀린-5-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0520] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 이소퀴놀린-5-일-5-보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0521] HRMS *m/z* 489.2621 (M+H에 대한 계산치, 489.2621).

[0522] 실시예 23

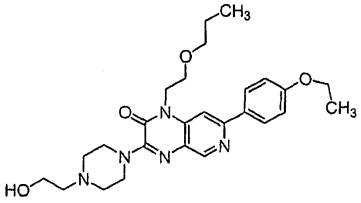
[0523] 

[0524] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-(히드록시메틸)페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0525] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-(히드록시메틸)페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0526] HRMS *m/z* 468.2537(M+H에 대한 계산치, 468.2611).

[0527] 실시예 24

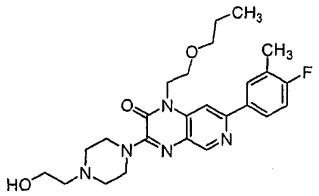
[0528] 

[0529] 7-(4-에톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0530] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-에톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0531] HRMS *m/z* 482.2747 (M+H에 대한 계산치, 482.2767).

[0532] 실시예 25

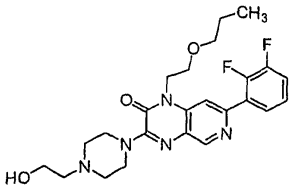
[0533] 

[0534] 7-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0535] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-플루오로-3-메틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0536] HRMS *m/z* 470.2620 (M+H에 대한 계산치, 470.2567).

[0537] **실시예 26**



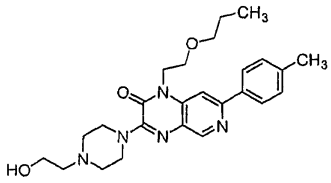
[0538]

[0539] 7-(2,3-디플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0540] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 2,3-디플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0541] HRMS *m/z* 474.2396 (M+H에 대한 계산치, 474.2317).

[0542] **실시예 27**



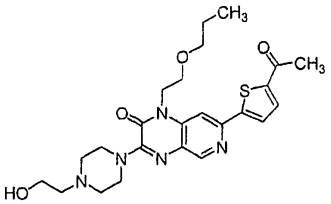
[0543]

[0544] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)-7-p-톨릴피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0545] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-메틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0546] HRMS *m/z* 452.2651 (M+H에 대한 계산치, 452.2661).

[0547] **실시예 28**



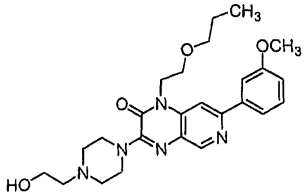
[0548]

[0549] 7-(5-아세틸티오펜-2-일)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0550] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 5-아세틸티오펜-2-일-2-보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0551] HRMS *m/z* 486.2128 (M+H에 대한 계산치, 486.2175).

[0552] **실시예 29**



[0553]

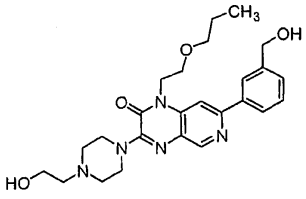
[0554] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(3-메톡시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0555] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 3-메톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같

이 제조하였다.

[0556] HRMS *m/z* 468.2603 (M+H에 대한 계산치 , 468.2611).

[0557] **실시예 30**

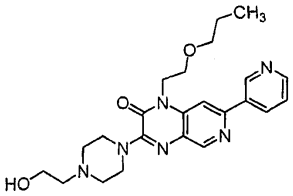
[0558] 

[0559] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(3-(히드록시메틸)페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0560] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 3-(히드록시메틸)페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0561] HRMS *m/z* 468.2550 (M+H에 대한 계산치 , 468.2611).

[0562] **실시예 31**

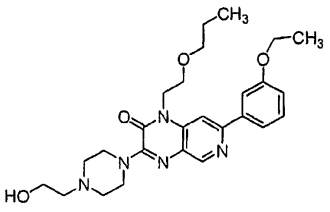
[0563] 

[0564] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)-7-(피리딘-3-일)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0565] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 피리딘-3-일-3-보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0566] HRMS *m/z* 439.2361 (M+H에 대한 계산치, 439.2458).

[0567] **실시예 32**

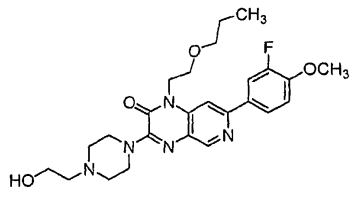
[0568] 

[0569] 7-(3-에톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0570] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 3-에톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0571] HRMS *m/z* 482.2743 (M+H에 대한 계산치, 482.2767).

[0572] **실시예 33**

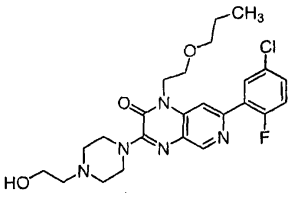
[0573] 

[0574] 7-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0575] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 3-플루오로-4-메톡시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0576] HRMS *m/z* 486.2608 (M+H에 대한 계산치, 486.2516).

[0577] **실시예 34**

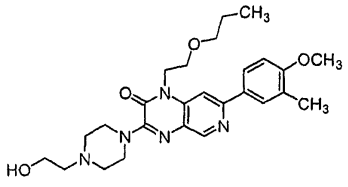
[0578] 

[0579] 7-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0580] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 5-클로로-2-플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0581] HRMS *m/z* 490.1991 (M+H에 대한 계산치, 490.2021).

[0582] **실시예 35**

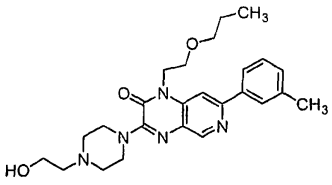
[0583] 

[0584] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0585] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 4-메톡시-3-메틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0586] HRMS *m/z* 482.2771 (M+H에 대한 계산치, 482.2767).

[0587] **실시예 36**

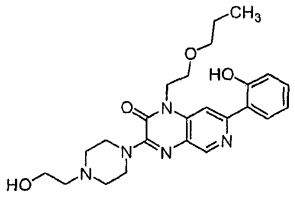
[0588] 

[0589] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)-7-m-톨릴피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0590] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 3-메틸페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0591] HRMS *m/z* 452.2672 (M+H에 대한 계산치, 452.2661).

[0592] **실시예 37**



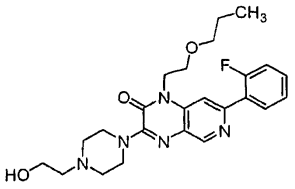
[0593]

[0594] 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-7-(2-히드록시페닐)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0595] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 2-히드록시페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0596] HRMS *m/z* 454.2383 (M+H에 대한 계산치, 454.2383).

[0597] **실시예 38**



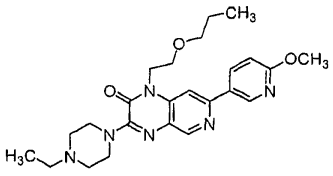
[0598]

[0599] 7-(2-플루오로페닐)-3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0600] 단계 6에서 2-(피페라진-1-일)에탄올 및 단계 7에서 2-플루오로페닐보론산을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0601] HRMS *m/z* 456.2417 (M+H에 대한 계산치, 456.2411).

[0602] **실시예 39**



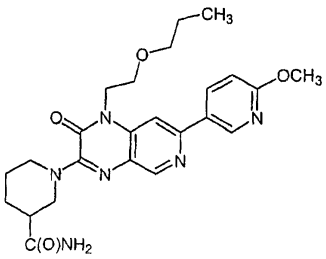
[0603]

[0604] 3-(4-에틸피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0605] 단계 6에서 1-에틸피페라진을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0606] LRMS *m/z* 453.3 (M+H에 대한 계산치, 453.5).

[0607] **실시예 40**



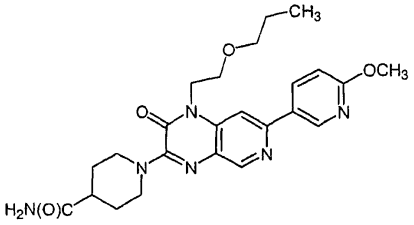
[0608]

[0609] 1-(1,2-디히드로-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-3-일)피페리딘-3-카르복스아미드

[0610] 단계 6에서 피페리딘-3-카르복스아미드를 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0611] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.82 – 8.78 (2H), 8.28 – 8.26 (1H), 7.69 (1H), 7.26 (1H), 6.88- 6.85 (1H), 5.67 (1H), 4.52 – 4.40 (2H), 4.23 – 4.18 (1H), 4.02 (3H), 3.90 – 3.71 (4H), 3.44 – 3.37 (2H), 2.71 – 2.66 (1H), 2.31 – 2.25 (1H), 1.92 – 1.77 (3H), 1.60-.45 (3H), 0.90 – 0.80 (3H); LRMS *m/z* 467.2 (M+H에 대한 계산치 , 467.5).

[0612] **실시예 41**

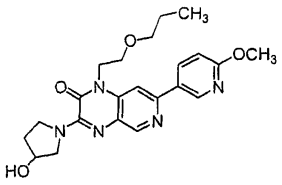
[0613] 

[0614] 1-(1,2-디히드로-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-옥소-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-3-일)피페리딘-4-카르복스아미드

[0615] 단계 6에서 피페리딘-4-카르복스아미드를 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0616] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 – 8.74 (2H), 8.28 – 8.25 (1H), 7.66 (1H), 6.88 – 6.85 (1H), 5.58 – 5.53 (2H), 4.99 – 4.96 (2H), 4.46 – 4.28 (2H), 4.02 (3H), 3.84 – 3.79 (2H), 3.44 – 3.37 (2H), 3.13 – 3.07 (2H), 2.65 (1H), 2.06 – 1.86 (3H), 1.56 – 1.47 (3H), 0.90 – 0.82 (3H); LRMS *m/z* 467.2 (M+H에 대한 계산치 , 467.5).

[0617] **실시예 42**

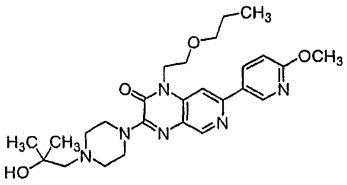
[0618] 

[0619] 3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0620] 단계 6에서 피롤리딘-3-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0621] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.74 – 8.71 (2H), 8.26 – 8.23 (1H), 7.61 (1H), 6.86 – 6.84 (1H), 4.73 (1H), 4.43 – 4.01 (9H), 3.79 – 3.76 (2H), 3.40 – 3.37 (2H), 2.08 (3H), 1.57 – 1.39 (2H), 0.90 – 0.82 (3H); LRMS *m/z* 426.2 (M+H에 대한 계산치 , 426.5).

[0622] **실시예 43**

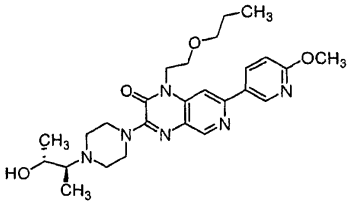
[0623] 

[0624] 3-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0625] 단계 6에서 2-메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-2-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0626] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.75 (2H), 8.24 – 8.22 (1H), 7.61 (1H), 6.84 – 6.82 (1H), 4.42 – 4.39 (2H), 3.99 (7H), 3.81 – 3.76 (2H), 3.38 (2H), 3.10 – 3.00 (1H), 2.81 – 2.78 (4H), 2.39 (2H), 1.53 – 1.46 (2H), 1.25 (6H), 0.81 – 0.75 (3H); LRMS *m/z* 497.4 (M+H에 대한 계산치 , 497.6).

[0627] **실시예 44**



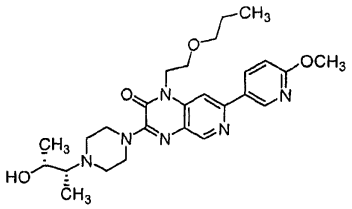
[0628]

[0629] 3-(4-((2S,3R)-3-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0630] 단계 6에서 (2R,3S)-3-(피페라진-1-일)부탄-2-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0631] HRMS *m/z* 497.4 (M+H에 대한 계산치, 497.6).

[0632] **실시예 45**



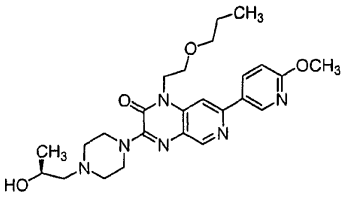
[0633]

[0634] 3-(4-((2R,3R)-3-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0635] 단계 6에서 (2R,3R)-3-(피페라진-1-일)부탄-2-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0636] HRMS *m/z* 497.4 (M+H에 대한 계산치, 497.6).

[0637] **실시예 46**



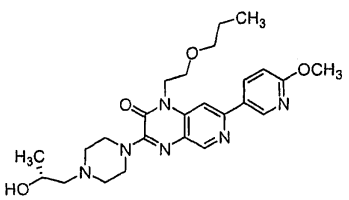
[0638]

[0639] 3-(4-((S)-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0640] 단계 6에서 (S)-1-(피페라진-1-일)프로판-2-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0641] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.76 (2H), 8.25 (1H), 7.62 (1H), 6.85 – 6.82 (1H), 4.71 (2H), 4.43 – 3.91 (7H), 3.80 – 3.74 (2H), 3.38 – 3.35 (2H), 2.83 – 2.80 (2H), 2.57 – 2.54 (2H), 2.38 – 2.29 (2H), 1.54 – 1.45 (2H), 1.32 – 1.25 (5H), 0.96 – 0.79 (3H); HRMS *m/z* 483.3 (M+H에 대한 계산치, 483.6).

[0642] **실시예 47**



[0643]

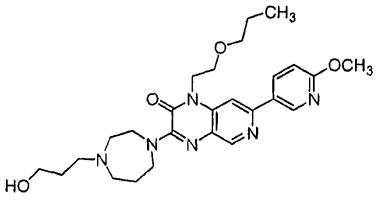
[0644] 3-(4-((R)-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-

2(1H)-온

[0645] 단계 6에서 (R)-1-(피페라진-1-일)프로판-2-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0646] HRMS *m/z* 483.3 (M+H에 대한 계산치, 483.6).

[0647] **실시예 48**

[0648] 

[0649] 3-(4-(3-히드록시프로필)-1,4-디아제판-1-일)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-프로폭시에틸)피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-온

[0650] 단계 6에서 3-(1,4-디아제판-1-일)프로판-1-올을 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0651] HRMS *m/z* 497.4 (M+H에 대한 계산치, 497.6).

[0652] O. 시험관내 분석

[0653] 방법 1: 인간 혈소판 PDE5 효소 억제 섬광 근접 분석

[0654] 시험 화합물의 IC_{50}은 인간 혈소판으로부터 단리된 PDE5 효소를 사용한 시험관내 분석을 이용하여 측정될 수 있다. IC_{50}은 PDE5 효소에 의한 cGMP의 GMP로의 가수분해를 억제되지 않은 대조군의 활성에 대하여 50%까지 억제하기 위해 요구되는 시험 화합물의 농도이다. 분석에 사용하기 위한 PDE5 효소는 문헌 [Ballard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998]에 기재된 바와 같이 문헌 [Thompson, WJ et al.; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979]의 방법을 적절히 변형시켜 인간 혈소판으로부터 수득할 수 있다. 그렇게 수득된 PDE5 효소는 [^{3}H]cGMP (아머샴 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences))의 5' 뉴클레오티드 [^{3}H]GMP로의 가수분해를 촉매하기 위해 사용할 수 있다. [^{3}H]GMP는 이트륨 실리케이트 SPA 비드 (아머샴 바이오사이언시즈)에 결합하며, 섬광 계수에 의해 검출된다. 보다 구체적으로, 상이한 농도에서의 시험 화합물의 효과는 기질 (비표지된 것 대 [^{3}H]-표지된 것이 3:1 비율인 cGMP 또는 cAMP)의 존재하에 화합물을 고정된 양의 PDE5 효소와 접촉시킴으로써 상기 분석에서 평가할 수 있다. 섬광 계수는 상대적 PDE5 효소 활성을 결정하기 위해 상기 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. 그 후, PDE5 효소 활성의 억제를 억제되지 않은 대조군의 총 PDE5 효소 활성에 대해 계산한다.

[0655] PDE5 IC_{50} 분석: 96-웰 미세역가 플레이트 포맷

[0656] 시약

[0657] 완충액 A: 20 mM Tris-HCl, 5 mM $MgCl_2$, pH 7.4

[0658] 완충액 B: 완충액 A (효소 완충액) 중의 2 mg/ml BSA

[0659] cGMP 기질: 분석물 중 500 nM의 최종 농도

[0660] 첨가된 ^{3}H-표지된 기질의 양은 [^{3}H]cGMP의 특정 활성에 따라 달라지며, cGMP 기질은 분석물 중 500 nM의 최종 기질 농도를 위하여 완충액 A 중에서 차가운 cGMP 10 mM 원액으로 희석한다.

[0661] PDE 효소: 완충액 B에서 제조함. 희석 인자는 효소 활성에 의해 결정한다.

[0662] SPA 비드: dH_2O 중에서 제조된 20 mg/ml 현탁액.

[0663]

양성 대조군	음성 대조군	표준/시험 화합물
2 ㎕ 100% DMSO	2 ㎕ 100% DMSO	2 ㎕ 표준/시험 화합물

25 ㎕ 완충액 A	25 ㎕ 완충액 A	25 ㎕ 완충액 A
25 ㎕ 효소	25 ㎕ 완충액 B	25 ㎕ 효소
50 ㎕ 기질	50 ㎕ 기질	50 ㎕ 기질
반응중지용 50 ㎕ SPA	반응중지용 50 ㎕ SPA	반응중지용 50 ㎕ SPA

[0664] 표준 및 시험 화합물의 원액을 100% DMSO 중에서 5 mM로 제조하였다. 화합물을 10-포인트 ½ 로그 희석 포맷을 이용하여 희석 플레이트에서 연속 희석하였다. 화합물 희석물 2 ㎕를 분석 플레이트의 웰에 두 벌로 첨가하였다. 100% DMSO 2 ㎕를 지정된 대조군 웰에 첨가하였다. 완충액 A 25 ㎕를 모든 웰에 첨가하였다. 완충액 B 25 ㎕를 음성 대조군 웰에 첨가하였다. 효소 25 ㎕를 나머지 웰에 첨가하였다. 기질 50 ㎕를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 60분 동안 30℃에서 플레이트 진탕기에서 인큐베이션하였다. SPA 비드 50 ㎕를 첨가하여 반응을 중지하였다. 플레이트를 다시 밀봉하고, 15분 동안 진탕하여 비드가 GMP 생성물에 결합하게 하였다. 비드를 30분 동안 정치시킨 후, NXT 탑카운트(TopCount) 섬광 계수기에서 판독하였다. 플레이트-기준 스크리닝에 대한 곡선 맞춤 적용으로 데이터를 분석하였다. 상기 분석에서 억제율(%)을 다음과 같이 계산하였다:

[0665] 억제율 (%) = [(평균 최대값 - 화합물 값 / (평균 최대값 - 평균 최소값)] × 100.

[0666] 효소 활성 대 화합물 농도의 S자형 용량-반응 곡선으로부터 IC_{50} 값을 결정하였다.

[0667] 방법 2: 별법의 인간 혈소판 PDE5 효소 억제 섬광 근접 분석

[0668] 시험 화합물의 IC_{50}은 또한 하기 기재한 바와 같이 방법 1과 상이한 별법의 시험관내 분석으로 측정할 수 있다:

[0669] PDE5 IC_{50} 분석: 96-웰 미세역가 플레이트 포맷

[0670] 시약

[0671] 완충액 A: 20 mM Tris-HCl, 5 mM $MgCl_2$, pH 7.4

[0672] 완충액 B: 완충액 A (효소 완충액) 중의 2 mg/ml BSA

[0673] cGMP 기질: 분석물 중 50 nM의 최종 농도

[0674] 첨가된 ^{3}H-표지된 기질의 양은 [^{3}H]cGMP의 특정 활성에 따라 달라지며, 이는 완충액 A 중에서 희석된다.

[0675] PDE 효소: 완충액 B에서 제조함. 희석 인자는 효소 활성에 의해 결정한다.

[0676] SPA 비드: dH_2O 중에서 제조된 4 mg/ml 현탁액.

[0677]

양성 대조군	음성 대조군	표준/시험 화합물
3 ㎕ 100% DMSO	3 ㎕ 100% DMSO	3 ㎕ 표준/시험 화합물
27 ㎕ 완충액 A	27 ㎕ 완충액 A	27 ㎕ 완충액 A
30 ㎕ 효소	30 ㎕ 완충액 B	30 ㎕ 효소
30 ㎕ 기질	30 ㎕ 기질	30 ㎕ 기질
반응중지용 30 ㎕ SPA	반응중지용 30 ㎕ SPA	반응중지용 30 ㎕ SPA

[0678] 표준 및 시험 화합물의 원액을 100% DMSO 중에서 2 mM로 제조하였다. 최초 IC_{50} 스크린을 위해 시험 화합물을 분석물 중의 출발 농도가 2 μM이도록 8-포인트 1/5 로그 희석 포맷을 이용하여 희석 플레이트에서 연속 희석하였다. 완충액 A 27 ㎕를 분석 플레이트의 웰에 첨가하였다. 희석물 플레이트로부터, 희석된 화합물 3 ㎕를 두 벌로 전달하거나, 100% DMSO 3 ㎕ (양성 및 음성 대조군의 경우)를 첨가하였다. 효소 30 ㎕를 첨가하였다. 음성 대조군 웰의 경우, 완충액 B를 효소 대신 대체하였다. 표지된 기질 30 ㎕를 모든 웰에 첨가하였다.

[0679] 60분 동안 실온에서 인큐베이션한 후, 이트륨 실리케이트 비드 30 ㎕를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 상기 비드는 조밀하여, 플레이트에 첨가하는 동안 일정한 교반이 요구되었다. 플레이트를 밀봉하고, 플레이트 진탕기에서 15분 동안 진탕하여 비드가 GMP 생성물에 결합하게 하였다.

[0680] 비드를 30분 동안 정치시킨 후, 플레이트를 NXT 탑카운트 섬광 계수기로 판독하고, 데이터를 하기와 같이 분석

하였다. 각 플레이트에서의 0% 및 100% 대조군의 평균을 이용하여 억제율(%) 값을 계산하였다. 이어서, 기호논리적(logistic) S자형 용량-반응 모델의 4-파라미터의 추정치를 화합물에 대한 웰-수준 억제율(%) 값을 이용하여 계산하였다. 4-파라미터 기호논리적 모델에 대한 식은 $Y=((a-d)/(1+(X/c)^b))+d$ 와 같이 표현될 수 있는데, 여기서 Y는 반응이고, X는 농도이고, a는 하부 점근선 (최소 반응)이고, d는 상부 점근선 (최대 반응)이고, c는 모델 IC_{50} (X와 동일한 단위)이고, b는 기울기이다 (문헌 [De Lean, A., P. J. Munson, and D. Rodbard ("Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and phaysiological dose-response curves." Am. J. Physiol. 235(2): E97-E102, 1978]에 기재된 바와 같음). 상기 추정치를 사용하여 50% 억제에 해당하는 농도를 계산하였다.

[0681] 화합물들을 상기 방법 2에 따라 시험하여 표 C에 기재된 IC_{50} 값을 수득하였다.

표 C

실시예 #	PDE5 IC50 (nM)	실시예 #	PDE5 IC50 (nM)
1	3.28	25	1.87
2	2.38	26	47.1
3	1.01	27	9.31
4	0.225	28	43.1
5	0.203	29	3.07
6	0.313	30	311
7	0.083	31	45.8
8	0.517	32	158
9	0.248	33	13.6
10	0.193	34	12.6
11	0.177	35	1.69
12	0.721	36	423
실시예 #	PDE5 IC50 (nM)	실시예 #	PDE5 IC50 (nM)
13	1.35	37	18.1
14	832	38	42.2
15	1190	39	0.217
16	3.34	40	0.296
17	7.71	41	0.249
18	29.9	42	0.421
19	102	43	0.208
20	1.59	44	0.33
21	413	45	0.295
22	>2000	46	0.306
23	1790	47	0.226
24	1400	48	1.07

[0682]

[0683] P. 생체외 분석

[0684] 방법 3: 환상 대동맥(Aortic Ring) 분석

[0685] 시험 화합물은 화합물에 노출된 래트 환상 대동맥의 직접적인 이완을 측정하는 생체외 분석으로 시험할 수 있다. 이 분석에서, 시험 화합물은 안정된 외인성 니트릭 옥시드 공여체, 디에틸트리아민 NONOate (디아젠-1-이움-1,2-디올레이트) ("DETA-NO")에 의해 유도된 cGMP 신호를 증진시킴으로써 환상 대동맥의 이완을 유도한다. 화합물-유도된 이완에 대한 EC_{50} (95% 신뢰 구간을 사용함)은 효능 지수로서 계산한다. EC_{50}은 시험 화합물에 대한 최대 가능한 유효 반응의 50%를 제공하는 시험 화합물의 농도이다.

[0686] 수컷 스프라그-돌리 래트 (250 내지 350 g)를 CO_2 기체를 이용하여 질식시키고, 그의 흉부 대동맥을 조심스럽게 잘라내고, 크렙스(Krebs) 완충액에 놓았다. 이어서, 대동맥을 결합 조직이 없도록 조심스럽게 해부하고, 각각 3 내지 4 mm 길이의 8 구획으로 나누었다.

[0687] 환상 대동맥을 안정 장력 1 g 하의 워터 자켓 (37℃) 15 mL 조직 조에서 평행 스테인레스 강철 와이어 사이에 매달았다. 등장성 장력 변환기를 이용하여 장력을 측정하고, 포네마(Ponemah) 조직 플랫폼 시스템을 이용하여 기록하였다. 화합물 시험 전에 각 제제를 적어도 60분 동안 평형에 도달하게 하였다. 이 시간 동안, 조직을 또한 200 μM NG-모노메틸 L-아르기닌 ("L-NMMA")과 인큐베이션하고, 인큐베이션 매질을 매 15 내지 20분마다 교체하였다 (각 조직 조에서 최종 농도가 200 μM에서 유지되도록 각 세척 후 L-NMMA를 첨가함).

[0688] 평형화 기간 후, 각 조직에 대해 기저 장력을 기록하였다. 페닐에페린 (1 μM)에 대한 혈관수축제 반응을 평가하고, 페닐에페린에 대한 반응이 최대에 도달했을 때, 후속적으로 혈관 재활성을 아세틸콜린 (1 μM)을 시도하여 평가하였다. 다른 세척 기간 후, 혈관수축제 노르아드레날린 (25 nM)을 각 조에 첨가하고 조직이 안정된 톤을 달성하기에 충분한 기간 (약 15분) 동안 조직을 인큐베이션 한 후에 제2 기저 값을 기록하였다. 외인성 니트릭 옥시드 구동을 안정 니트릭 옥시드 공여체인 DETA-NO를 이용하여 공급하였다. DETA-NO의 농도를 적정하여 (반-로그 증가에서 누적으로) 노르아드레날린으로 유도된 예비수축의 대략 5 내지 15% 이완을 달성하였다. 전형적으로 5 용량/환(ring)을 이용하여 누적 농도-반응 곡선을 하나의 환에서 구축하였고, 각 첨가 사이에는 15분을 두었다.

[0689] 방법 4: 별법의 환상 대동맥 분석

[0690] 방법 3을 시험 화합물에 노출된 래트 환상 대동맥의 직접 이완을 측정하기 위한 별법의 프로토콜을 제공하도록 변형시킬 수 있다. 상기 별법의 방법은 하기 기재한 바와 같이 방법 3과 상이하다:

[0691] 별법의 방법에서, 환을 제조하기 전에 손가락 사이에서 혈관 내강을 온화하게 문질러 내피를 먼저 제거하였다 (노출된(denuded) 환). 안정 장력을 2 g으로 설정하고, 페닐에페린 최대 농도 (1 μM)에 대한 혈관수축제 반응을 평가한 다음, (세척 기간 후) 300 nM 페닐에프린에 2회 추가로 노출시켰다. 각 조직에서 0.1 내지 300 nM의 농도 범위에 걸친 노르아드레날린에 대한 농도-반응 관계를 구축하였다. 다른 세척 기간 후, 조직을 화합물 시험을 위해 노르아드레날린의 EC_{90} 농도로 수축시켰다.

[0692] Q. 생물학적 프로토콜-생체내 분석

[0693] 방법 5: 쿨렉스(Culex™) 분석

[0694] 전신 동맥압에 대한 시험 화합물의 효과는 의식이 있는 미리-삽관된 자연발생 고혈압 래트 ("SHR") 모델에서 평가할 수 있다. 상기 분석은 자동 혈액 샘플러 ("ABS") 시스템을 사용하여 수행한다. 쿨렉스™ ABS 시스템 (바이오어날리티칼 시스템, 인크.(Bioanalytical System, Inc.), 미국 인디아나주 웨스트 라파예트)은 랩탑 컴퓨터, 4개의 제어 유닛 및 대사 우리(cage)를 포함한다. 상기 ABS 시스템은 동물에게 과도한 스트레스를 유발하지 않으면서 단일 래트로부터 다수의 혈액 샘플을 수집할 수 있다. 또한, ABS 시스템은 바이오마커 동정에 잠재적으로 사용될 수 있는 뇨 샘플의 수집을 허용한다. 상기 접근을 통해, 효능 및 표준 약동학 연구를 의식이 있는 억제되지 않은 SHR 래트에서 동시에 수행하여 혈장 유리 약물 농도 또는 잠재적 바이오마커(들)과 약리학적 효과 (평균 동맥압의 감소) 사이의 관계를 규정하였다.

[0695] 12 내지 16주령의 체중 약 300 g의 SHR 래트에 양쪽 경정맥 및 우측 경동맥의 수술적 삽관을 수행하였다. 수술 회복 후, 동물을 쿨렉스™ 우리에 놓고, 동물이 움직일 때 카테터가 꼬이지 않도록 우리내 운동을 제어하는 센서가 있는 운동-반응성 암(arm)에 속박시켰다. 우측 경정맥 카테터와 혈액 샘플링을 위한 쿨렉스™ 멸균 튜브 세트 사이를 연결하고, 화합물 투여를 위한 좌측 경정맥 카테터와 우측 경동맥에 있는 카테터를 혈압 모니터링을 위한 압력 변환기에 연결시켰다. 카테터의 개방성을 유지하기 위하여, 매 12분 마다 또는 샘플링 수행 사이에 카테터에 20 μL 헤파린 염수 (10 단위/mL)를 흐르게 하는 쿨렉스™의 "텐드(tend)" 기능으로 우측 경정맥 캐뉼라를 유지하고, 좌측 경정맥 캐뉼라를 헤파린 염수 (20 단위/mL)로 채웠다. 혈압이 기록되지 않는 경우 연장된 튜브로 직접적으로 또는 혈압 모니터링 동안 압력 변환기를 통해 헤파린 염수를 서서히 주입함으로써 우측 경동맥 캐뉼라의 개방성을 유지하였다. 화합물 평가 전 적어도 2시간 동안 동물을 순응시켰다. 시험 화합물은 정맥내로 또는 경구 위관영양법으로 투여할 수 있다. 쿨렉스™ 소프트웨어를 사용하여 혈액 샘플링 프로토콜 (샘플링 시간 및 부피)을 프로그래밍하였다. 각 동물에서 배출된 혈액의 총량은 750 μL/24시를 넘지 않을 것이며, 2주 내에 10 mL/kg를 넘지 않을 것이다. 심박수, 혈압 및 약물 농도를 모니터링하였다. 전신 동맥압 및 심박수를 실험 프로토콜을 바탕으로 6 내지 24시간 동안 혈압 및 심박수 기록용 데이터 획득 시스템을 통한 압력 변환기인 포네마(PONEMAH) (고울드 인스트루먼트 시스템(Gould Instrument System), 미국 오하이오주 밸리 뷰)로 기록하였다. 화합물의 효능을 평가하기 위하여 평균 동맥압 (1차 종결점)을 분석하였다.

[0696] 하기 기재하는 LC/MS/MS 방법을 이용하여 혈장 약물 농도를 측정하고 잠재적 바이오마커를 평가하기 위하여, 혈액 샘플을 분석하였다.

[0697] LC/MS/MS 방법

[0698] 샘플 제조: 혈장 샘플 (50 μL 미지의 대조군 또는 블랭크)을 10 μL 아세토니트릴:물 또는 시험 화합물의 표준 용액 및 내부 표준 용액 (아세토니트릴 중 시험 화합물 100 ng/mL) 150 μL와 혼합하였다. 혼합물을 3000

rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액 125 μL를 96웰 플레이트로 옮겼다. 용매를 질소 스트림하에 증발시키고, 잔류물을 80 μL 아세토니트릴/0.1% 수성 포름산 (20:80 v/v)로 재구성하였다.

[0699] 각 제조된 샘플 20 μL 부피를 피노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) 4 μm MAX-RP 2.0 × 75 mm 컬럼에 주사하고, 0.1% 수성 포름산 (이동상 A) 내지 아세토니트릴 (이동상 B)의 구배 용출을 이용하여 0.4 mL/분으로 용출시켰다. 구배 프로그램은 90% 이동상 A의 최초 적용, 이후 주사 후 0.2 내지 1.15분에 75% 이동상 B로의 직선 구배로 이루어지며, 2.0분까지 75% 이동상 B에서 유지되었다. 이동상은 2.00 내지 2.10분에 90% 이동상 A로 직선으로 다시 변화되며, 다음 주사는 3.00분에 수행하였다. 검출은 전이 m/z 454.00 (MH+ 시험 화합물) → m/z 408.00, m/z 466.24 (MH+ 시험 화합물) → 409.33의 다중 반응 모니터링이 있는 양이온 전기분무 (ESI)를 이용하여 질량 분석계로 수행하였다. 이온 분무 전압은 5000으로 설정하였다. 내부 표준에 대한 분석체의 피크 면적 비율을 이용하여 교정 곡선을 구축하였다. 대상체 농도는 교정 곡선에 대한 피크 면적 비율로부터의 역 예측으로 결정하였다.

[0700] 방법 6: 라디오 송신기의 이식 및 자연발생 고혈압 래트에서의 원격측정법에 의한 후속적인 혈압 스크리닝

[0701] 기계의 내부 챔버를 통해 산소를 통과시킬 때 소정 범위의 퍼센트의 이소플루란을 전달하도록 정해진 이소플루란 마취 기계를 통해 이소플루란 기체로 SHR 래트를 마취시켰다. 동물을 유도 챔버에 놓고, 수술적 단계의 마취에 도달하도록 4 내지 5%의 이소플루란을 투여하였다. 이어서, 이를 수술 테이블에 있는 보다 작은 이소플루란 마취 장치를 통해 이소플루란을 전달하면서, 노즈콘(nose cone)을 통해 수술 절차 동안 1 내지 2%로 유지시켰다.

[0702] 마취제 투여 후, 래트에 시판되는 멸균 라디오-원격측정법 유닛 (데이터 사이언시즈, 인터내셔날(Data Sciences, International), 미국 55113-1136 미네소타주 로즈빌)으로 무균 절차를 이용하여 송신기를 이식하였다. 수술 전에 수술 부위를 면도하고, 다이알(Dial™) 브랜드 항생제 용액 (4% 클로르헥시딘 글루코네이트 및 4% 이소프로필 알콜을 함유함)으로 문지른 후, 요오드 (10%) 분무 용액을 도포하였다. 2.5 내지 3.0 cm 개복술을 수행하고, 라디오-원격측정법 유닛을 복부에 이식하고, 카테터 팁을 복부 대동맥에 삽입하였다. 베이비 와이트라너(Baby Weitlaner) 견인기를 사용하여 연조직을 유지시켰다. 복부 대동맥의 1 cm 구획을 부분적으로 절개하고, 상기 구획을 간단하게 교차하여 집게로 집고, 21-게이지 바늘로 뚫고, 송신기 카테터 팁을 혈관으로 도입시키고, 단일 4.0 실크 봉합선을 인접한 허리근에 묶어 고정시켰다. 이어서, 송신기 몸체를 복강으로 삽입하고, 동시에 이어진 4.0 실크 봉합선을 종결시키면서 복근 벽에 고정하였다. 피하의 연속적 4.0 흡수성 봉합선으로 피부 층을 폐쇄시켰다. 폐쇄시에 마르케인의 피하 (s.c.) 투여, 이어서 요오드의 국소 도포를 각각 봉합선으로 및 그 주위로 투여하였다. 의식을 되찾기 전에 모든 래트에 부프레노르핀 @ 0.05 mg/kg의 수술후 s.c. 주사를 놓았다. 0.300 kg 래트에 대한 전형적인 용량 부피는 0.050 ml일 것이다. 래트는 부프레노르핀 투여 전에 수술 마취로부터 완전히 회복되어야 한다. 이어서, 동물에게 의심되는 수술후 통증이 있다고 증명되지 않는 한 연속 2일 동안 1일 1회 동일한 용량을 투여하였다.

[0703] 수술 후, 래트를 우리에 돌려보내고, 종이 깔짚이 있는 고체 바닥 우리에 개별적으로 수용하였다. 7일 이상의 기간은 실험 절차 전 회복이 시작되는 것을 허용하였다. 래트는 전형적으로 수술 후 수일 동안 고혈압이고, 수술후 대략 7번째 날까지 "정상혈압" 수준으로 되돌아 온다는 것이 관찰되었다. 시험 시간 전반에 걸쳐 이들에게 표준 래트 사료 및 물을 자유롭게(ad libitum) 공급하였다.

[0704] 시험 화합물을 끝이 공모양인 스테인레스 강철, 2½ 인치, 18 게이지 위관영양법 바늘을 사용하여 위관영양법을 통해 위내 (i.g.) 투여하였다. 단일 1일 투여에 대해, 표적 부피는 3.33 ml/kg, i.g.이었다. 시험 화합물에 대한 용량 부피는 대략 1 ml/래트이었다. 시험 화합물을 투여하는 비히클은 50 mM 시트레이트 완충액 pH=5.0 중의 메틸셀룰로스 (0.5%) + 트윈 80 (0.1%)이었다.

[0705] 혈압 데이터는 데이터 사이언시즈 인터내셔날의 데이터 획득 프로그램 (버전 3.0)을 사용하여 수득할 것이다. 전체 연구 동안 1일 당 24시간에 1.5 내지 3분 간격으로 5초 지속기간 동안 혈압 샘플을 기록하였다. 상기 데이터를 데이터 사이언시즈의 데이터 분석 소프트웨어로 원하는 시간 간격의 평균으로 처리하였다. 모든 다른 데이터 단순화는 마이크로소프트 엑셀™ 스프레드시트에서 수행하였다.

[0706] 본 출원에서 언급된 모든 문헌은 거명하는 것에 의해 마치 전문이 완전히 기재된 것과 같이 본원에 분명히 포함된다. 본 발명 또는 그의 바람직한 실시양태(들)의 요소를 도입할 때에, 관사 및 "상기"는 하나 이상의 요소가 존재함을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는", "비롯한" 및 "가진"은 포괄적 용어로서, 나열된 요소 이외의 추가 요소가 존재할 수 있음을 의미하는 것으로 의도된다.