



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월16일
 (11) 등록번호 10-0908176
 (24) 등록일자 2009년07월09일

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2004-7004025
 (22) 출원일자 2002년09월17일
 심사청구일자 2007년09월12일
 (85) 번역문제출일자 2004년03월19일
 (65) 공개번호 10-2004-0041167
 (43) 공개일자 2004년05월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2002/029491
 (87) 국제공개번호 WO 2003/026652
 국제공개일자 2003년04월03일
 (30) 우선권주장
 60/324,165 2001년09월21일 미국(US)

(73) 특허권자
브리스틀-마이어스스퀴브컴파니
 미합중국 뉴저지주 프린스턴 로렌스빌-프린스턴
 로드 사서함 4000

(72) 발명자
파인토, 도날드
 미국19348
 펜실베니아주키넫스퀘어브랜트포드로드425
쿠안, 미미
 미국19711 텔라웨어주뉴어크비너스드라이브113
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
김영, 장수길

(56) 선행기술조사문헌
 Journal of the Chemical Society, Perkin
 Transactions I. 1978, 8, 857-862

전체 청구항 수 : 총 2 항

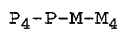
심사관 : 이민정

(54) 인자 X a 억제제로서의 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체

(57) 요약

본 출원은 하기 화학식 I의 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식 중,

고리 P는, 존재하는 경우 5 내지 7원 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고,

고리 M은 5 내지 7원 카르보사이클 또는 헤테로사이클이다.

본 발명의 화합물은 트립신-유사 세린 프로테아제, 특히 인자 Xa의 억제제로서 유용하다.

(72) 발명자

오와트, 마이클

미국19707텔라웨어주호케신에스.콜츠넥웨이18

리, 윤-룡

미국19810텔라웨어주윌밍턴쉬루즈버리드라이브104

한, 웨이

미국19711텔라웨어주뉴어크스프링브룩레인17

퀴아오, 제니퍼

미국19807텔라웨어주윌밍턴프레지던셜드라이브22디

램, 패트릭

미국19317

펜실베니아주차드스포트릿지웨이드라이브6

쿠치, 스테파니

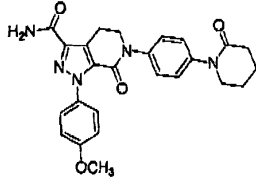
미국19061펜실베니아주부쓰윈페더럴팜드라이브7

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

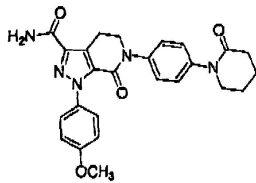
화학식 1



청구항 2

하기 화학식 1로 표시되는 화합물.

<화학식 1>



청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

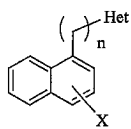
명세서

기술분야

<1> 본 발명은 일반적으로 트립신-유사 세린 프로테아제 효소, 특히 인자 Xa의 억제제인 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 혈전색전성 장애 치료용 항응고제로서 상기 물질을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

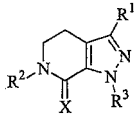
<2> W094/20460호에는 하기 화학식의 안지오텐신 II 화합물이 기재되어 있다.



<3>

<4> 상기 식 중, X는 수개의 치환기일 수 있고, Het는 질소-함유 헤테로비사이클일 수 있다. 그러나, W094/20460호에서는 인자 Xa 억제제를 제안하거나 본 발명의 화합물의 유사 화합물을 예시하지 못하고 있다.

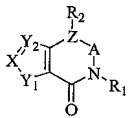
<5> W096/12720호에는 하기 화학식의 포스포디에스테라제 유형 IV 및 TNF 생성 억제제가 설명되어 있다.



<6>

<7> 상기 식 중, X는 산소일 수 있고, R² 및 R³은 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬 및 페닐을 포함하는 수개의 치환기일 수 있다. 그러나, 본 발명에서 청구하는 화합물은 W096/12720호의 화합물에 상응하지 않는다. 추가로, W096/12720호에는 인자 Xa 억제제가 제안되지 않는다.

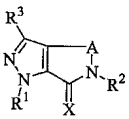
<8> W098/52948호에서는 세라미드-매개 신호 전달 억제제를 상세설명한다. 기재된 억제제의 한 유형은 하기 화학식의 것이다.



<9>

<10> 상기 식 중, Y₁은 N-R₆일 수 있고, R₆은 치환되지 않은 아릴-알킬 또는 치환되지 않은 헤테로시클릭-알킬일 수 있고, R₁은 치환된 아릴기일 수 있다. W098/52948호에서는 인자 Xa 억제를 언급하거나 본 발명의 화합물의 유사 화합물을 나타내지 않는다.

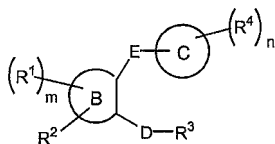
<11> 미국 특허 번호 제3,365,459호, 동 제3,340,269호 및 동 제3,423,414호에는 하기 화학식의 항염증 억제제가 도시되어 있다.



<12>

<13> 상기 식 중, A는 2 내지 3개의 탄소 원자이고, X는 0일 수 있고, R¹ 및 R³은 치환되거나 치환되지 않은 방향족기일 수 있다. 그러나, 상기 특허 중 어느 것도 본 발명의 화합물을 예시하지는 않는다.

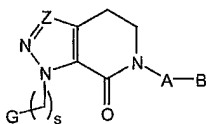
<14> W099/32477호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 보고되어 있다.



<15>

<16> 상기 식 중, 억제제는 2개의 연결기 (즉, E 및 D)에 의해 분리된 3개 이상의 아릴기 또는 헤테로시클릭기 (즉, C, B 및 R³)를 함유한다. 이러한 종류의 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

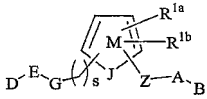
<17> W000/39131호에는 하기 화학식으로 예시되는 헤테로비시클릭 인자 Xa 억제제를 기재하고 있다.



<18>

<19> 상기 식 중, Z는 C 또는 N이고, G는 모노시클릭 또는 비시클릭기이고, A는 시클릭 부분이고, B는 염기성기 또는 시클릭 부분이다. 특히, W000/39131호에 기재된 화합물들은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<20> W098/28269호, W098/28282호, W099/32454호, US 제6,020,357호 및 US 제6,271,237호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



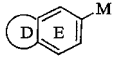
<21>

<22>

상기 식 중, 고리 M은 헤테로사이클이고, Z는 링커(linker)이고, A는 고리이고, B는 염기성 또는 시클릭기이고, D는 염기성 부분이고, E는 고리이다. 특히, W098/28269호, W098/28282호, W099/32454호, US 제6,020,357호 및 US 제6,271,237호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<23>

W098/57951호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



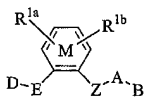
<24>

<25>

상기 식 중, 고리 M은 다양한 헤테로사이클일 수 있고, 고리 D-E는 헤테로비시클릭기를 나타낸다. 특히, W098/57951호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<26>

W098/57934호 및 US 제6,060,491호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



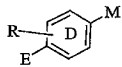
<27>

<28>

상기 식 중, 고리 M은 6원 헤테로아릴이고, Z는 링커이고, A는 고리이고, B는 염기성 또는 시클릭기이고, D는 염기성 부분이고, E는 고리이다. 특히, W098/57934호 및 US 제6,060,491호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<29>

W098/57937호 및 US 제5,998,424호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



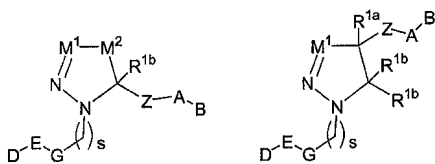
<30>

<31>

상기 식 중, 고리 M은 다양한 고리이고, 고리 D는 방향족 고리이고, R 및 E는 비염기성기이다. 특히, W098/57937호 및 US 제5,998,424호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<32>

W099/50255호 및 US 제6,191,159호에는 하기 화학식의 피라졸린 및 트리아졸린 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



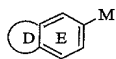
<33>

<34>

특히, W099/50255호 및 US 제6,191,159호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<35>

W000/59902호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



<36>

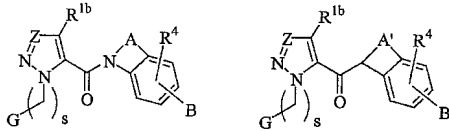
<37>

상기 식 중, 고리 M은 Z-A-B로 치환된 모든 다양한 고리일 수 있고, Z는 링커이고, A는 고리이고, B는 술포닐-함유 헤테로비시클릭이고, 고리 D-E는 헤테로비시클릭기 또는 6원 고리를 나타낸다. 특히, W000/59902호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<38>

W001/32628호에는 인자 Xa 억제제인 시아노-피롤, 시아노-이미다졸, 시아노-피라졸 및 시아노-트리아졸이 기재되어 있다. 특히, W001/32628호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

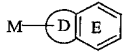
<39> W001/05784호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



<40>

<41> 상기 식 중, Z는 C 또는 N이고, G는 모노시클릭 또는 비시클릭 고리 M이고, A는 링커이고, B는 염기성 또는 시클릭기이다. 특히, W001/05784호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<42> W000/39108호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.



<43>

<44> 상기 식 중, 고리 M은 다양한 헤테로사이클일 수 있고, 고리 D-E는 헤테로비시클릭기를 나타낸다. 특히, W000/39108호에 기재된 화합물은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다.

<45> W001/19798호에는 하기 화학식의 인자 Xa 억제제가 기재되어 있다.

<46> A-Q-D-E-G-J-X

<47> 상기 식 중, A, D, G 및 X는 페닐 또는 헤테로사이클일 수 있다. 그러나, 본 발명에서 청구된 화합물 중 어느 것도 W001/19798에 예시되거나 제안되어 있지 않다.

<48> 프로트롬빈의 제한된 단백질분해에 의해 트롬빈을 생성하는 것이 주요 실행 역할인 활성화된 인자 Xa는 혈액 응고의 최종 일반 경로에서 내재적 및 외재적 활성화 메커니즘을 연결하는 중추적 위치를 유지한다. 섬유소 응괴를 생성하기 위한 상기 경로에서의 최종 세린 프로테아제인 트롬빈을 그의 전구체로부터 생성하는 것은 프로트롬비나제 복합체 (인자 Xa, 인자 V, Ca²⁺ 및 인지질)의 형성에 의해 증폭된다. 인자 Xa의 하나의 분자는 트롬빈 138 분자를 생성할 수 있는 것으로 계산되므로 (문헌[Elodi, S., Varadi, K.: Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. Thromb. Res. 1979, 15, 617-629]), 인자 Xa의 억제는 혈액 응고 시스템을 중단시키는 데 있어서 트롬빈을 불활성화시키는 것보다 더 효율적일 수 있다.

<49> 따라서, 효율적이고 특이적인 인자 Xa의 억제제는 혈전색전성 장애의 치료를 위해 잠재적으로 유용한 치료제로서 필요하다. 따라서, 새로운 인자 Xa 억제제를 발견하는 것이 바람직하다. 추가로, 공지된 인자 Xa 억제제와 비교하여 개선된 약리학적 특성을 갖는 새로운 화합물을 발견하는 것이 또한 바람직하다. 예를 들어, 인자 Xa 대 기타 세린 프로테아제 (즉, 트립신)에 대한 개선된 인자 Xa 억제 활성 및 선택성을 갖는 새로운 화합물을 발견하는 것이 바람직하다. 또한, 하기 범주 중 하나 이상이지만, 이에 제한되지는 않는 것에서 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 발견하는 것이 타당하고 바람직하다: (a) 제약 성질 (예를 들어, 서방성 제형에 대한 용해성, 투과성 및 순응성); (b) 투여 요구량 (예를 들어, 보다 낮은 투여량 및(또는) 1일 1회 복용량); (c) 혈액 농도 최고-최저(peak-to-trough) 특성을 감소시키는 인자 (예를 들어, 청정을 및(또는) 분포 용적); (d) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자 (예를 들어, 단백질 결합, 분포 용적); (e) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 경향을 감소시키는 인자 (예를 들어, 사이토크롬 P450 효소 억제 또는 유도); (f) 역부작용에 대한 잠재성을 감소시키는 인자 (예를 들어, 세린 프로테아제 이외의 약리학적 선택성, 가능한 화학적 또는 대사적 반응성 및 제한된 CNS 침투성); 및 (g) 제조 비용 또는 타당성을 개선하는 인자 (예를 들어, 합성의 어려움, 키랄 중심의 수, 화학 안정성 및 조작 편의성).

<50> <발명의 요약>

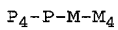
<51> 따라서, 본 발명은 인자 Xa 억제제로서 유용한 신규 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

<52> 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 하나 이상 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 프로드럭 형태의 치료상 유효량을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

<53> 본 발명은 본 발명의 화합물 중 하나 이상 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 프로드럭 형태 치료상 유효량을 상기 치료를 필요로 하는 숙주에게 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애의 치료 방법을 제공한다.

- <54> 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태를 혈전색전성 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 신규 방법을 제공한다.
- <55> 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태를 혈전색전성 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 신규 방법을 제공한다.
- <56> 본 발명은 치료에 사용되는 신규 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체를 제공한다.
- <57> 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료를 위한 의약을 제조하기 위한 신규 락탐-함유 화합물의 용도를 제공한다.
- <58> 하기 상세 설명에서 명백해질 상기 및 다른 목적들은 본 발명자들이 효과적인 인자 Xa 억제제인 하기 화학식 I의 락탐-함유 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 프로드럭 형태의 발견함으로써 달성되었다.

화학식 I

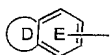


- <59>
- <60> 상기 식 중, P_4 , P, M, 및 M_4 는 하기 정의된다.

발명의 상세한 설명

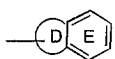
- <61> <바람직한 실시양태의 상세한 설명>
- <62> [1] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물 또는 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 그의 염을 제공한다.
- <63> <화학식 I>
- <64> $P_4-P-M-M_4$
- <65> 상기 식 중,
- <66> M은 3 내지 10원 카르보사이클 또는 탄소 원자, 및 0, $S(O)_p$, N 및 NZ^2 로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 4 내지 10원 헤테로사이클이고;
- <67> 고리 M은 0 내지 3개의 R^{1a} 및 0 내지 2개의 카르보닐기로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
- <68> P는 고리 M 상에 융합되고, 5, 6 또는 7원 카르보사이클 또는 탄소 원자, 및 0, $S(O)_p$ 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 5, 6 또는 7원 헤테로사이클이고;
- <69> 고리 P는 0 내지 3개의 R^{1a} 및 0 내지 2개의 카르보닐기로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
- <70> 다르게, 고리 P는 존재하지 않고, P_4 는 고리 M에 직접 부착되는데, 단, 고리 P가 존재하지 않는 경우, P_4 및 M_4 가 고리 M의 1,2, 1,3 또는 1,4 위치에 부착되고;
- <71> P_4 및 M_4 중 하나는 -Z-A-B이고, 다른 하나는 - G_1 -G이고;
- <72> G는 하기 화학식 IIa 또는 IIb의 기인데;

화학식 IIa



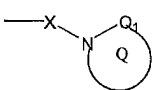
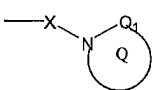
<73>

화학식 IIb



<74>

<75> 여기서,

- <76> 고리 D는 이것이 부착된 고리 E의 2개의 원자를 포함하여, 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 고리이고;
 - <77> 고리 D는 0 내지 2개의 R로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
 - <78> E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고, 1 내지 2개의 R로 치환되고;
 - <79> 다르게, 고리 D는 존재하지 않고, 고리 E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 티에닐 및 티아졸릴로부터 선택되며, 상기 고리 E는 1 내지 2개의 R로 치환되고;
 - <80> 다르게, 고리 D가 존재하지 않고, 고리 E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 티에닐 및 티아졸릴로부터 선택되며, 상기 고리 E는 1개의 R, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 헤테로사이클로 치환되는데, 여기서 5 내지 6원 헤테로사이클은 0 내지 1개의 카르보닐 및 1 내지 2개의 R로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
 - <81> R은 H, C₁₋₄ 알킬, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₃, CN, C(=NR⁸)NR^{7,9}, NHC(=NR⁸)NR^{7,9}, ONHC(=NR⁸)NR^{7,9}, NR⁸CH(=NR⁷), NH₂, NH(C₁₋₃ 알킬), N(C₁₋₃ 알킬)₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NH(C₁₋₃ 알킬), CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂NH(C₁₋₃ 알킬), CH₂CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, (CR^{8,9})_tC(O)H, (CR^{8,9})_tC(O)R^{2c}, (CR^{8,9})_tNR^{7,8}, (CR^{8,9})_tC(O)NR^{7,8}, (CR^{8,9})_tNR⁷C(O)R⁷, (CR^{8,9})_tOR³, (CR^{8,9})_tS(O)_pNR^{7,8}, (CR^{8,9})_tNR⁷S(O)_pR⁷, (CR^{8,9})_tSR³, (CR^{8,9})_tS(O)R³, (CR^{8,9})_tS(O)₂R³ 및 OCF₃으로부터 선택되고;
 - <82> 다르게, 2개의 R 기가 인접 원자에 부착된 경우, 이들은 합쳐져 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성하고;
 - <83> A는
 - <84> 0 내지 2개의 R⁴로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보사이클, 및
 - <85> 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R⁴로 치환된 5 내지 12원 헤테로사이클로부터 선택되는데;
 - <86> 단, A는 디히드로-벤조피란 이외의 것이고;
- 
- <87> B는  이나; 단, Z 및 B가 A 상의 상이한 원자에 부착되고, A-X-N 부분은 N-N-N 기 이외의 것을 형성하는데;
 - <88> 단, B는 트리아졸론, 퀴놀론 또는 이소퀴놀론 이외의 것이며, 여기서 트리아졸론, 퀴놀론 및 이소퀴놀론 기는 치환되거나 치환되지 않고;
 - <89> Q₁은 C=O 및 SO₂로부터 선택되고;
 - <90> 고리 Q는 상기 나타낸 N-Q₁ 기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 4 내지 8원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리이며, 여기서
 - <91> 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고, 그 고리는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;
 - <92> 다르게, 고리 Q는 또다른 고리가 융합된 4 내지 8원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리인데, 여기서
 - <93> 상기 4 내지 7원 고리는 나타낸 아미드기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어지고, 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고;

<94> 융합 고리는 페닐이거나 탄소 원자, 및 NR^{4c} , O, S, S(O) 및 S(O)_2 로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 헤테로방향족이고;

<95> 상기 4 내지 7원 고리 및 상기 융합 고리를 포함하는 고리 Q는 0 내지 3개의 R^{4a} 로 치환되고;

<96> 다르게, 고리 Q의 고리 중 하나에서의 2개의 비인접 원자는 탄소 원자, NR^{4c} , O, S, S(O) 및 S(O)_2 로부터 선택된 1 내지 2개의 원자와 가교되는데, 단, 0-0, S(O)_p -0, S(O)_p - S(O)_p , N-0 및 N- S(O)_p 이외의 결합이 존재하고;

<97> X는 존재하지 않거나 $-(\text{CR}^{2,2a})_{1-4}-$, $-\text{CR}^2(\text{CR}^{2,2b})(\text{CH}_2)_t-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(=NR}^{1c})-$, $-\text{CR}^2(\text{NR}^{1c}\text{R}^2)-$, $-\text{CR}^2(\text{OR}^2)-$, $-\text{CR}^2(\text{SR}^2)-$, $-\text{C(O)}\text{CR}^{2,2a}-$, $-\text{CR}^{2,2a}\text{C(O)}$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{SCR}^{2,2a}-$, $-\text{S(O)}\text{CR}^{2,2a}-$, $-\text{S(O)}_2\text{CR}^{2,2a}-$, $-\text{CR}^{2,2a}\text{S(O)}-$, $-\text{CR}^{2,2a}\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^2\text{CR}^{2,2a}-$, $-\text{NR}^2\text{S(O)}_2-$, $-\text{CR}^{2,2a}\text{NR}^2\text{S(O)}_2-$, $-\text{NR}^2\text{S(O)}_2\text{CR}^{2,2a}-$, $-\text{NR}^2\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)}\text{NR}^2\text{CR}^{2,2a}-$, $-\text{NR}^2\text{C(O)}\text{CR}^{2,2a}-$, $-\text{CR}^{2,2a}\text{NR}^2\text{C(O)}-$, $-\text{NR}^2\text{CR}^{2,2a}-$ 및 $-\text{OCR}^{2,2a}-$ 로부터 선택되고;

<98> G_1 은 존재하지 않거나 $(\text{CR}^{3,3a})_{1-5}$, $(\text{CR}^{3,3a})_{0-2}\text{CR}^3=\text{CR}^3(\text{CR}^{3,3a})_{0-2}$, $(\text{CR}^{3,3a})_{0-2}\text{C}\equiv\text{C}(\text{CR}^{3,3a})_{0-2}$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}\text{O}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{OC(O)}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{O}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{N}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{OC(O)}\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{N}^{3b}\text{C(O)}\text{O}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{N}^{3b}\text{C(O)}\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{N}^{3b}\text{C(S)}\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{S}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{S(O)}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{S(O)}_2(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{S(O)}\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{N}^{3b}\text{S(O)}_2(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{S(O)}_2\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{N}^{3b}\text{S(O)}_2\text{N}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{NR}^{3e}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{NR}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{NR}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{S(O)}\text{NR}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3a})_w$, $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{C(O)}\text{NR}^{3b}\text{S(O)}_2(\text{CR}^{3,3a})_w$ 및 $(\text{CR}^{3,3a})_u\text{S(O)}_2\text{NR}^{3b}\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3a})_w$ 로부터 선택되는데, 여기서 u + w 합계가 0, 1, 2, 3 또는 4이나, 단, G_1 은 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH_2N , NCH_2O 또는 NCH_2S 결합을 형성하지 않고;

<99> Z는 결합, $-(\text{CR}^{3,3e})_{1-4}-$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{O}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}\text{O}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{OC(O)}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{OC(O)}\text{O}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{OC(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}\text{C(O)}\text{O}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{S}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{S(O)}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{S(O)}_2(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{SO}_2\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}\text{SO}_2(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{S(O)}\text{NR}^{3b}\text{C(O)}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$, $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{C(O)}\text{NR}^{3b}\text{S(O)}_2(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$ 및 $(\text{CR}^{3,3e})_q\text{NR}^{3b}\text{SO}_2\text{NR}^{3b}(\text{CR}^{3,3e})_{q1}$ 로부터 선택되는데, 여기서 q + q1 합계가 0, 1, 2, 3 또는 4이나, 단, Z는 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH_2N , NCH_2O 또는 NCH_2S 결합을 형성하지 않는다;

<100> 단, B-A-Z는 피리돈-페닐- CH_2 , 피리돈-피리딜- CH_2 또는 피리돈-피리미딜- CH_2 이외의 것을 형성하며, 여기서 피리돈, 페닐, 피리딜 및 피리미딜기는 치환되거나 치환되지 않고;

<101> Z^2 는 H, $\text{S(O)}_2\text{NHR}^{3b}$, $\text{C(O)}\text{R}^{3b}$, $\text{C(O)}\text{NHR}^{3b}$, $\text{C(O)}\text{OR}^{3f}$, $\text{S(O)}\text{R}^{3f}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{3f}$, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0

내지 2개의 R^{1a}로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 0 내지 2개의 R^{1a}로 치환된 C₂₋₆ 알킬닐, 0 내지 3개의 R^{1a}로 치환된 -(C₀₋₄ 알킬)-C₃₋₁₀ 카르보사이클 및 0 내지 3개의 R^{1a}로 치환되고 탄소 원자, 및 N, O, 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 -(C₀₋₄ 알킬)-5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<102> R^{1a}는, 각각의 경우, H, -(CR^{3 3a}R)_r-R^{1b}, -(CR^{3 3a}R)_r-CR^{3 1b}R^{1b}, -(CR^{3 3a}R)_r-O-(CR^{3 3a}R)_r-R^{1b}, -C₂₋₆ 알케닐렌-R^{1b}, -C₂₋₆ 알킬닐렌-R^{1b}, -(CR^{3 3a}R)_r-C(=NR^{1b})NR^{3 1b}, NR^{3 3a}CR^{3 3a}R^{1c}, OCR^{3 3a}R^{1c}, SCR^{3 3a}R^{1c}, NR^{3 3a}(CR^{3 3a}R)₂(CR^{3 3a}R)_tR^{1b}, C(O)NR^{2 3a}(CR^{3 3a}R)₂(CR^{3 3a}R)_tR^{1b}, CO₂(CR^{3 3a}R)₂(CR^{3 3a}R)_tR^{1b}, O(CR^{3 3a}R)₂(CR^{3 3a}R)_tR^{1b}, S(CR^{3 3a}R)₂(CR^{3 3a}R)_tR^{1b}, S(O)_p(CR^{3 3a}R)_rR^{1d}, O(CR^{3 3a}R)_rR^{1d}, NR^{3 3a}(CR^{3 3a}R)_rR^{1d}, OC(O)NR^{3 3a}(CR^{3 3a}R)_rR^{1d}, NR^{3 3a}C(O)NR^{3 3a}(CR^{3 3a}R)_rR^{1d}, NR^{3 3a}C(O)O(CR^{3 3a}R)_rR^{1d} 및 NR^{3 3a}C(O)(CR^{3 3a}R)_rR^{1d}로부터 선택되는데, 단, R^{1a}는 N-할로, N-S, O-O 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;

<103> 다르게, 2개의 R^{1a}가 인접 원자에 부착된 경우, 이들이 부착된 원자와 함께 상기 기들이 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 7원 고리를 형성하는데, 이 고리는 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;

<104> R^{1b}는 H, C₁₋₃ 알킬, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CHO, (CF₂)_rCF₃, (CR^{3 3a}R)_rOR^{2 2a}, NR^{2 2a}R^{2b}, C(O)R^{2b}, CO₂R^{2b}, OC(O)R^{2 2a}, (CF₂)_rCO₂R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, NR^{2 2a}(CH₂)_rOR^{2 2a}, C(=NR^{2c})NR^{2 2a}, NR^{2 2a}C(O)R^{2b}, NR^{2 2a}C(O)NHR^{2 2a}, NR^{2 2a}C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR^{2 2a}, C(O)NR^{2 2a}, C(O)NR^{2 2a}(CH₂)_rOR^{2 2a}, SO₂NR^{2 2a}, NR^{2 2a}SO₂R^{2 2a}, C(O)NR^{2 2a}SO₂R^{2 2a}, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되는데, 단, R^{1b}는 O-O, N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;

<105> R^{1c}는 H, CH(CH₂OR^{2 2a})₂, C(O)R^{2c}, C(O)NR^{2 2a}, S(O)R^{2 2a}, S(O)₂R^{2 2a} 및 SO₂NR^{2 2a}로부터 선택되고;

<106> R^{1d}는 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O, 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되나, 단, R^{1d}는 N-S 결합 이외의 것을 형성하고;

<107> R²는, 각 경우에, H, CF₃, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 -(CH₂)_r-5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<108> R^{2a}는, 각 경우에, H, CF₃, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 -(CH₂)_r-5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<109> 다르게, R² 및 R^{2a}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환되고 N, O, 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어지는 5 또는 6원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;

<110> R^{2b}는, 각 경우에, CF₃, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 C₁₋₄ 알콕시, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 0 내지 2

개의 R^{4b} 로 치환된 $-(CH_2)_{r-C_{3-10}}$ 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 $-(CH_2)_r-5$ 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<111> R^{2c} 는, 각 경우에, CF_3 , OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 $-(CH_2)_{r-C_{3-10}}$ 카르보사이클, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 $-(CH_2)_r-5$ 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<112> R^3 은, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;

<113> R^{3a} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;

<114> 다르게, R^3 및 R^{3a} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져, 탄소 원자, R^3 및 R^{3a} 가 부착된 질소 원자, 및 N, O, 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 불포화 또는 불포화 고리를 형성하고;

<115> R^{3b} 는, 각 경우에, H, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0 내지 3개의 R^{1a} 로 치환된 $-(C_{0-4}$ 알킬)-5 내지 10원 카르보사이클, 및 0 내지 3개의 R^{1a} 로 치환되고 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 $-(C_{0-4}$ 알킬)-5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<116> R^{3c} 는, 각 경우에, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;

<117> R^{3d} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, C_{1-4} 알킬-페닐 및 $C(=O)R^{3c}$ 로부터 선택되고;

<118> R^{3e} 는, 각 경우에, H, SO_2NHR^{3f} , SO_2NR^{3f} , $C(O)R^{3f}$, $C(O)NHR^{3f}$, $C(O)OR^{3f}$, $S(O)R^{3f}$, $S(O)_2R^{3f}$, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0 내지 3개의 R^{1a} 로 치환된 $-(C_{0-4}$ 알킬)-5 내지 10원 카르보사이클, 및 0 내지 3개의 R^{1a} 로 치환되고 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 $-(C_{0-4}$ 알킬)-5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<119> R^{3f} 는, 각 경우에, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 0 내지 2개의 R^{1a} 로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 0 내지 3개의 R^{1a} 로 치환된 $-(C_{0-4}$ 알킬)-5 내지 10원 카르보사이클, 및 0 내지 3개의 R^{1a} 로 치환되고 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 $-(C_{0-4}$ 알킬)-5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<120> R^4 는, 각 경우에, H, =O, $(CR^3R^{3a})_rOR^2$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} 알킬, $(CR^3R^{3a})_rCN$, $(CR^3R^{3a})_rNO_2$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)R^{2c}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2C(O)R^{2b}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(=NR^2)NR^2R^{2a}$,

$(CR^{3,3a})_rC(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rNHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rC(O)NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rSO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rNR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rNR^2SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CR^{3,3a})_rNR^2SO_2R^5$, $(CR^{3,3a})_rS(O)_pR^{5a}$, $(CR^{3,3a})_r(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^{1c}$, OCH_2R^{1c} , SCH_2R^{1c} , $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^{1b}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^{1b}$, $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^{1b}$, 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $(CR^{3,3a})_{r-5}$ 내지 6원 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $(CR^{3,3a})_r-5$ 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<121> R^{4a} 는, 각 경우에, H, =O, $(CR^{3,3a})_rOR^2$, $(CR^{3,3a})_rF$, $(CR^{3,3a})_rBr$, $(CR^{3,3a})_rCl$, C_{1-4} 알킬, $(CR^{3,3a})_rCN$, $(CR^{3,3a})_rNO_2$, $(CR^{3,3a})_rNR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rC(O)R^{2c}$, $(CR^{3,3a})_rNR^2C(O)R^{2b}$, $(CR^{3,3a})_rC(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rN=CHOR^3$, $(CR^{3,3a})_rC(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rNR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rNHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rSO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rNR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_rNR^2SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CR^{3,3a})_rC(O)NHSO_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CR^{3,3a})_rNR^2SO_2R^5$, $(CR^{3,3a})_rS(O)_pR^{5a}$, $(CR^{3,3a})_r(CF_2)_rCF_3$, 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $(CR^{3,3a})_{r-5}$ 내지 6원 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $(CR^{3,3a})_{r-5}$ 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<122> R^{4b} 는, 각 경우에, H, =O, $(CH_2)_rOR^3$, $(CH_2)_rF$, $(CH_2)_rCl$, $(CH_2)_rBr$, $(CH_2)_rI$, C_{1-4} 알킬, $(CH_2)_rCN$, $(CH_2)_rNO_2$, $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^{3c}(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rSO_2NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_rNR^3SO_2CF_3$, $(CH_2)_rNR^3SO_2$ -페닐, $(CH_2)_rS(O)_pCF_3$, $(CH_2)_rS(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_rS(O)_p$ -페닐 및 $(CH_2)_r(CF_2)_rCF_3$ 로부터 선택되고;

<123> R^{4c} 는, 각 경우에, H, C_{1-4} 알킬, $(CR^{3,3a})_{r1}OR^2$, $(CR^{3,3a})_{r1}F$, $(CR^{3,3a})_{r1}Br$, $(CR^{3,3a})_{r1}Cl$, $(CR^{3,3a})_{r1}CN$, $(CR^{3,3a})_{r1}NO_2$, $(CR^{3,3a})_{r1}NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}C(O)R^{2c}$, $(CR^{3,3a})_{r1}NR^2C(O)R^{2b}$, $(CR^{3,3a})_{r1}C(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}N=CHOR^3$, $(CR^{3,3a})_{r1}C(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}C(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}SO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}NR^2SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CR^{3,3a})_{r1}C(O)NHSO_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CR^{3,3a})_{r1}NR^2SO_2R^5$, $(CR^{3,3a})_{r1}S(O)_pR^{5a}$, $(CR^{3,3a})_{r1}(CF_2)_rCF_3$, 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $(CR^{3,3a})_{r-5}$ 내지 6원 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $(CR^{3,3a})_{r-5}$ 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

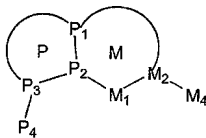
<124> R^5 는, 각 경우에, H, C_{1-6} 알킬, =O, $(CH_2)_rOR^3$, F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rCH(=NOR^{3d})$, $(CH_2)_rC(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rSO_2NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_rNR^3SO_2CF_3$, $(CH_2)_rNR^3SO_2$ -페닐, $(CH_2)_rS(O)_pCF_3$, $(CH_2)_rS(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $(CH_2)_rS(O)_p$ -페닐, $(CF_2)_rCF_3$, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고;

<125> R^{5a} 는, 각 경우에, C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_rOR^3$, $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)NR^3R^{3a}$, $(CF_2)_rCF_3$, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지

2개의 R⁶으로 치환된 벤질로부터 선택되는데, 단, R^{5a}는 S-N 또는 S(O)_p-C(O) 결합을 형성하지 않고;

- <126> R⁶은, 각 경우에, H, OH, (CH₂)_rOR², 할로, C₁₋₄ 알킬, CN, NO₂, (CH₂)_rNR^{2 2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NR^{2 2a}, C(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, SO₂NR^{2 2a}, NR²SO₂NR^{2 2a} 및 NR²SO₂C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고;
- <127> R⁷은, 각 경우에, H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬-C(O)-, C₁₋₆ 알킬-O-, (CH₂)_n-페닐, C₁₋₄ 알킬-OC(O)-, C₆₋₁₀ 아릴-O-, C₆₋₁₀ 아릴-OC(O)-, C₆₋₁₀ 아릴-CH₂-C(O)-, C₁₋₄ 알킬-C(O)O-C₁₋₄ 알킬-OC(O)-, C₆₋₁₀ 아릴-C(O)O-C₁₋₄ 알킬-OC(O)-, C₁₋₆ 알킬-NH₂-C(O)-, 페닐-NH₂-C(O)- 및 페닐-C₁₋₄ 알킬-C(O)-로부터 선택되고;
- <128> R⁸은, 각 경우에, H, C₁₋₆ 알킬 및 (CH₂)_n-페닐로부터 선택되고;
- <129> 다르게, R⁷ 및 R⁸이 동일한 질소에 부착된 경우 합쳐져, 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 내지 10원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- <130> R⁹은, 각 경우에, H, C₁₋₆ 알킬 및 (CH₂)_n-페닐로부터 선택되고;
- <131> n은, 각 경우에, 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고;
- <132> p는, 각 경우에, 0, 1 및 2로부터 선택되고;
- <133> r은, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되고;
- <134> r1은, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되고;
- <135> t는, 각 경우에, 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되는데;
- <136> 단,
- <137> (a) 고리 M이 페닐이고 M₁에 의해 1,2 치환되고, P₄ 및 G₁이 존재하는 경우, Z-A는 NHC(O)-티에닐, NHCH₂-티에닐, NHC(O)-벤조티에닐 및 NHCH₂-벤조티에닐 이외의 것이고;
- <138> (b) B가 2-옥소-1-피롤리디닐이고, 고리 P-M이 1,7-디히드로-2-메틸-6H-푸린-6-온인 경우, G-G₁은 치환되지 않은 페닐 이외의 것이다.
- <139> [2] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 신규 화합물 또는 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 그의 염을 제공한다.

화학식 II



- <140>
- <141> 상기 식 중,
- <142> P₁, P₂, M₁ 및 M₂를 포함하는 고리 M은 5, 6 또는 7원 카르보사이클 또는 탄소 원자, 및 0, S(O)_p, N 및 NZ²로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 5, 6 또는 7원 헤테로사이클이고;
- <143> 고리 M은 0 내지 2개의 R^{1a} 및 0 내지 2개의 카르보닐기로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
- <144> P₁, P₂ 및 P₃을 포함하는 고리 P는 탄소 원자, 및 0, S(O)_p, 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원 방향족 헤테로사이클이고;
- <145> 다르게, P₁, P₂ 및 P₃을 포함하는 고리 P는 탄소 원자, 및 0, S(O)_p 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원

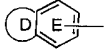
자로 이루어진 5 또는 6원 디히드로-방향족 헤테로사이클이고;

<146> 고리 P는 0 내지 2개의 R^{1a}로 치환되고;

<147> P₄ 및 M₄ 중 하나는 -Z-A-B이고, 다른 하나는 -G₁-G이고;

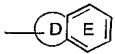
<148> G는 하기 화학식 IIa 또는 IIb의 기인데;

<149> <화학식 IIa>



<150>

<151> <화학식 IIb>



<152>

<153> 여기서,

<154> 고리 D는 이것이 부착된 고리 E의 2개의 원자를 포함하고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 고리이고;

<155> 고리 D는 0 내지 2개의 R로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;

<156> E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고 1 내지 2개의 R로 치환되고;

<157> 다르게, 고리 D는 존재하지 않고, 고리 E는 페닐, 피리딜, 피리미딜 및 티에닐로부터 선택되며, 상기 고리 E는 1 내지 2개의 R로 치환되고;

<158> 다르게, 고리 D는 존재하지 않고, 고리 E는 페닐, 피리딜 및 티에닐로부터 선택되며, 상기 고리 E는 1개의 R로 치환되고 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 5원 헤테로사이클로 치환되는데, 여기서 5원 헤테로사이클은 0 내지 1개의 카르보닐 및 1 내지 2개의 R로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;

<159> R은 H, C₁₋₄ 알킬, F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHOCH₃, NH₂, NH(C₁₋₃ 알킬), N(C₁₋₃ 알킬)₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NH(C₁₋₃ 알킬), CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸, C(O)NR⁷R⁸, CH₂C(O)NR⁷R⁸, S(O)_pNR⁷R⁸, CH₂S(O)_pNR⁷R⁸, SO₂R³ 및 OCF₃로부터 선택되고;

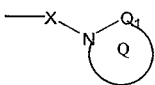
<160> 다르게, 2개의 R기가 인접 원자에 부착된 경우, 이들이 합쳐져 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성하고;

<161> A는

<162> 0 내지 2개의 R⁴로 치환된 C₅₋₁₀ 카르보사이클, 및

<163> 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R⁴로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되는데;

<164> 단, A는 디히드로-벤조피란 이외의 것이고;



<165> B는 이나; 단, Z 및 B가 A 상의 상이한 원자에 부착되고, A-X-N 부분이 N-N-N 기 이외의 것을 형성하는데;

<166> 단, B는 트리아졸론, 퀴놀론 또는 이소퀴놀론 이외의 것이며, 여기서 트리아졸론, 퀴놀론 및 이소퀴놀론기는 치환되거나 치환되지 않고;

- <167> Q₁은 C=O 및 SO₂로부터 선택되고;
- <168> 고리 Q는 나타낸 N-Q₁ 기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자로 이루어진 4 내지 7원 모노시클릭 또는 트리시클릭 고리인데, 여기서
- <169> 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고, 그 고리는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;
- <170> 다르게, 고리 Q는 또다른 고리가 융합된 4 내지 7원 고리인데, 여기서
- <171> 상기 4 내지 7원 고리는 나타낸 아미드기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어지고, 0 내지 1개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고;
- <172> 융합 고리는 페닐이거나 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 헤테로방향족이고;
- <173> 상기 4 내지 7원 고리 및 상기 융합 고리를 포함하는 고리 Q는 0 내지 3개의 R^{4a}로 치환되고;
- <174> X는 존재하지 않거나 $-(CR^2R^{2a})_{1-4}-$, $-C(O)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2-$, $-NR^2S(O)_2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$ 및 $-OCR^2R^{2a}-$ 로부터 선택되고;
- <175> Z는 결합, CH₂, CH₂CH₂, CH₂O, OCH₂, C(O), NH, CH₂NH, NHCH₂, CH₂C(O), C(O)CH₂, C(O)NH, NHC(O), NHC(O)CH₂C(O)NH, S(O)₂, CH₂S(O)₂, S(O)₂(CH₂), SO₂NH 및 NHSO₂로부터 선택되는데, 단, Z는 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH₂N, NCH₂O 또는 NCH₂S 결합을 형성하지 않고;
- <176> Z²는 H, C₁₋₄ 알킬, 페닐, 벤질, C(O)R^{3b}, S(O)R^{3f} 및 S(O)₂R^{3f}로부터 선택되고;
- <177> R^{1a}는 H, $-(CH_2)_r-R^{1b}$, $-(CH(CH_3))_r-R^{1b}$, $-(C(CH_3)_2)_r-R^{1b}$, NHCH₂R^{1c}, OCH₂R^{1c}, SCH₂R^{1c}, NH(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1b} 및 O(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1b}로부터 선택되는데, 단, R^{1a}는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;
- <178> 다르게, 2개의 R^{1a} 기가 인접 원자에 부착된 경우, 이들이 부착된 원자와 함께 상기 기들이 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 7원 고리를 형성하는데, 이 고리는 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
- <179> R^{1b}는 H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, CF₃, OR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, CO₂R^{2b}, OC(O)R², CO₂R^{2a}, S(O)_pR², NR²(CH₂)_rOR², NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NHR², NR²C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR²R^{2a}, C(O)NR²R^{2a}, C(O)NR²(CH₂)_rOR², SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R², 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 C₅₋₆ 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되는데, 단, R^{1b}는 O-O, N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것이고;
- <180> R^{1c}은 H, CH(CH₂OR²)₂, C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a}, S(O)R², S(O)₂R² 및 SO₂NR²R^{2a}로부터 선택되고;
- <181> R²는, 각 경우에, H, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 C₅₋₆ 카르보사이클, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 C₅₋₆ 카르보시클릭-CH₂-기, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

- <182> R^{2a} 는, 각 경우에, H, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <183> 다르게, R^2 및 R^{2a} 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환되고 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- <184> R^{2b} 는, 각 경우에, CF_3 , C_{1-4} 알콕시, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O, 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <185> R^{2c} 는, 각 경우에, CF_3 , OH, C_{1-4} 알콕시, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <186> R^3 은, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;
- <187> R^{3a} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;
- <188> 다르게, R^3 및 R^{3a} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져, 탄소 원자 및 R^3 과 R^{3a} 가 부착된 질소 원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 불포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- <189> R^{3c} 는, 각 경우에, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;
- <190> R^{3d} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2 -페닐, CH_2CH_3 -페닐 및 $C(=O)R^{3c}$ 로부터 선택되고;
- <191> R^4 는, 각 경우에, H, =O, OR^2 , CH_2OR^2 , $(CH_2)_2OR^2$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} 알킬, -CN, NO_2 , NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^{5a}$, CF_3 , CF_2CF_3 , 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <192> R^{4a} 는, 각 경우에, H, =O, CH_2OR^2 , OR^2 , CH_2F , F, CH_2Br , Br, CH_2Cl , Cl, C_{1-4} 알킬, CH_2-CN , -CN, CH_2NO_2 , NO_2 , $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2a} , $CH_2-C(O)R^{2c}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)NR^2R^{2a}$, $NRC(O)NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rSO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $NR^2SO_2R^5$, $(CH_2)_rS(O)_pR^{5a}$, CH_2CF_3 , CF_3 , 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 CH_2-5 내지 6원 카르보사이클, 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 CH_2-5 내지 6원 헤테로사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<193> R^{4b} 는, 각 경우에, H, =O, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2-C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $CH_2NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $NR^3SO_2CF_3$, $CH_2NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2 -페닐, $CH_2NR^3SO_2$ -페닐, $S(O)_pCF_3$, $CH_2S(O)_pCF_3$, $S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $CH_2S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $S(O)_p$ -페닐, $CH_2S(O)_p$ -페닐, CF_3 및 CH_2-CF_3 으로부터 선택되고;

<194> R^{4c} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CH_2OR^2 , CH_2F , CH_2Br , CH_2Cl , CH_2CN , CH_2NO_2 , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $CH_2NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $C(O)NHSO_2-C_{1-4}$ 알킬, $CH_2C(O)NHSO_2-C_{1-4}$ 알킬, $CH_2NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^{5a}$, $CH_2S(O)_pR^{5a}$, CF_3 , CH_2CF_3 , 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 카르보사이클, 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 CH_2-5 내지 6원 카르보사이클, 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 CH_2-5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

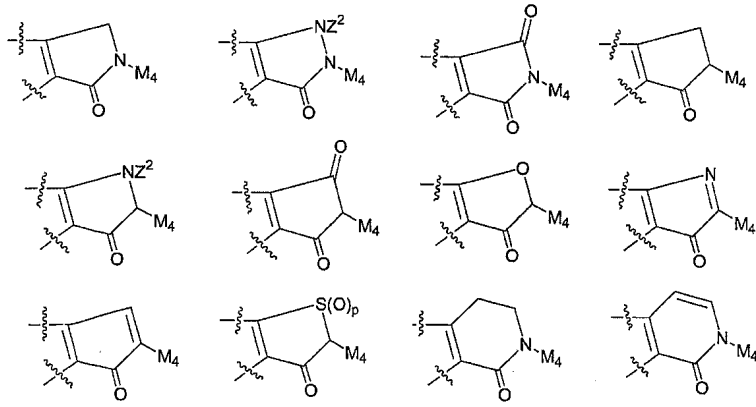
<195> R^5 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, -CN, NO_2 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NOR^{3d})$, $C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $S(O)_p$ -페닐, CF_3 , 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고;

<196> R^6 은, 각 경우에, H, OH, OR^2 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CN, NO_2 , NR^2R^{2a} , $CH^2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $C(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$ 및 $NR^2SO_2C_{1-4}$ 알킬로부터 선택된다.

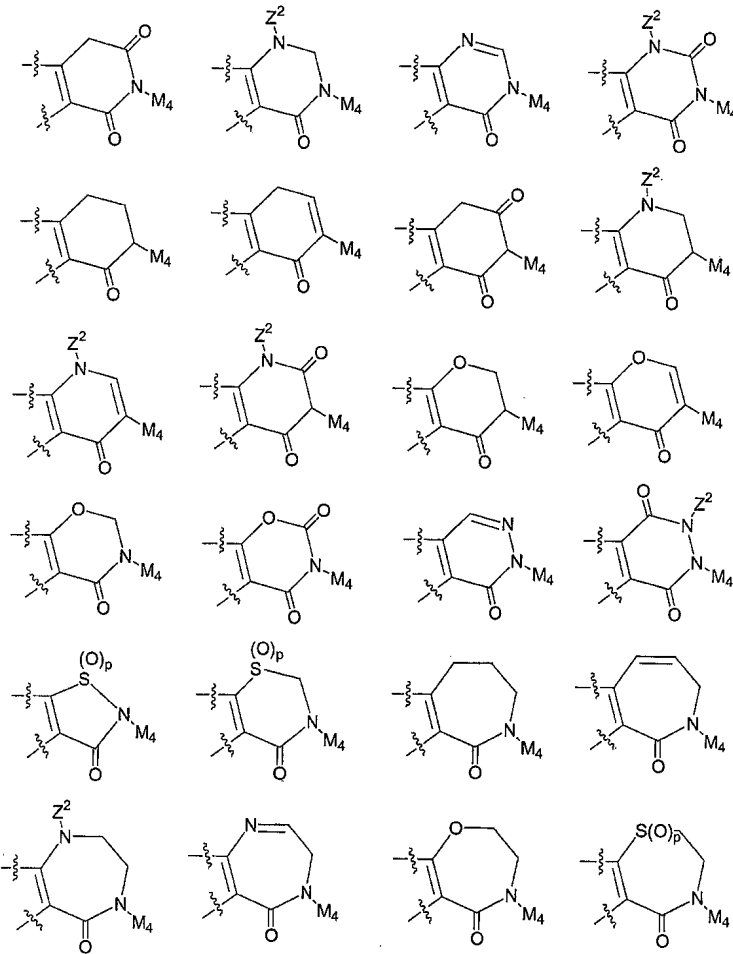
<197> [3] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<198>

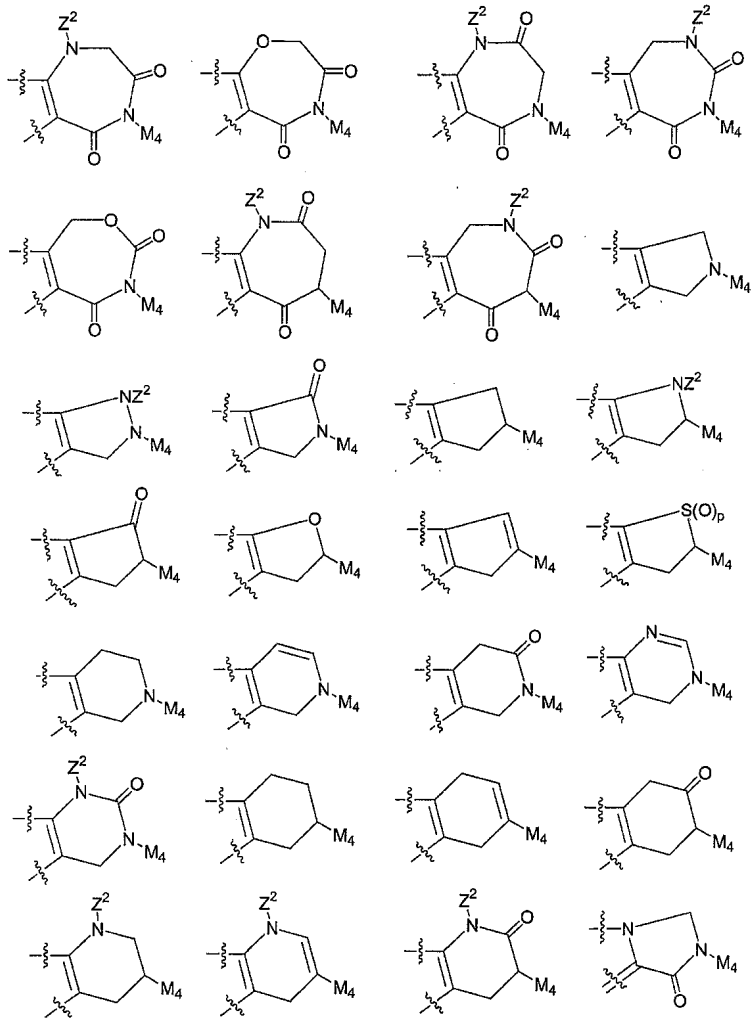
고리 M이 0 내지 2개의 R^{1a}로 치환되고 하기 군으로부터 선택되고;

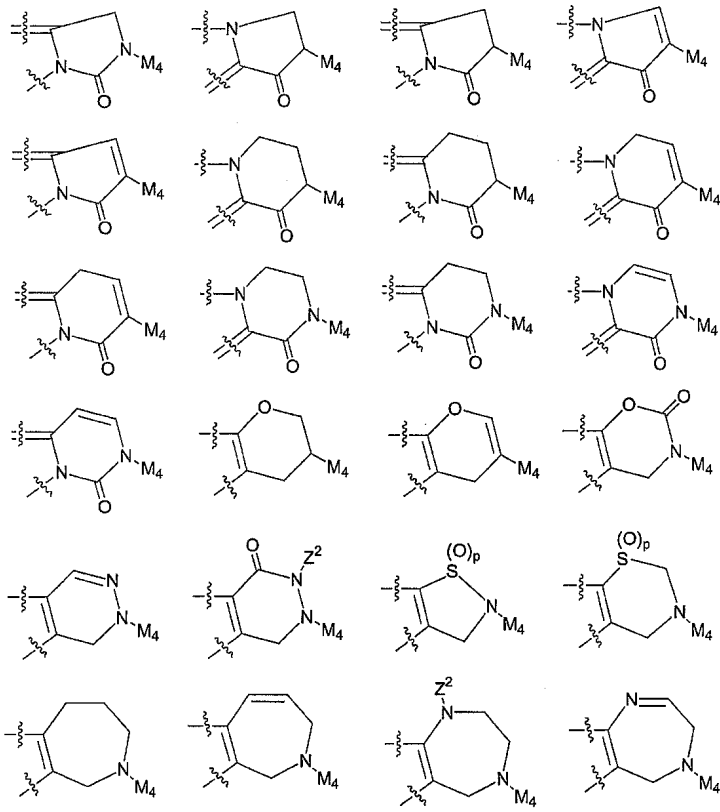


<199>

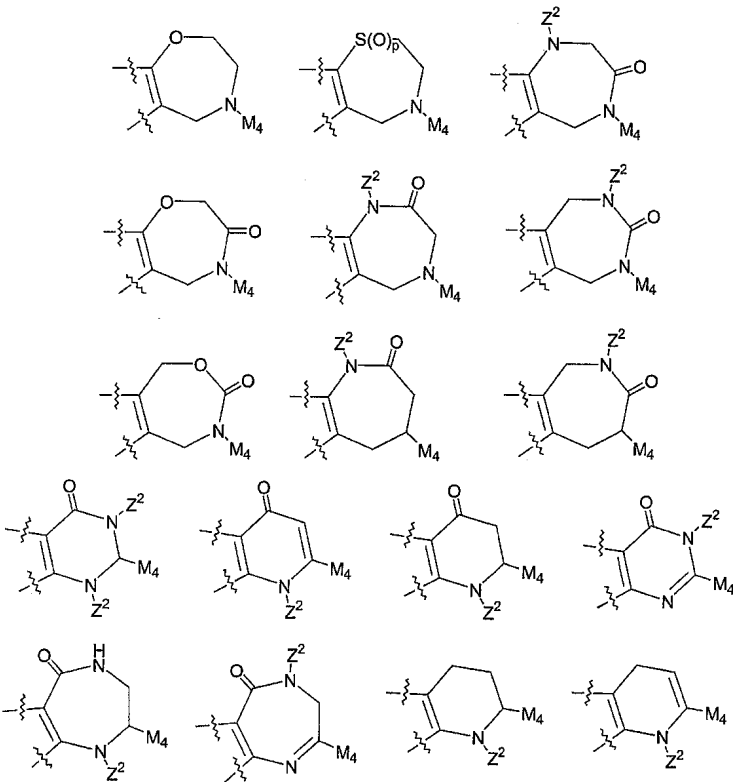


<200>



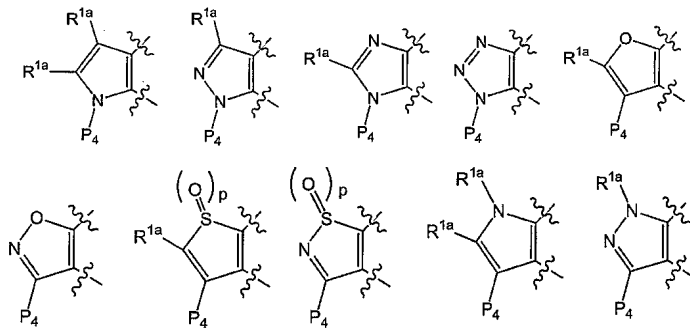


<202>

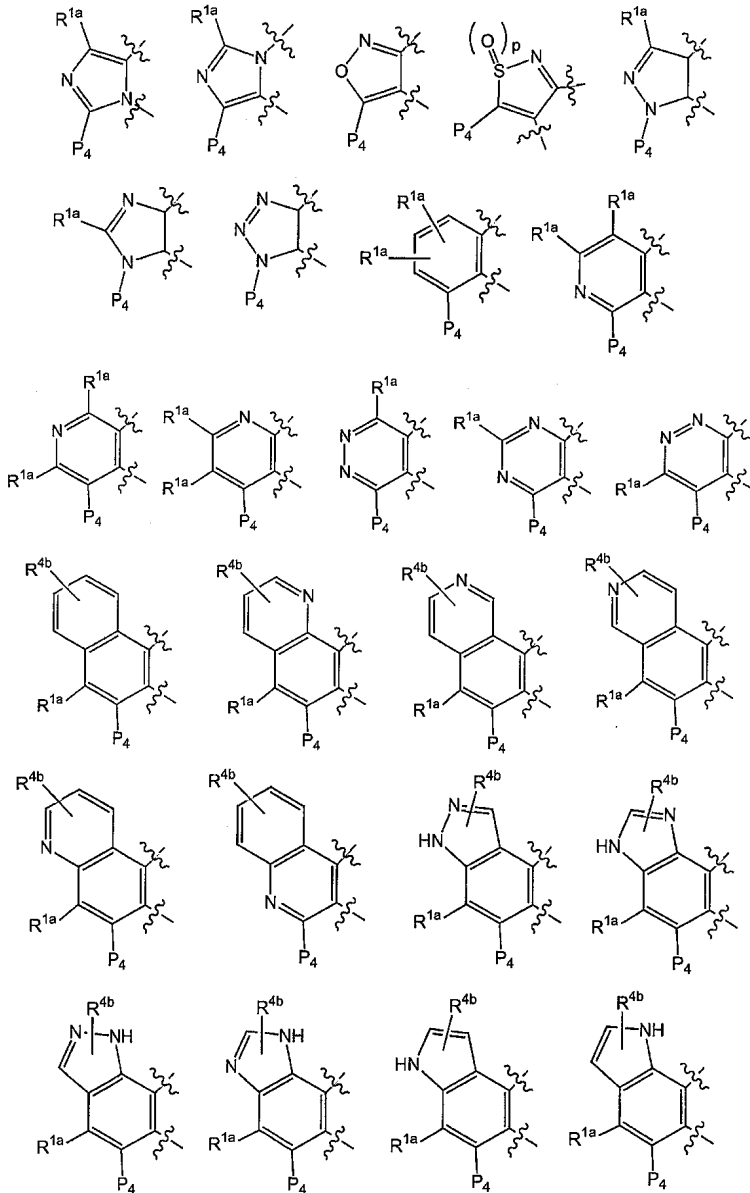


<203>

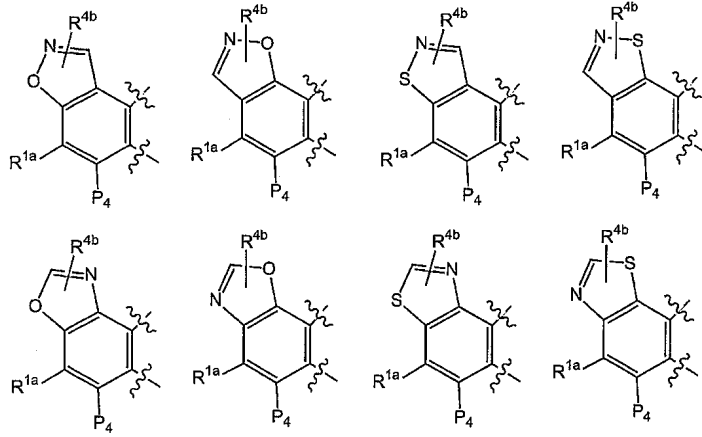
<204> P₁, P₂, P₃ 및 P₄를 포함하는 고리 P가 하기 군으로부터 선택되고;



<205>



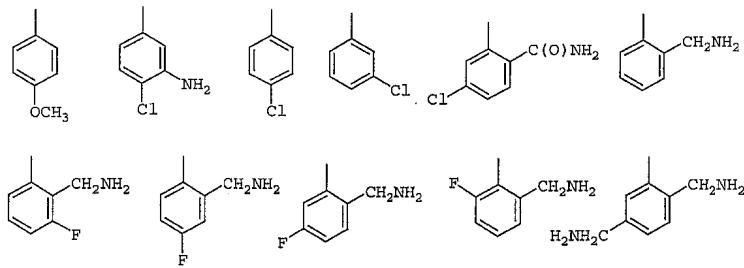
<206>



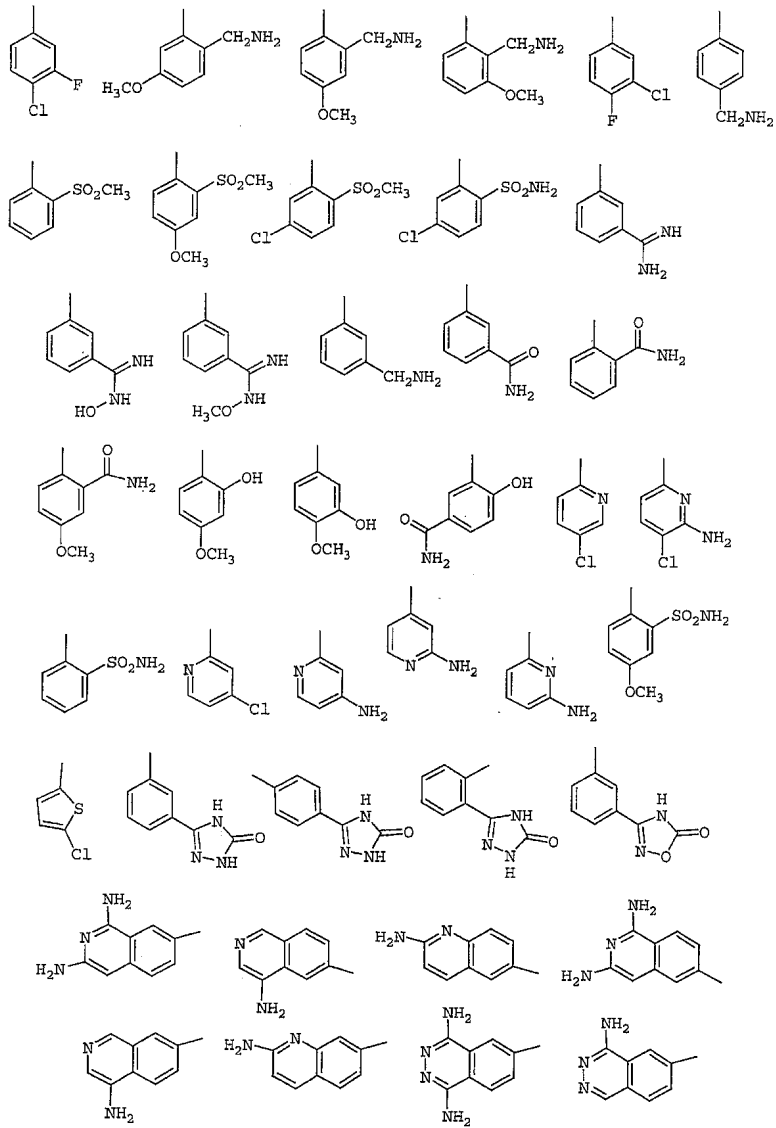
<207>

<208> P₄ 및 M₄ 중 하나가 -Z-A-B이고, 다른 하나가 -G₁-G₂이고;

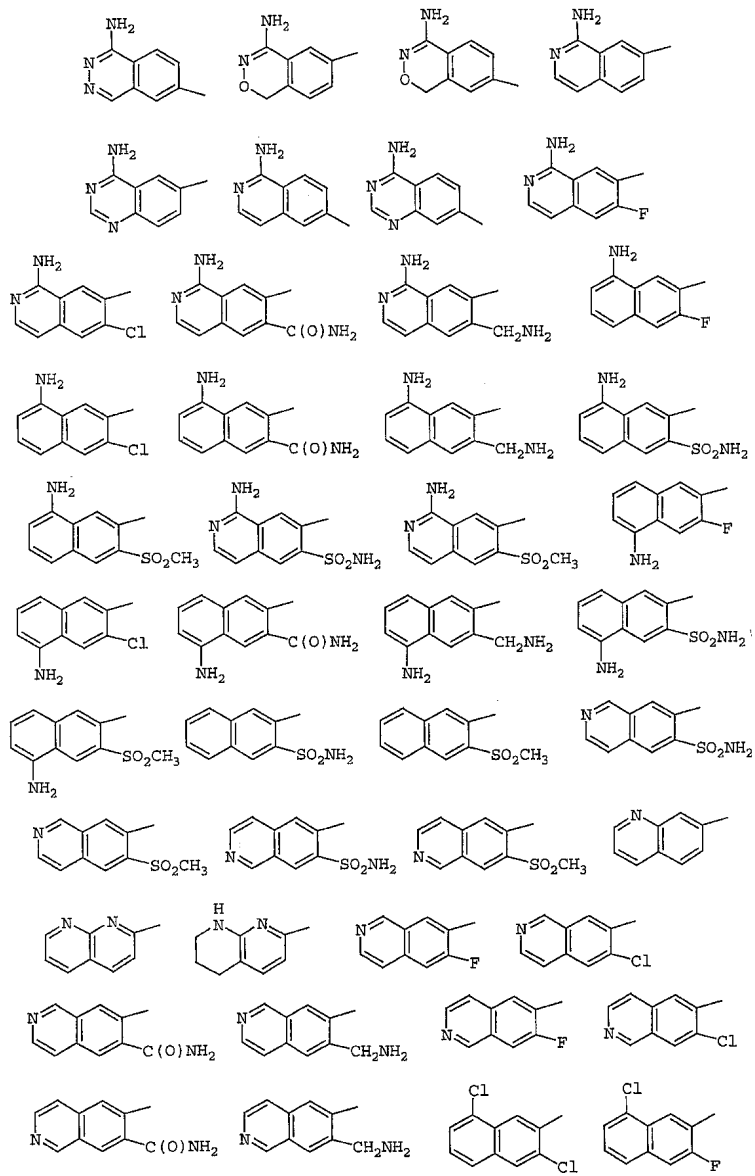
<209> G는 하기 군으로부터 선택되고;



<210>



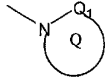
<211>



<212>

<215> G_1 은 존재하지 않거나 $(CR^3R^{3a})_{1-3}$, $(CR^3R^{3a})_u C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u O(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u C(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_u C(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$ 및 $(CR^3R^{3a})_u S(O)_2NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$ 로부터 선택되는데, 여기서 $u + w$ 합계가 0, 1 또는 2이나, 단, G_1 은 이것이 부착되는 다른 기와 N-S, NCH_2N , NCH_2O 또는 NCH_2S 결합을 형성하지 않고;

<216> A는 0 내지 2개의 R^4 로 치환된, 페닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 모르폴리닐, 티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 인돌리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴 및 이소인다졸릴의 카르보시클릭기 및 헤테로시클릭기 중 하나로부터 선택되고;



<217> B는 이나; 단, Z 및 B는 A 상의 상이한 원자에 부착되는데;

<218> 단, B는 트리아졸론, 퀴놀론 또는 이소퀴놀론 이외의 것이며, 여기서 트리아졸론, 퀴놀론 및 이소퀴놀론기는 치환되거나 치환되지 않고;

<219> Q_1 은 C=O 및 SO_2 로부터 선택되고;

<220> 고리 Q는 나타낸 N- Q_1 기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c} , O, S, S(O) 및 $S(O)_2$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자로 이루어지는 5 내지 7원 고리인데, 여기서

<221> 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고, 그 고리가 0 내지 2개의 R^{4a} 로 치환되고;

<222> 다르게, 고리 Q는 또다른 고리가 융합된 5 내지 7원 고리인데, 여기서

<223> 상기 5 내지 7원 고리는 나타낸 아미드기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c} , O, S, S(O) 및 $S(O)_2$ 로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어지고, 0 내지 1개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고;

<224> 융합 고리는 페닐이거나 탄소 원자, 및 NR^{4c} , O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 헤테로방향족이고;

<225> 상기 5 내지 7원 고리 및 상기 융합 고리를 포함하는 고리 Q는 0 내지 3개의 R^{4a} 로 치환되고;

<226> R^{1a} 는 H, R^{1b} , $CH(CH_3)R^{1b}$, $C(CH_3)_2R^{1b}$, CH_2R^{1b} 및 $CH_2CH_2R^{1b}$ 로부터 선택되는데, 단, R^{1a} 는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;

<227> 다르게, 2개의 R^{1a} 기가 인접 탄소에 부착된 경우, 이들이 부착된 원자와 함께 상기 기들이 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 고리를 형성하는데, 이 고리는 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;

<228> R^{1b} 은 H, CH_3 , CH_2CH_3 , F, Cl, Br, -CN, -CHO, CF_3 , OR^2 , NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b} , $OC(O)R^2$, CO_2R^{2a} , $S(O)_pR^2$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5

내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되는데, 단, R^{1b}가 O-O, N 할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;

<229> R²는, 각 경우에, H, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 벤질, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;

<230> R^{2a}는, 각 경우에, H, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;

<231> 다르게, R² 및 R^{2a}가 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환되고 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;

<232> R^{2b}는, 각 경우에, CF₃, C₁₋₄ 알콕시, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;

<233> R^{2c}는, 각 경우에, CF₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;

<234> R⁴는, 각 경우에, H, CH₂OR², (CH₂)₂OR², OR², F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, -CN, NO₂, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, (CH₂)₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, CF₃ 및 CF₂CF₃로부터 선택되고;

<235> R^{4a}는, 각 경우에, H, =O, CH₂OR², OR², F, Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, -CN, NO₂, CH₂NR²R^{2a}, NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, NR²C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a} 및 -CF₃로부터 선택되고;

<236> R^{4b}는, 각 경우에, H, =O, OR³, CH₂OR³, F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CN, NO₂, NR³R^{3a}, CH₂NR³R^{3a}, C(O)R³, CH₂-C(O)R³, C(O)OR^{3c}, CH₂-C(O)OR^{3c}, NR³C(O)R^{3a}, CH₂NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, CH₂-C(O)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, CH₂SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-C₁₋₄ 알킬, CH₂NR³SO₂-C₁₋₄ 알킬, NR³SO₂-페닐, CH₂NR³SO₂-페닐, S(O)_pCF₃, CH₂S(O)_pCF₃, S(O)_p-C₁₋₄ 알킬, CH₂S(O)_p-C₁₋₄ 알킬, S(O)_p-페닐, CH₂S(O)_p-페닐 및 CF₃으로부터 선택되고;

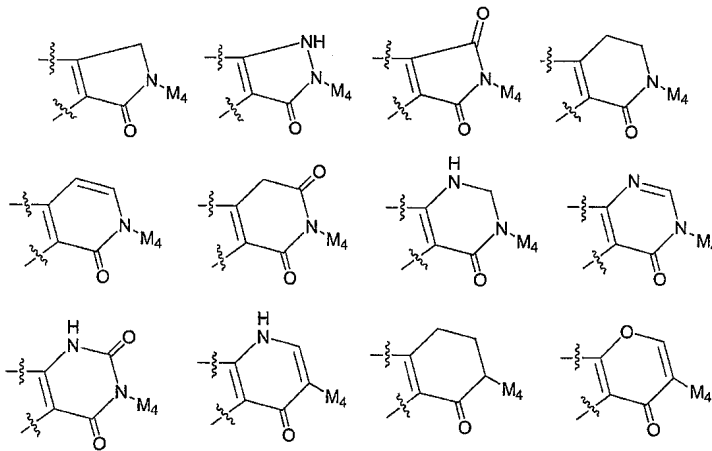
<237> R^{4c}는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CH₂OR², CH₂F, CH₂Br, CH₂Cl, CH₂CN, CH₂NO₂, CH₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, CH₂C(O)R^{2c}, CH₂NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, CH₂C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, CH₂SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR^{5a}, CH₂S(O)_pR^{5a}, CF₃, 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 페닐 및 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 벤질로부터 선택되고;

<238> R⁵는, 각 경우에, H, =O, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OR³, CH₂OR³, F, Cl, -CN, NO₂, NR³R^{3a}, CH₂NR³R^{3a}, C(O)R³, CH₂C(O)R³, C(O)OR^{3c}, CH₂C(O)OR^{3c}, NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-C₁₋₄ 알킬, NR³SO₂CF₃, NR³SO₂-페닐, S(O)_pCF₃, S(O)_p-C₁₋₄ 알킬, S(O)_p-페닐, CF₃, 0 내지 2개의 R⁶으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R⁶으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R⁶으로 치환된 벤질로부터 선택되고;

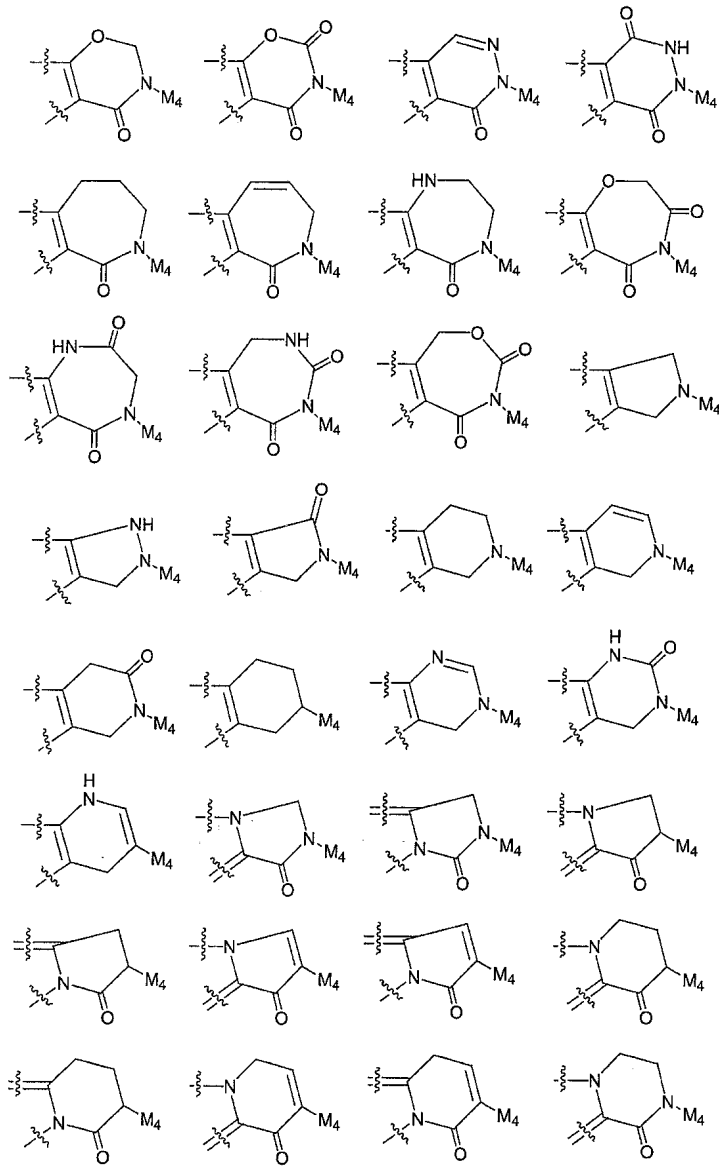
<239> R⁶은, 각 경우에, H, OH, OR², F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CN, NO₂, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, CH₂C(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, SO₂NR²R^{2a} 및 NR²SO₂C₁₋₄ 알킬로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.

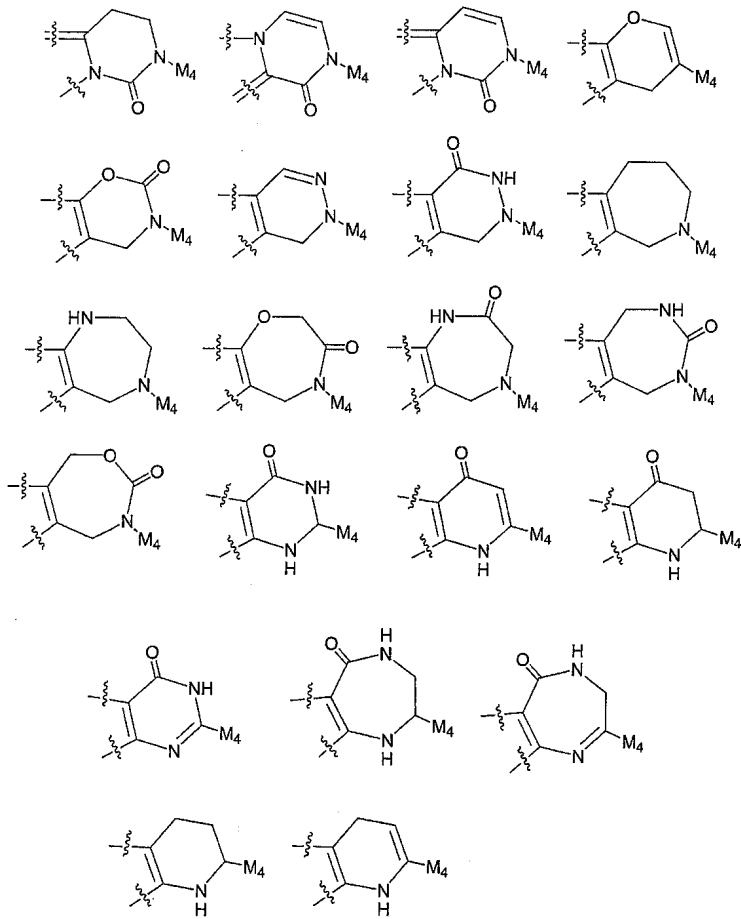
<240> [4] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<241> 고리 M이 0 내지 2개의 R^{1a}로 치환되고 하기 군으로부터 선택되고;



<242>

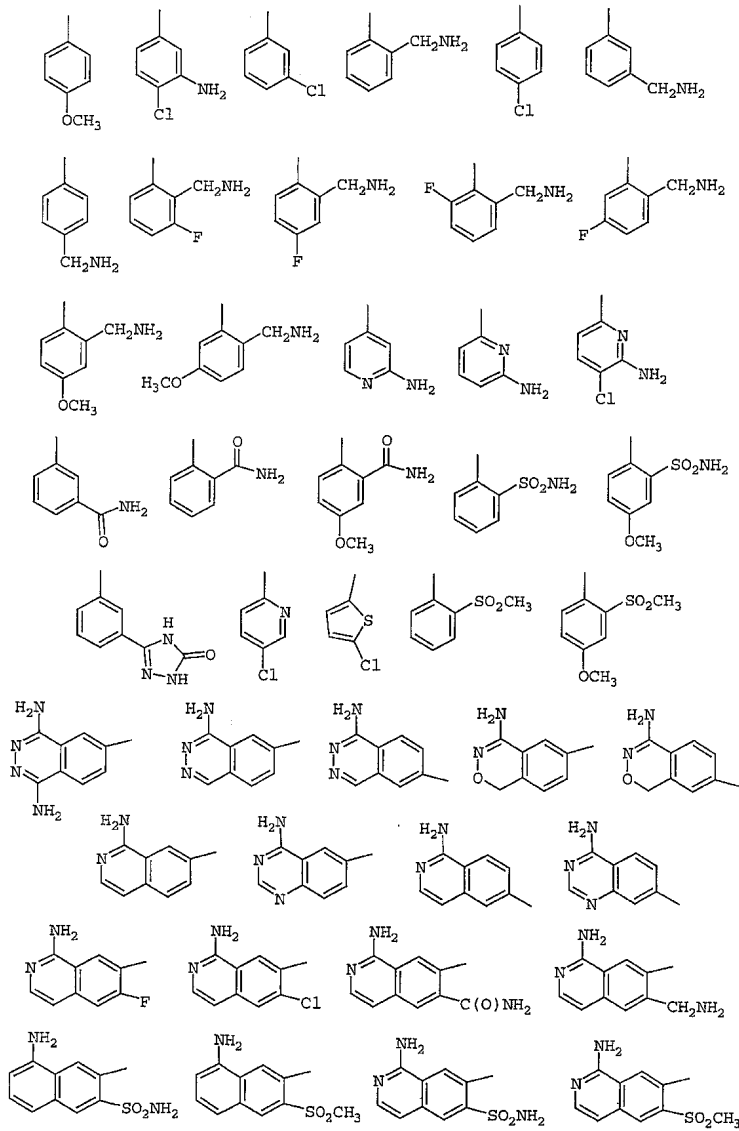




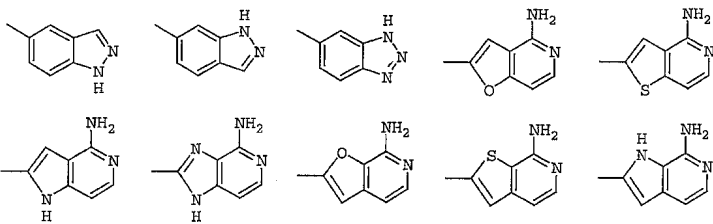
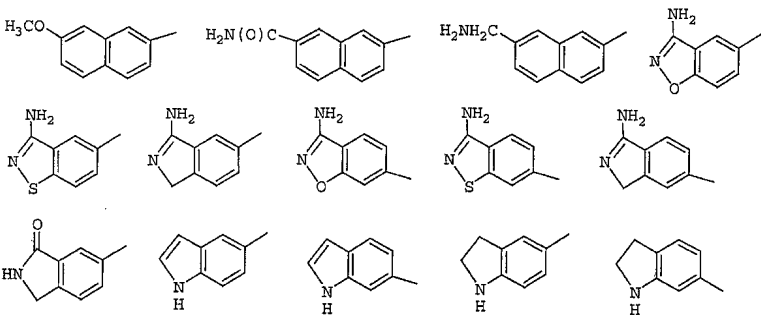
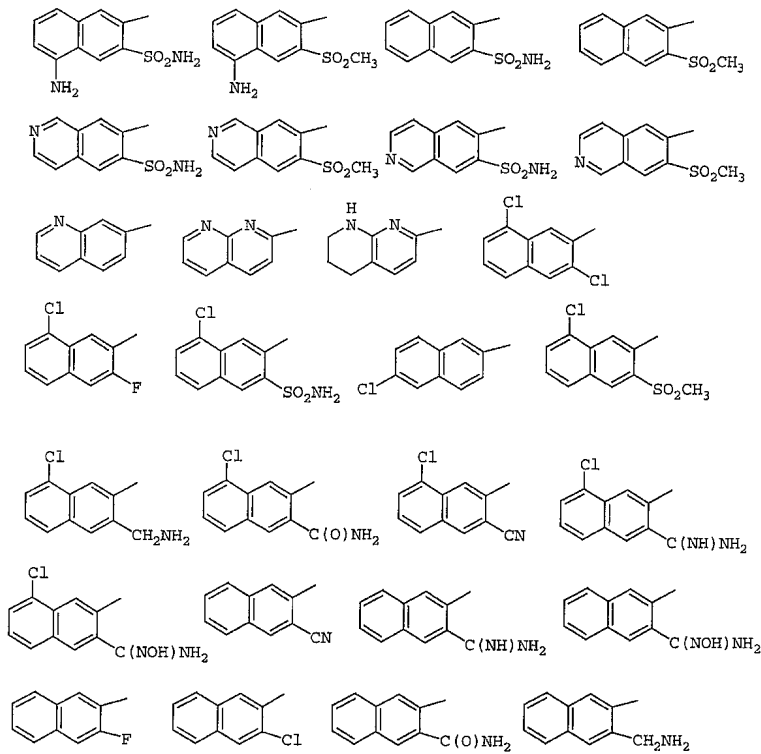
<244>

<248>

G는 하기 군으로부터 선택되고;



<249>



<250>

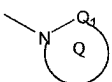
<251>

<252>

G₁은 존재하지 않거나 CH₂, CH₂CH₂, CH₂O, OCH₂, NH, CH₂NH, NHCH₂, CH₂C(O), C(O)CH₂, C(O)NH, NHC(O), CH₂S(O)₂, S(O)₂(CH₂), SO₂NH 및 NHSO₂로부터 선택되는데, 단, G₁은 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH₂N, NCH₂O 또는 NCH₂S 결합을 형성하지 않고;

<253>

A는 페닐, 피리딜 및 피리미딜로부터 선택되고, 0 내지 2개의 R⁴로 치환되고;



<254>

B는 이나; 단, Z 및 B가 A 상의 상이한 원자에 부착되는데;

<255>

단, B는 트리아졸론, 퀴놀론 또는 이소퀴놀론 이외의 것이며, 여기서 트리아졸론, 퀴놀론 및 이소퀴놀론기는 치환되거나 치환되지 않고;

- <256> Q₁는 C=O 및 SO₂로부터 선택되고;
- <257> 고리 Q는 나타낸 N-Q₁ 기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로 원자로 이루어진 6 내지 7원 고리인데, 여기서
- <258> 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고, 그 고리는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;
- <259> 다르게, 고리 Q는 또다른 고리가 융합된 5 내지 7원 고리인데, 여기서
- <260> 상기 5 내지 7원 고리는 나타낸 아미드기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자로 이루어지고, 0 내지 1개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고;
- <261> 융합 고리는 페닐이고;
- <262> 상기 5 내지 7원 고리 및 상기 융합 고리를 포함하는 고리 Q는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;
- <263> R^{1a}는 H, R^{1b}, C(CH₃)₂R^{1b} 및 CH₂R^{1b}로부터 선택되는데, 단, R^{1a}는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;
- <264> R^{1b}는 CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br, -CN, CF₃, OR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, CO₂R^{2b}, CO₂R^{2a}, S(O)_pR², C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R², 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되는데, 단, R^{1b}는 O-O, N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;
- <265> R²는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 벤질, 및 탄소 원자, N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <266> R^{2a}는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <267> 다르게, R² 및 R^{2a}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환되고 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- <268> R^{2b}는, 각 경우에, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <269> R^{2c}는, 각 경우에, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <270> R⁴는, 각 경우에, OH, OR², CH₂OR², (CH₂)₂OR², F, Br, Cl, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, (CH₂)₂NR²R^{2a}, CF₃ 및 CF₂CF₃으로부터 선택되고;

<271> R^{4a} 는, 각 경우에, H, =O, CH_2OR^2 , OR^2 , F, Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$ 및 CF_3 으로부터 선택되고;

<272> R^{4b} 는, 각 경우에, H, =O, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $S(O)_p$ -페닐 및 CF_3 으로부터 선택되고;

<273> R^{4c} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 페닐 및 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 벤질로부터 선택되고;

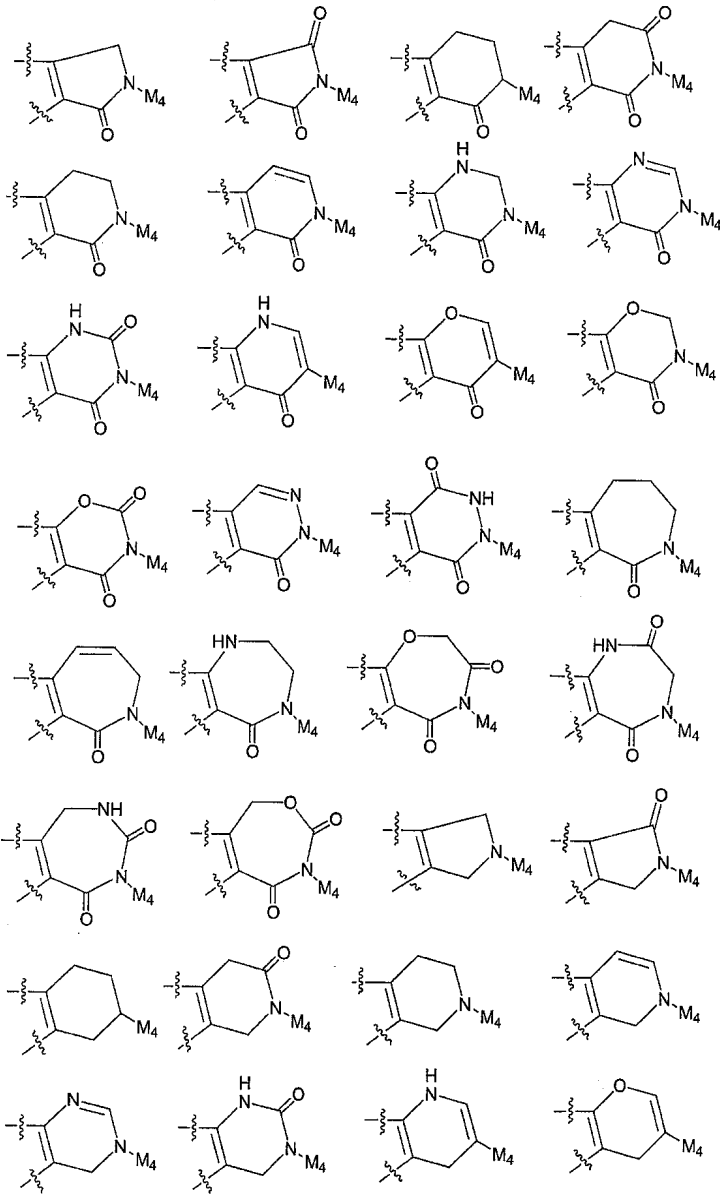
<274> R^5 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, -CN, NO_2 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $S(O)_p$ -페닐, CF_3 , 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고;

<275> R^6 은, 각 경우에, H, OH, OR^2 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2 , NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$ 및 $SO_2NR^2R^{2a}$ 로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.

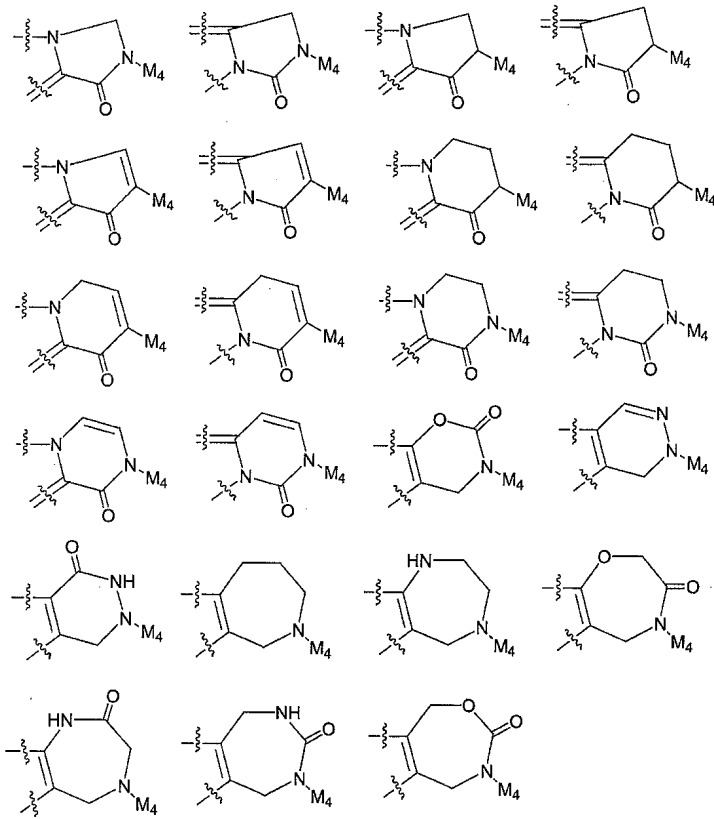
<276> [5] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<277>

고리 M이 0 내지 1개의 R^{1a}로 치환되고 하기 군으로부터 선택되고;

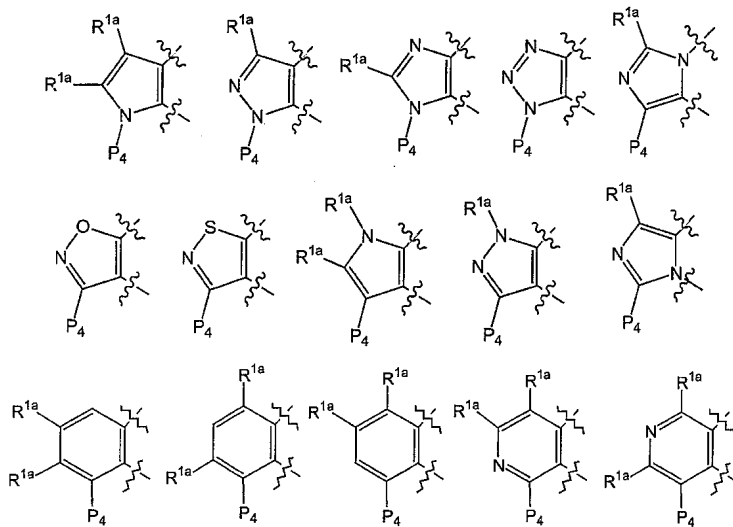


<278>



<279>

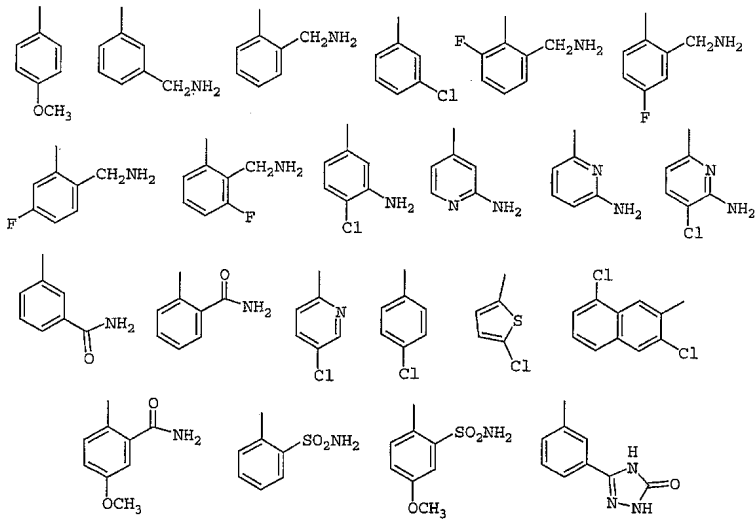
<280> P₁, P₂, P₃ 및 P₄을 포함한 고리 P가 하기 군으로부터 선택되고;



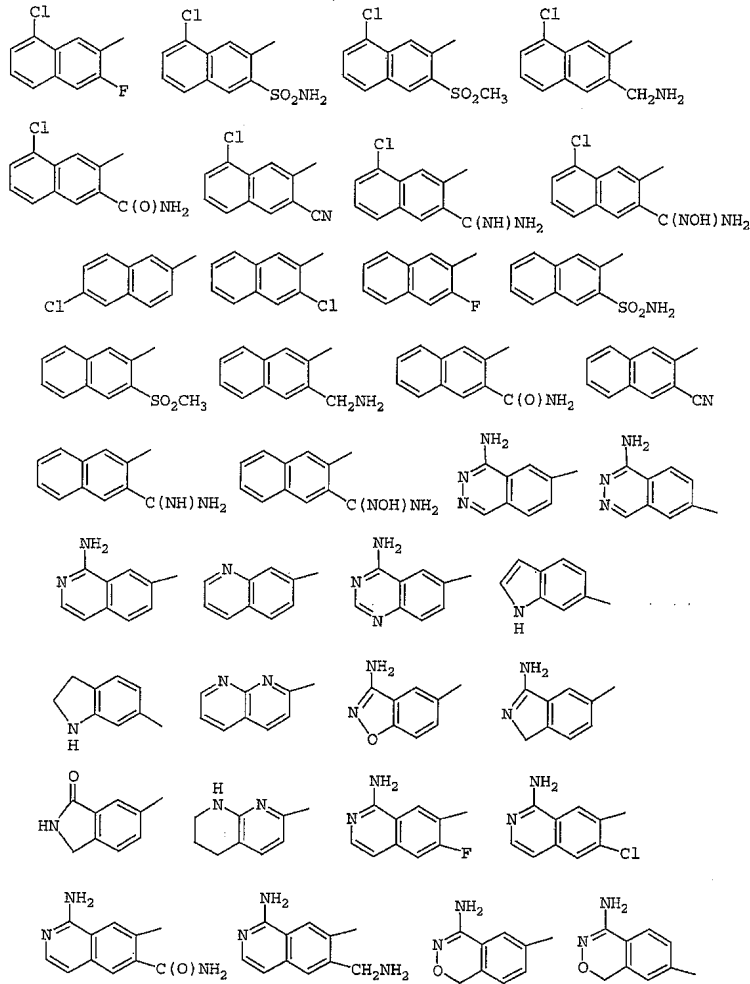
<281>

<282> P₄ 및 M₄ 중 하나가 -A-B이고, 다른 하나가 -G이고;

<283> G는 하기 군으로부터 선택되고;



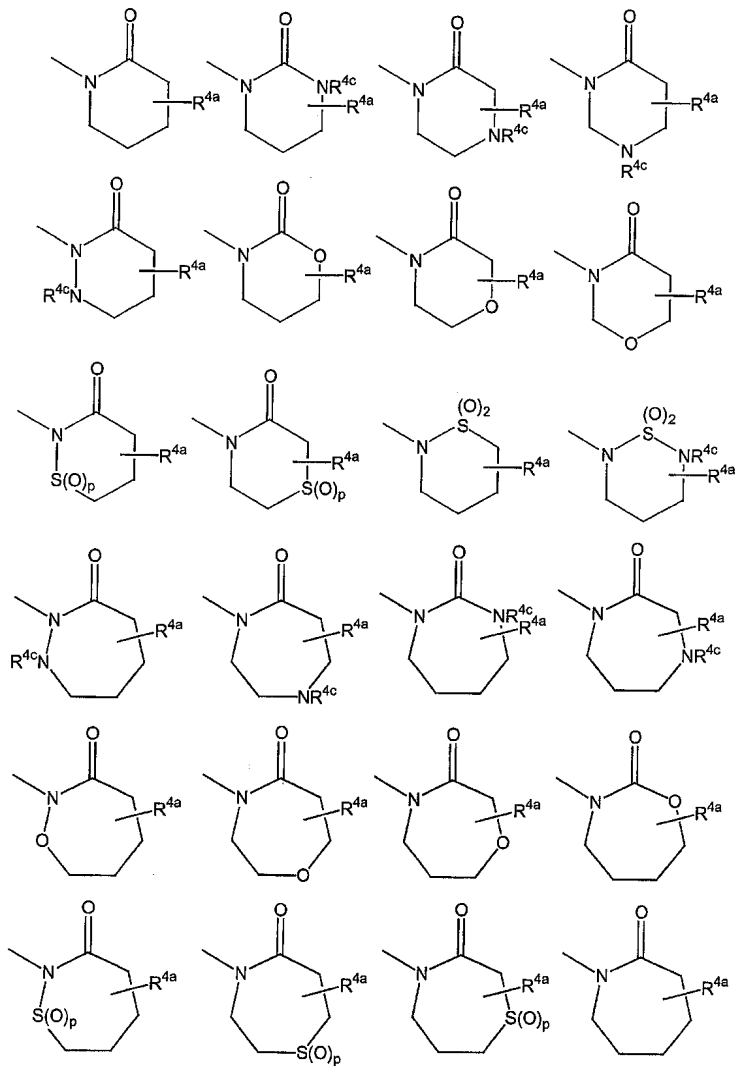
<284>



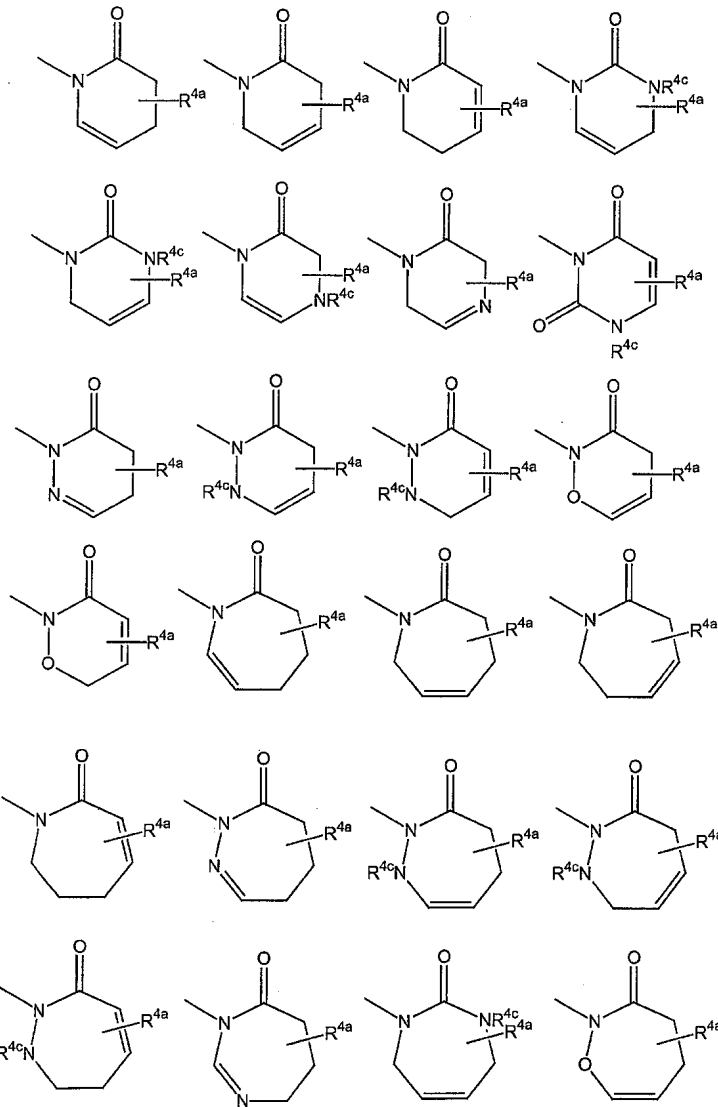
<285>

<286> A는 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 2-피리미딜, 2-Cl-페닐, 3-Cl-페닐, 2-F-페닐, 3-F-페닐, 2-메틸페닐, 2-아미노페닐 및 2-메톡시페닐의 군으로부터 선택되고;

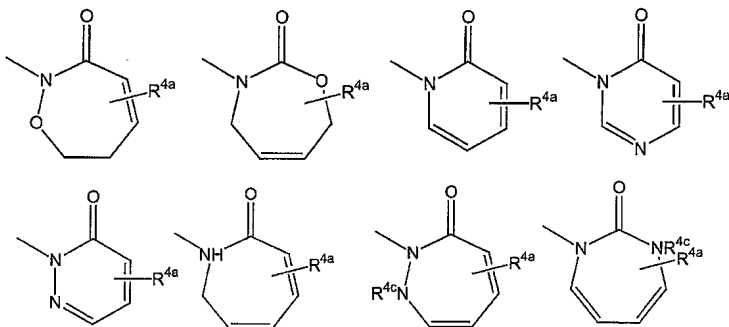
<287> B는 A 상에서 M과는 상이한 원자에 부착되고 하기 군으로부터 선택되고;



<288>



<289>



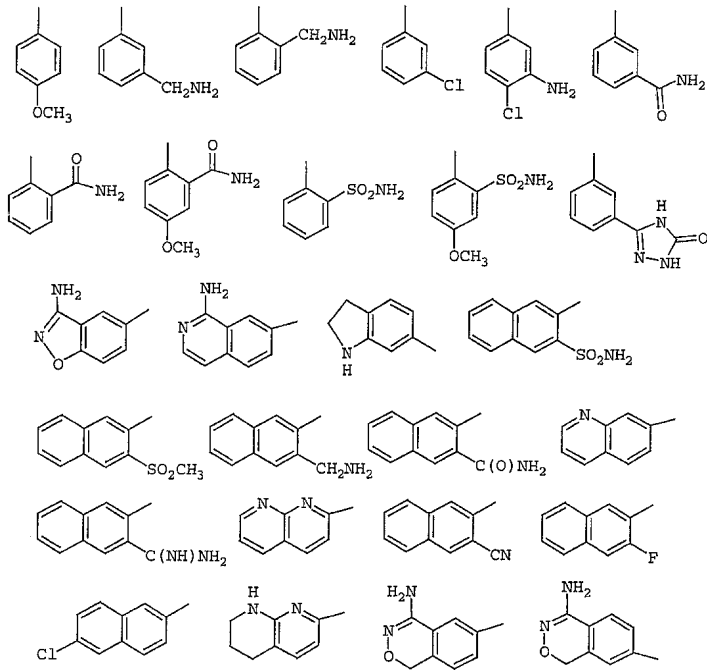
<290>

<291>

R^{1a}는 H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂F, CH₂Cl, Br, CH₂Br, -CN, CH₂CN, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, CH₂OCH₃, NH₂, CH₂NH₂, NHCH₃, CH₂NHCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂, CO₂H, COCH₃, CO₂CH₃, CH₂CO₂CH₃, SCH₃, CH₂SCH₃, S(O)CH₃, CH₂S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CH₂S(O)₂CH₃, C(O)NH₂, CH₂C(O)NH₂, SO₂NH₂, CH₂SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, CH₂NHSO₂CH₃, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리딘-2-일-N-옥시드, 피리딘-3-일-N-옥시드, 피리딘-4-일-N-옥시드, 이미다졸-1-일, CH₂-이미다졸-1-일, 4-메틸-옥사졸-2-일, 4-N,N-디메틸아미노메틸-옥사졸-2-일, 1,2,3,4-테트라졸-1-일, 1,2,3,4-테트라졸-5-일, CH₂-1,2,3,4-테트라졸-1-일 및 CH₂-1,2,3,4-테트라졸-5-일로부터 선택되는데, 단, R^{1a}는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;

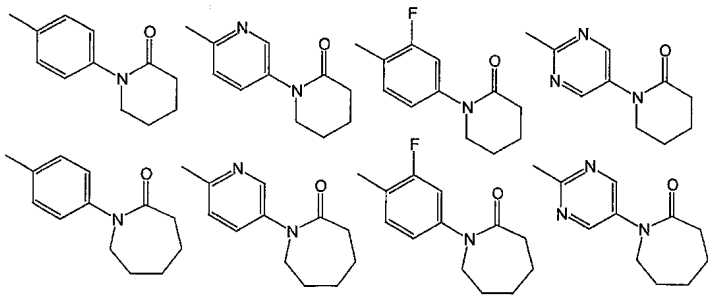
- <292> R^2 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 0 내지 1개의 R^{4b} 로 치환된 페닐, 0 내지 1개의 R^{4b} 로 치환된 벤질, 및 탄소 원자, 및 N, O, 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^{4b} 로 치환된 5원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <293> R^{2a} 는, 각 경우에, H, CH_3 및 CH_2CH_3 으로부터 선택되고;
- <294> 다르게, R^2 및 R^{2a} 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 1개의 R^{4b} 로 치환되고 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리로부터 선택되고;
- <295> R^{2b} 는, 각 경우에, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CH_3 및 CH_2CH_3 으로부터 선택되고;
- <296> R^{2c} 는, 각 경우에, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CH_3 및 CH_2CH_3 으로부터 선택되고;
- <297> R^{4a} 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고;
- <298> R^{4b} 는, 각 경우에, H, =O, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2$ -페닐 및 CF_3 으로부터 선택되고;
- <299> R^5 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2 - C_{1-4} 알킬, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_2-CH_3$, $S(O)_2$ -페닐, CF_3 , 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고;
- <300> R^6 은, 각 경우에, H, OH, OR^2 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$ 및 $SO_2NR^2R^{2a}$ 로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.
- <301> [6] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- <302> P_4 가 -G이고;
- <303> M_1 가 -A-B이고;

<304> G가 하기로부터 선택되고;

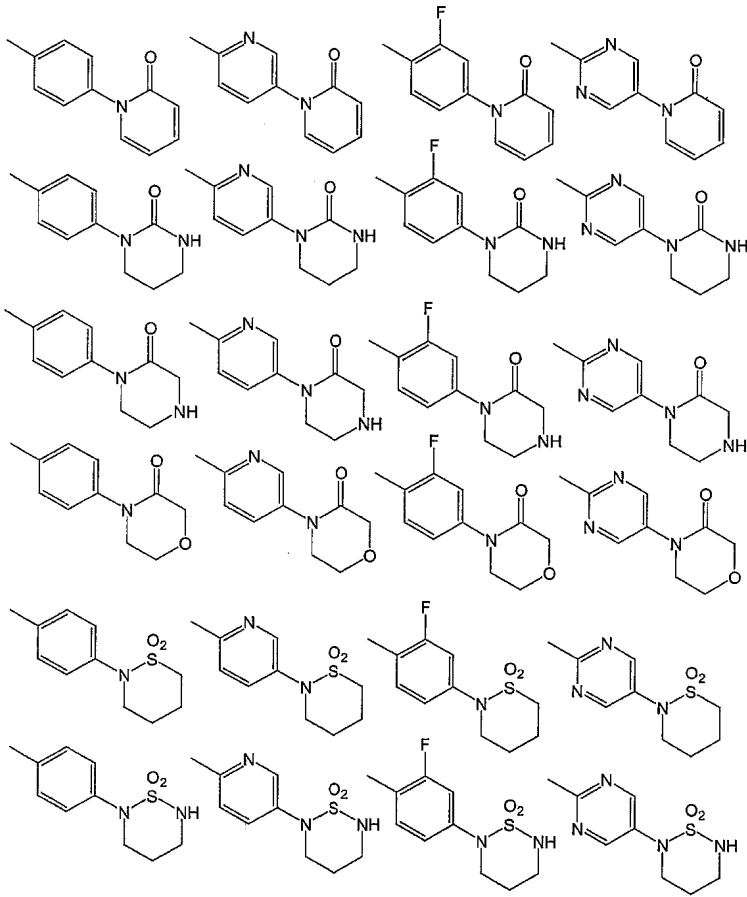


<305>

<306> A-B가 하기로부터 선택되는;



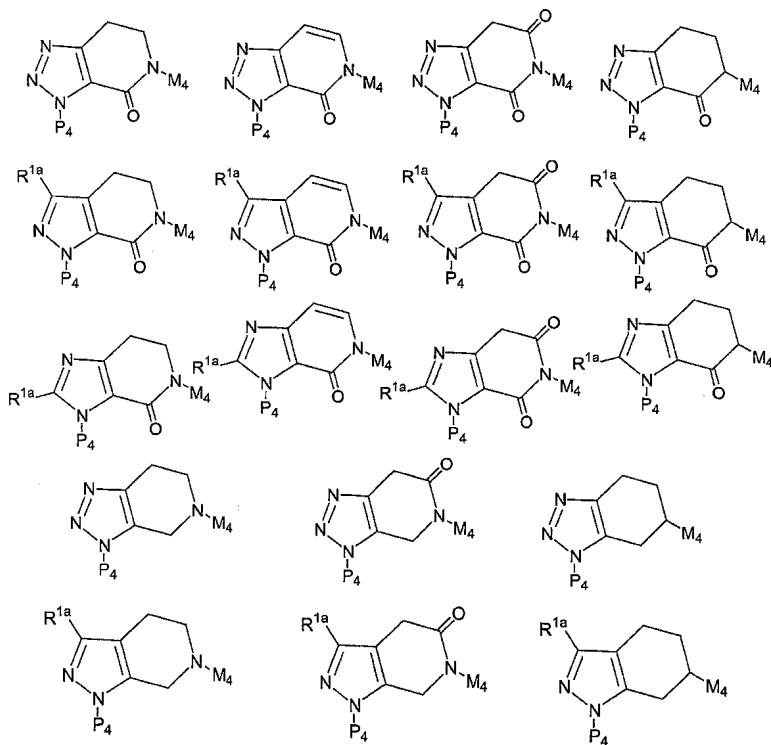
<307>



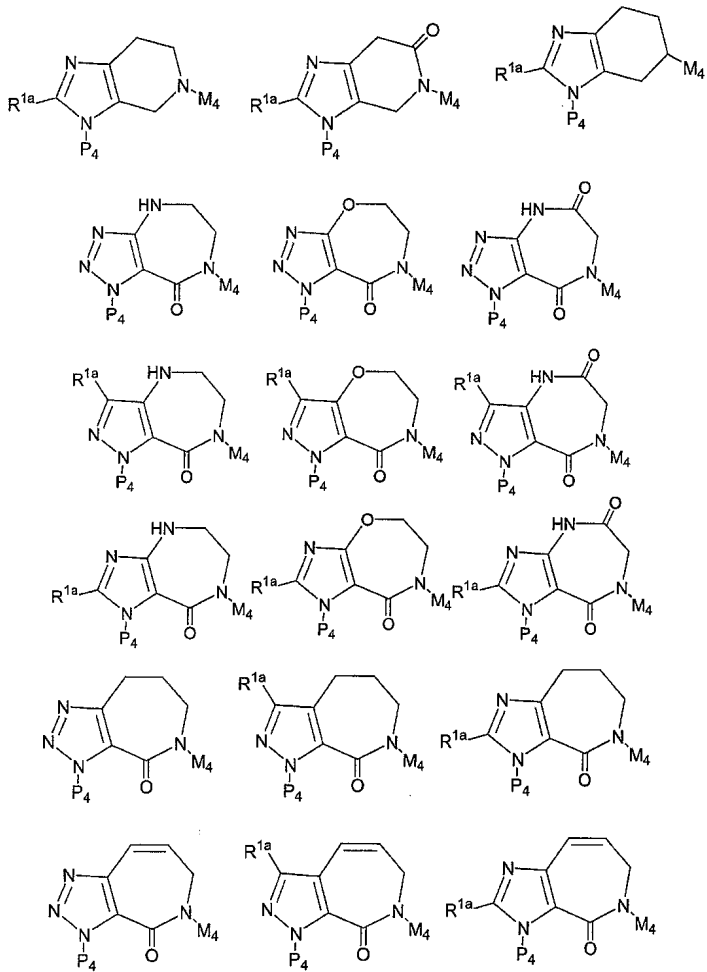
<308>

<309>

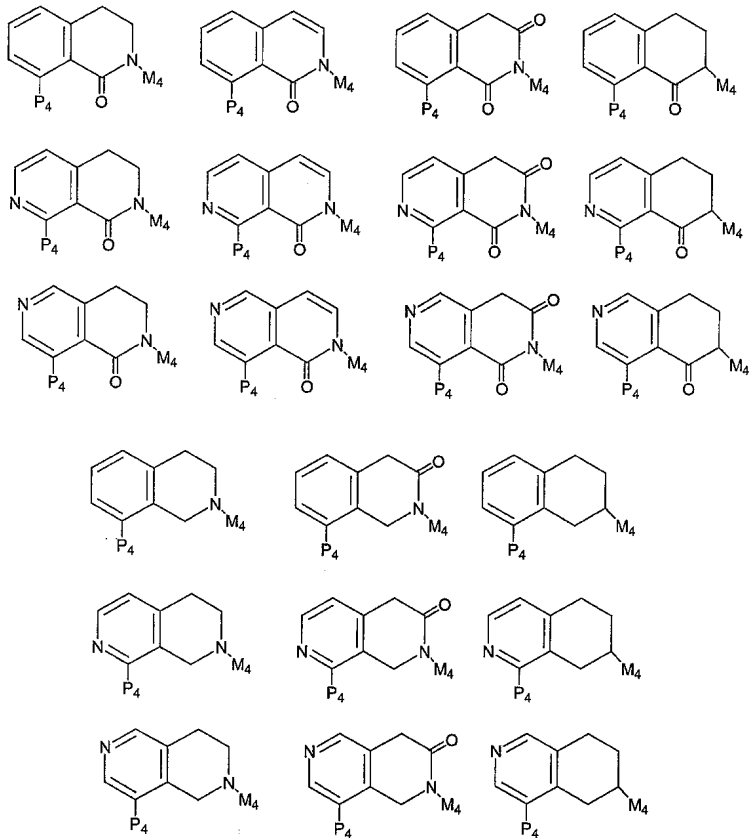
하기로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.



<310>



<311>



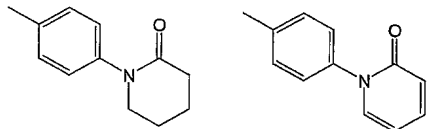
<312>

<313> [7] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<314> P₄가 -G이고;

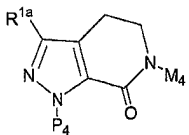
<315> M₄가 -A-B이고;

<316> A-B가 하기로부터 선택되는;



<317>

<318> 하기로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.



<319>

<320> [8] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기의

<321> 3-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;

<322> 1-(4-메톡시페닐)-3-[(메틸아미노)메틸]-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;

<323> 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;

- <324> 1-[3-(아미노메틸)-4-플루오로페닐]-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <325> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <326> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <327> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <328> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페라지닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <329> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <330> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소테트라히드로-1(2H)-피리미디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <331> 6-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페닐]-1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <332> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르보니트릴;
- <333> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(1H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <334> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <335> 3-브로모-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <336> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(4-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <337> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(4-피리디닐-N-옥시드)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <338> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(3-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <339> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(3-피리디닐-N-옥시드)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <340> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(2-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <341> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <342> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[5-(2-옥소-1-피페리디닐)-2-피리디닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <343> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <344> 1-(4-메톡시페닐)-3-(메틸술폰닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <345> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(2-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-

c]피리딘-7-온;

- <346> 1-[3-(아미노페닐)페닐]-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <347> 3-[7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일]벤즈아미드;
- <348> 1-(3-클로로페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <349> 1-(3-클로로페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <350> 1-(3-클로로페닐)-N,N-디메틸-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <351> 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <352> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르보니트릴;
- <353> 1-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <354> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <355> 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <356> 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <357> 1-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]-3-트리플루오로메틸-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <358> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-3-(2-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <359> 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트;
- <360> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산;
- <361> 1-(4-메톡시페닐)-N,N-디메틸-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <362> N-({1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일}카르보닐)메탄술폰아미드;
- <363> 1-(4-히드록시-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 아미드;
- <364> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(1H-테트라아졸-5-일)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <365> 3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1,3-옥사졸-2-일}-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <366> 3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1,3-옥사졸-2-일}-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테

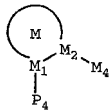
트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;

- <367> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페라지닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <368> 1-(4-메톡시페닐)-3-(메틸술폰닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페라지닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <369> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(4-메틸-옥사졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <370> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(4-메틸-옥사졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <371> 3-아세틸-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <372> 3-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <373> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <374> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <375> 1-(4-메톡시-페닐)-3-메틸-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <376> 3-히드록시메틸-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <377> 3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <378> 3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <379> 2-디메틸아미노-N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}-N-메틸아세트아미드;
- <380> 2-디메틸아미노-N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}아세트아미드;
- <381> N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}-2-피리딘-2-일-아세트아미드;
- <382> N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}-2-(1-옥시피리딘-2-일)아세트아미드;
- <383> 6-[4-(1,1-디옥소-116-이소티아졸리딘-2-일)-페닐]-1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 아미드;
- <384> N-히드록시-3-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤즈아미드;
- <385> N-메톡시-3-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤즈아미드;
- <386> 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드;
- <387> 1-(3-아미노메틸-4-플루오로-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라

졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 아마이드;

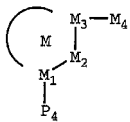
- <388> 2-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤젠술폰아מיד;
- <389> 2-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤젠술폰아מיד;
- <390> N-아세틸-2-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤젠술폰아מיד;
- <391> 1-(3-클로로-페닐)-3-메탄술폰닐-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <392> 1-(3-클로로-페닐)-3-메탄술폰닐-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온;
- <393> 1-(3-클로로-페닐)-3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온; 및
- <394> 3-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤즈아미드의 균으로부터 선택되는 신규 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태인 화합물을 제공한다.
- <395> [9] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기의 화학식 IIIa, IIIb 또는 IIIc인 신규 화합물 또는 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 그의 염인 화합물을 제공한다.

화학식 IIIa



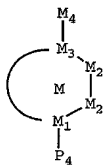
<396>

화학식 IIIb



<397>

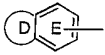
화학식 IIIc



<398>

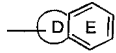
- <399> 상기 식 중,
- <400> M₁, M₂ 및 존재한다면 M₃을 포함하는 고리 M은 페닐이거나 3 내지 10원 카르보시클릭 또는 탄소 원자, 및 O, S(O)_p, N 및 NZ²로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 4 내지 10원 헤테로시클릭 고리이고;
- <401> 고리 M은 0 내지 3개의 R^{1a} 및 0 내지 2개의 카르보닐기로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
- <402> P₄ 및 M₄ 중 하나는 -Z-A-B이고, 다른 하나는 -G₁-G이고;
- <403> G는 하기 화학식 IIa 또는 IIb의 기인데;

<404> <화학식 IIa>



<405>

<406> <화학식 IIb>



<407>

<408> 여기서,

<409> 고리 D는 이것이 부착된 고리 E의 2개의 원자를 포함하여, 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 고리이고;

<410> 고리 D는 0 내지 2개의 R로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;

<411> E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고 1 내지 2개의 R로 치환되고;

<412> 다르게, 고리 D는 존재하지 않고, 고리 E는 페닐, 피리딜, 피리미딜 및 티에닐로부터 선택되며, 상기 고리 E는 1 내지 2개의 R로 치환되고;

<413> 다르게, 고리 D는 존재하지 않고, 고리 E는 페닐, 피리딜 및 티에닐로부터 선택되며, 상기 고리 E는 1개의 R로 치환되고 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 5원 헤테로사이클로 치환되는데, 여기서 상기 5원 헤테로사이클은 0 내지 1개의 카르보닐 및 1 내지 2개의 R로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;

<414> R은 H, C₁₋₄ 알킬, F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CN, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHOCH₃, NH₂, NH(C₁₋₃ 알킬), N(C₁₋₃ 알킬)₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NH(C₁₋₃ 알킬), CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸, C(O)NR⁷R⁸, CH₂C(O)NR⁷R⁸, S(O)_pNR⁷R⁸, CH₂S(O)_pNR⁷R⁸, SO₂R³ 및 OCF₃으로부터 선택되고;

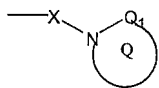
<415> 다르게, 2개의 R기가 인접 탄소에 부착되는 경우, 이들이 합쳐져 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성하고;

<416> A는

<417> 0 내지 2개의 R⁴로 치환된 C₅₋₁₀ 카르보사이클, 및

<418> 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R⁴로 치환된 5 내지 10원 헤테로사이클로부터 선택되는데;

<419> 단, A는 디히드로-벤조피란 이외의 것이고;



<420> B는 이다; 단, Z 및 B가 A 상의 상이한 원자에 부착되고, A-X 부분이 N-N 기 이외의 것을 형성하는데;

<421> 단, B는 트리아졸론, 퀴놀론 또는 이소퀴놀론 이외의 것이며, 여기서 트리아졸론, 퀴놀론 및 이소퀴놀론기는 치환되거나 치환되지 않고;

<422> Q₁은 C=O 및 SO₂로부터 선택되고;

<423> 고리 Q는 나타낸 N-Q₁ 기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자로 이루어진 4 내지 7원 모노시클릭 또는 트리시클릭 고리인데, 여기서,

<424> 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고, 그 고리는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;

- <425> 다르게, 고리 Q는 또다른 고리가 융합된 4 내지 7원 고리인데, 여기서
- <426> 상기 4 내지 7원 고리는 나타낸 아미드기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c} , O, S, S(O) 및 S(O)_2 로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어지고, 0 내지 1개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고;
- <427> 융합 고리는 페닐이거나 탄소 원자, 및 NR^{4c} , O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 헤테로방향족이고;
- <428> 상기 4 내지 7원 고리 및 상기 융합 고리를 포함하는 고리 Q는 0 내지 3개의 R^{4a} 로 치환되고;
- <429> X는 존재하지 않거나 $-(\text{CR}^{2a})_{1-4}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)CR}^{2a}-$, $-\text{CR}^{2a}\text{C(O)}$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{CR}^{2a}-$, $-\text{CR}^{2a}\text{S(O)}_2-$, $-\text{NR}^{2a}\text{S(O)}_2-$, $-\text{NR}^{2a}\text{CR}^{2a}-$ 및 $-\text{OCR}^{2a}-$ 로부터 선택되고;
- <430> Z는 결합, CH_2 , CH_2CH_2 , CH_2O , OCH_2 , C(O) , NH , CH_2NH , NHCH_2 , $\text{CH}_2\text{C(O)}$, C(O)CH_2 , C(O)NH , NHC(O) , NHC(O)NH , $\text{NHC(O)CH}_2\text{C(O)NH}$, C(O)NHS(O)_2 , S(O)_2 , $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$, $\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)$, SO_2NH 및 NHSO_2 로부터 선택되는데, 단, Z는 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH_2N , NCH_2O 또는 NCH_2S 결합을 형성하지 않고;
- <431> Z^2 는 H, C_{1-4} 알킬, 페닐, 벤질, C(O)R^{3b} , S(O)R^{3f} 및 $\text{S(O)}_2\text{R}^{3f}$ 로부터 선택되고;
- <432> R^{1a} 는 H, $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{1b}$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_r-\text{R}^{1b}$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)_r-\text{R}^{1b}$, $\text{NHCH}_2\text{R}^{1c}$, $\text{OCH}_2\text{R}^{1c}$, $\text{SCH}_2\text{R}^{1c}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_t\text{R}^{1b}$ 및 $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_t\text{R}^{1b}$ 로부터 선택되는데, 단, R^{1a} 는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;
- <433> 다르게, 2개의 R^{1a} 기가 인접 탄소에 부착된 경우, 이들이 부착된 원자와 함께 상기 기들은 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 7원 고리를 형성하고, 이 고리는 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;
- <434> R^{1b} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, CF_3 , OR^2 , NR^{2a} , C(O)R^{2b} , CO_2R^{2b} , OC(O)R^2 , CO_2R^{2a} , $\text{S(O)}_p\text{R}^2$, $\text{NR}^2(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, $\text{NR}^2\text{C(O)R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C(O)NHR}^2$, $\text{NR}^2\text{C(O)}_2\text{R}^{2a}$, $\text{OC(O)NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C(O)NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C(O)NR}^2(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되는데, 단, R^{1b} 는 O-O, N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;
- <435> R^{1c} 는 H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^2)_2$, C(O)R^{2c} , $\text{C(O)NR}^2\text{R}^{2a}$, S(O)R^2 , $\text{S(O)}_2\text{R}^2$ 및 $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ 로부터 선택되고;
- <436> R^2 는, 각 경우에, H, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클릭- CH_2 -기, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <437> R^{2a} 는, 각 경우에, H, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{5-6} 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

- <438> 다르게, R^2 및 R^{2a} 가 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환되고 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- <439> R^{2b} 는, 각 경우에, CF₃, C₁₋₄ 알콕시, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C₅₋₆ 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <440> R^{2c} 는, 각 경우에, CF₃, OH, C₁₋₄ 알콕시, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 C₅₋₆ 카르보사이클, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 0 내지 2개의 R^{2b} 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <441> R^3 은, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;
- <442> R^{3a} 는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;
- <443> 다르게, R^3 및 R^{3a} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져, 탄소 원자 및 R^3 과 R^{3a} 가 부착된 질소 원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 불포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- <444> R^{3c} 는, 각 경우에, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질 및 페닐로부터 선택되고;
- <445> R^{3d} 는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂-페닐, CH₂CH₂-페닐 및 C(=O) R^{3c} 로부터 선택되고;
- <446> R^4 는, 각 경우에, H, =O, OR², CH₂OR², (CH₂)₂OR², F, Cl, Br, I, C₁₋₄ 알킬, -CN, NO₂, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, (CH₂)₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR^{5a}, CF₃, CF₂CF₃, 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 5 내지 6원 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <447> R^{4a} 는, 각 경우에, H, =O, CH₂OR², OR², CH₂F, F, CH₂Br, Br, CH₂Cl, Cl, C₁₋₄ 알킬, CH₂-CN, -CN, CH₂NO₂, NO₂, CH₂NR²R^{2a}, NR²R^{2a}, CH₂-C(O)R^{2c}, C(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, (CH₂)_rC(O)NR²R^{2a}, NR²C(O)NR²R^{2a}, (CH₂)_rSO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂-C₁₋₄ 알킬, NR²SO₂R⁵, (CH₂)_rS(O)_pR^{5a}, CH₂CF₃, CF₃, 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 CH₂-5 내지 6원 카르보사이클, 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 5 내지 6원 카르보사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 CH₂-5 내지 6원 헤테로사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <448> R^{4b} 는, 각 경우에, H, =O, OR³, CH₂OR³, F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, -CN, NO₂, NR³R^{3a}, CH₂NR³R^{3a}, C(O)R³, CH₂-C(O)R³, C(O)OR^{3c}, CH₂C(O)OR^{3c}, NR³C(O)R^{3a}, CH₂NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, CH₂C(O)NR³R^{3a}, NR³C(O)NR³R^{3a}, (CH₂)_rNR³C(O)NR³R^{3a}, C(=NR³)NR³R^{3a}, CH₂C(=NR³)NR³R^{3a},

$\text{NR}^3\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{SO}_2\text{CF}_3$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-페닐}$, $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-페닐}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{CF}_3$, $\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{S}(\text{O})_p\text{-페닐}$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{-페닐}$, CF_3 및 $\text{CH}_2\text{-CF}_3$ 으로부터 선택되고;

<449> R^{4c} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CH_2OR^2 , CH_2F , CH_2Br , CH_2Cl , CH_2CN , CH_2NO_2 , $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{5a}$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{5a}$, CF_3 , CH_2CF_3 , 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 카르보사이클, 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $\text{CH}_2\text{-5}$ 내지 6원 카르보사이클, 탄소 원자, 및 N, O 및 $\text{S}(\text{O})_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $\text{S}(\text{O})_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 $\text{CH}_2\text{-5}$ 내지 6원 헤테로사이클로부터 선택되고;

<450> R^5 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, -CN, NO_2 , NR^3R^{3a} , $\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{CH}(=\text{NOR}^{3d})$, $\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{CF}_3$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-페닐}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{CF}_3$, $\text{S}(\text{O})_p\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $\text{S}(\text{O})_p\text{-페닐}$, CF_3 , 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고;

<451> R^6 은, 각 경우에, H, OH, OR^2 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, -CN, NO_2 , NR^2R^{2a} , $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ 및 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬로부터 선택된다.

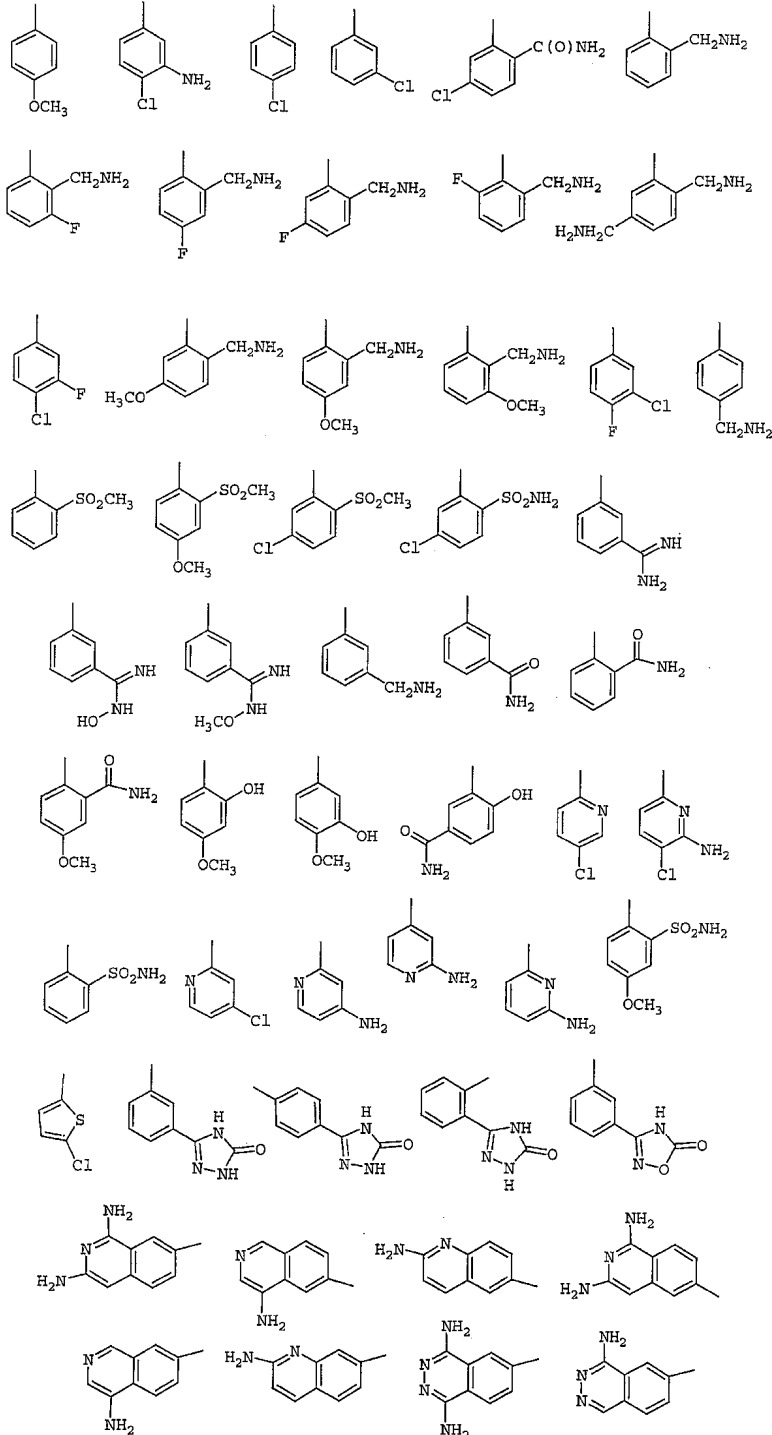
<452> [10] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<453> M_1 , M_2 및 존재한다면 M_3 을 포함하는 고리 M이 페닐, 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3,4-테트라졸, 1,2,3,5-테트라졸, 피란, 티오피란, 티오피란=1,1-디옥시드, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,2,3,4-테트라진, 디히드로-피롤, 디히드로-푸란, 디히드로-티오펜, 디히드로-피라졸, 디히드로-이미다졸, 디히드로-이속사졸, 디히드로-옥사졸, 디히드로-이소티아졸, 디히드로-티아졸, 디히드로-1,2,3-트리아졸, 디히드로-1,2,4-트리아졸, 디히드로-1,3,4-트리아졸, 디히드로-1,2,3-옥사디아졸, 디히드로-1,2,4-옥사디아졸, 디히드로-1,3,4-옥사디아졸, 디히드로-1,2,3-티아디아졸, 디히드로-1,2,4-티아디아졸, 디히드로-1,3,4-티아디아졸, 디히드로-1,2,3,4-테트라졸, 디히드로-1,2,3,5-테트라졸, 디히드로-피란, 디히드로-티오피란, 디히드로-티오피란=1,1-디옥시드, 디히드로-피리딘, 디히드로-피리미딘, 디히드로-피리다진, 디히드로-피라진, 디히드로-1,2,3-트리아진, 디히드로-1,2,4-트리아진, 디히드로-1,2,3,4-테트라진, 시클로펜텐, 시클로펜탄, 시클로헥센, 시클로헥산, 테트라히드로-피롤, 테트라히드로-푸란, 테트라히드로-티오펜, 테트라히드로-티오펜-1,1-디옥시드, 테트라히드로-피라졸, 테트라히드로-이미다졸, 테트라히드로-이속사졸, 테트라히드로-옥사졸, 테트라히드로-이소티아졸, 테트라히드로-티아졸, 테트라히드로-1,2,3-트리아졸, 테트라히드로-1,2,4-트리아졸, 테트라히드로-1,3,4-트리아졸, 테트라히드로-1,2,3-옥사디아졸, 테트라히드로-1,2,4-옥사디아졸, 테트라히드로-1,3,4-옥사디아졸, 테트라히드로-1,2,3-티아디아졸, 테트라히드로-1,2,4-티아디아졸, 테트라히드로-1,3,4-티아디아졸, 테트라히드로-1,2,3,4-테트라졸, 테트라히드로-1,2,3,5-테트라졸, 테트라히드로-피란, 테트라히드로-티오피란, 테트라히드로-티오피란-1,1-디옥시드, 테트라히드로-피리딘, 테트라히드로-피리미딘, 테트라히드로-피리다진, 테트

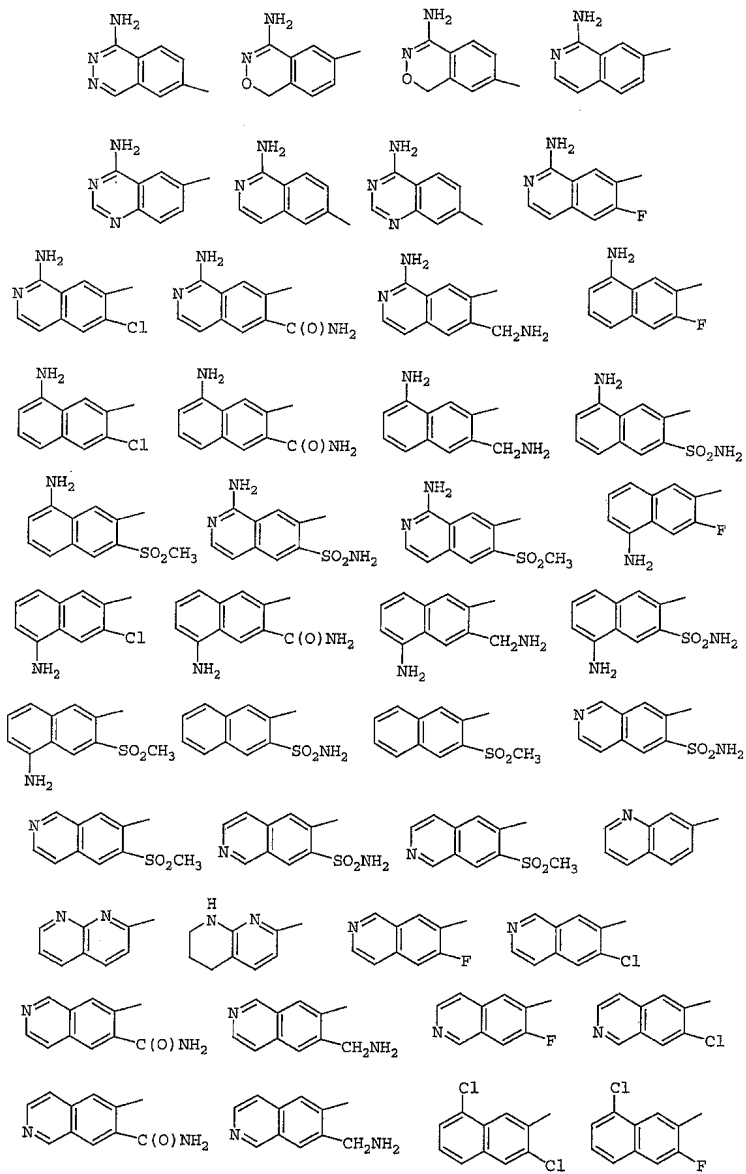
라히드로-피라진, 테트라히드로-1,2,3-트리아진, 테트라히드로-1,2,4-트리아진 및 테트라히드로-1,2,3,4-테트라진으로부터 선택되고;

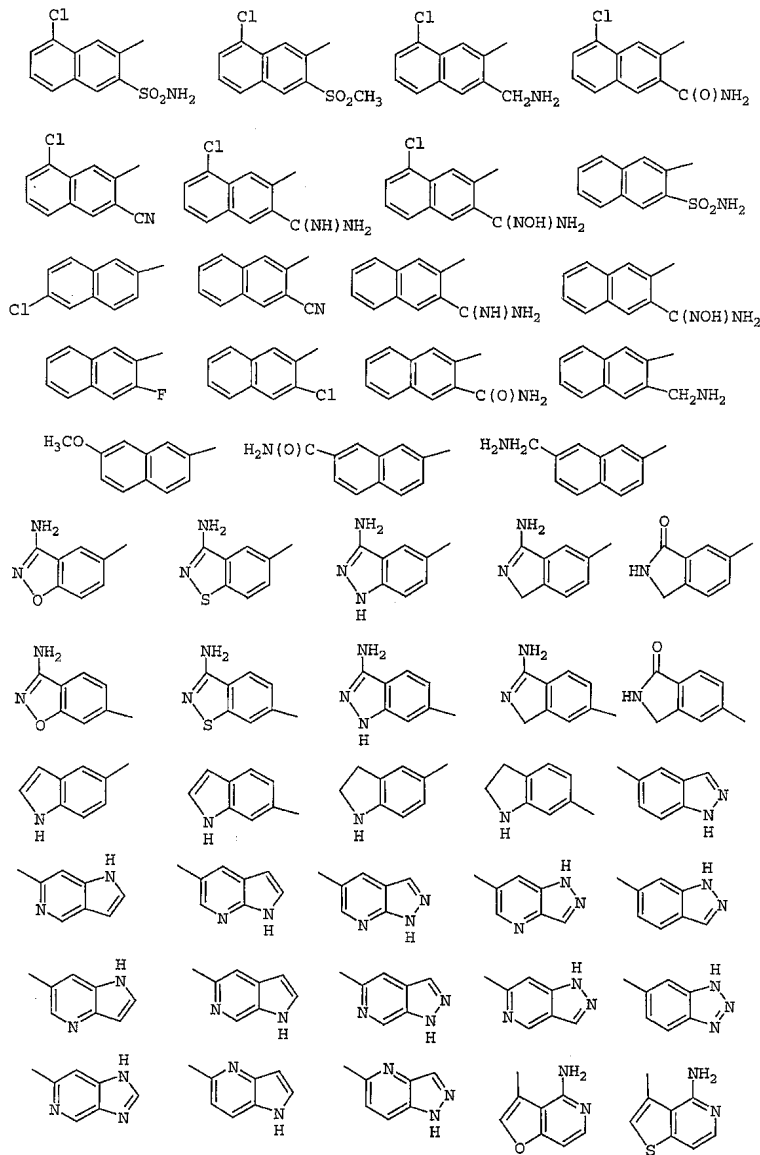
<454> 고리 M이 0 내지 3개의 R^{1a} 및 0 내지 1개의 카르보닐기로 치환되고;

<455> G가 하기 군으로부터 선택되고;

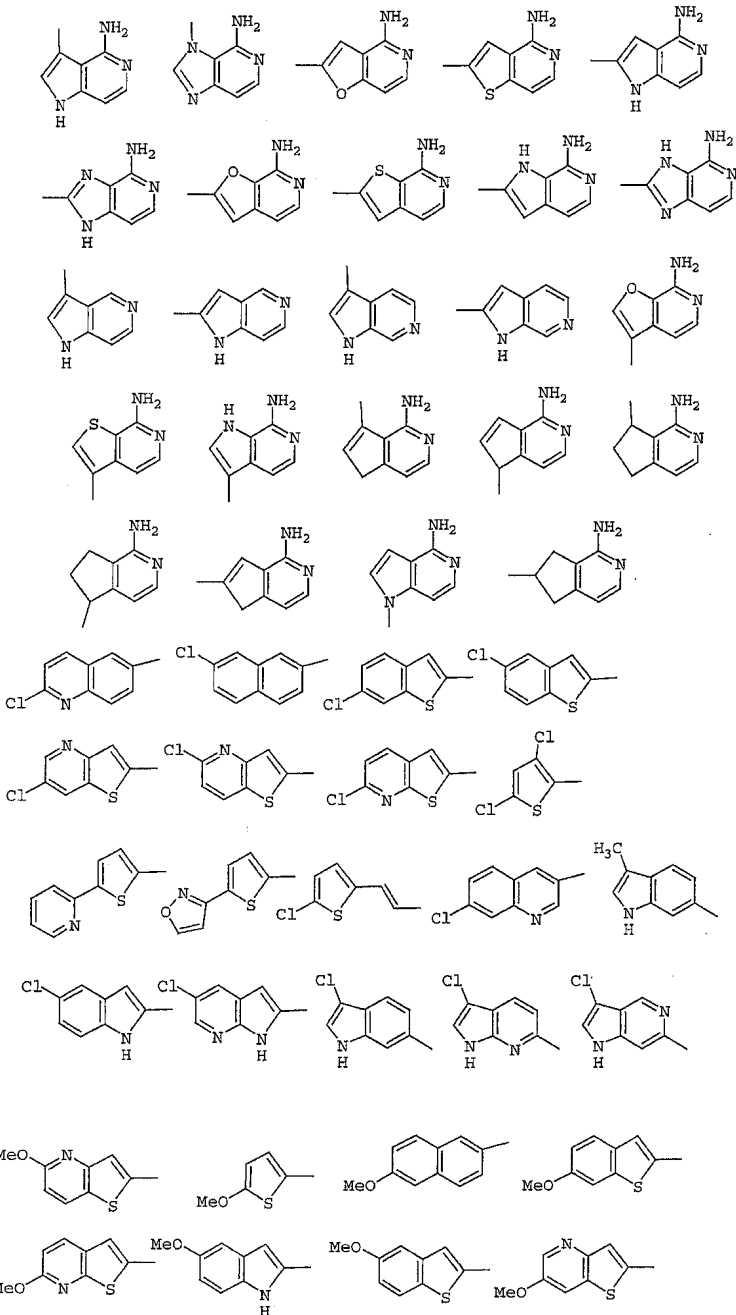


<457>





<459>



<460>

<461>

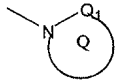
<462>

G_1 은 존재하지 않거나 $(CR^3R^{3a})_{1-3}$, $(CR^3R^{3a})_u C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u O(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u C(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_u C(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u NR^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_u S(O)_2NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$ 및 $(CR^3R^{3a})_u C(O)NR^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$ 로부터 선택되는데, 여기서 $u + w$ 합계가 0, 1 또는 2이나, 단, G_1 은 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH_2N , NCH 또는 NCH_2S 결합을 형성하지 않고;

<463>

A는 0 내지 2개의 R^4 로 치환된, 페닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 모르폴리닐, 티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 인돌리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴 및 이소인다졸릴의 카르보시클릭 및 헤테로시클릭기 중 하나

로부터 선택되고;



<464> B는 이나; 단, Z 및 B는 A 상의 상이한 원자에 부착되는데;

<465> 단, B는 트리아졸론, 퀴놀론 또는 이소퀴놀론 이외의 것이며, 여기서 트리아졸론, 퀴놀론 및 이소퀴놀론 기는 치환되거나 치환되지 않고;

<466> Q₁은 C=O 및 SO₂로부터 선택되고;

<467> 고리 Q는 나타낸 N-Q₁ 기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자로 이루어진 5 내지 7원 고리인데, 여기서

<468> 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고, 그 고리는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;

<469> 다르게, 고리 Q는 또다른 고리가 융합된 5 내지 7원 고리인데, 여기서

<470> 상기 5 내지 7원 고리는 나타낸 아미드기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어지고, 0 내지 1개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고;

<471> 융합 고리는 페닐이거나 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 헤테로방향족이고;

<472> 상기 5 내지 7원 고리 및 상기 융합 고리를 포함하는 고리 Q는 0 내지 3개의 R^{4a}로 치환되고;

<473> R^{1a}는 H, R^{1b}, CH(CH₃)_rR^{1b}, C(CH₃)₂R^{1b}, CH₂R^{1b} 및 CH₂CH₂R^{1b}로부터 선택되는데, 단, R^{1a}는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것이고;

<474> 다르게, 2개의 R^{1a} 기가 인접한 원자에 부착된 경우, 이들이 부착된 원자와 함께 상기 기들이 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 이루어진 5 내지 6원 고리를 형성하고, 이 고리는 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환되고, 0 내지 3개의 고리 이중 결합이 존재하고;

<475> R^{1b}는 H, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br, -CN, -CHO, CF₃, OR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, CO₂R^{2b}, OC(O)R², CO₂R^{2a}, S(O)_pR², NR²(CH₂)_rOR², NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R², 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되는데, 단, R^{1b}는 O-O, N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;

<476> R²는, 각 경우에, H, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 벤질, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;

<477> R^{2a}는, 각 경우에, H, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;

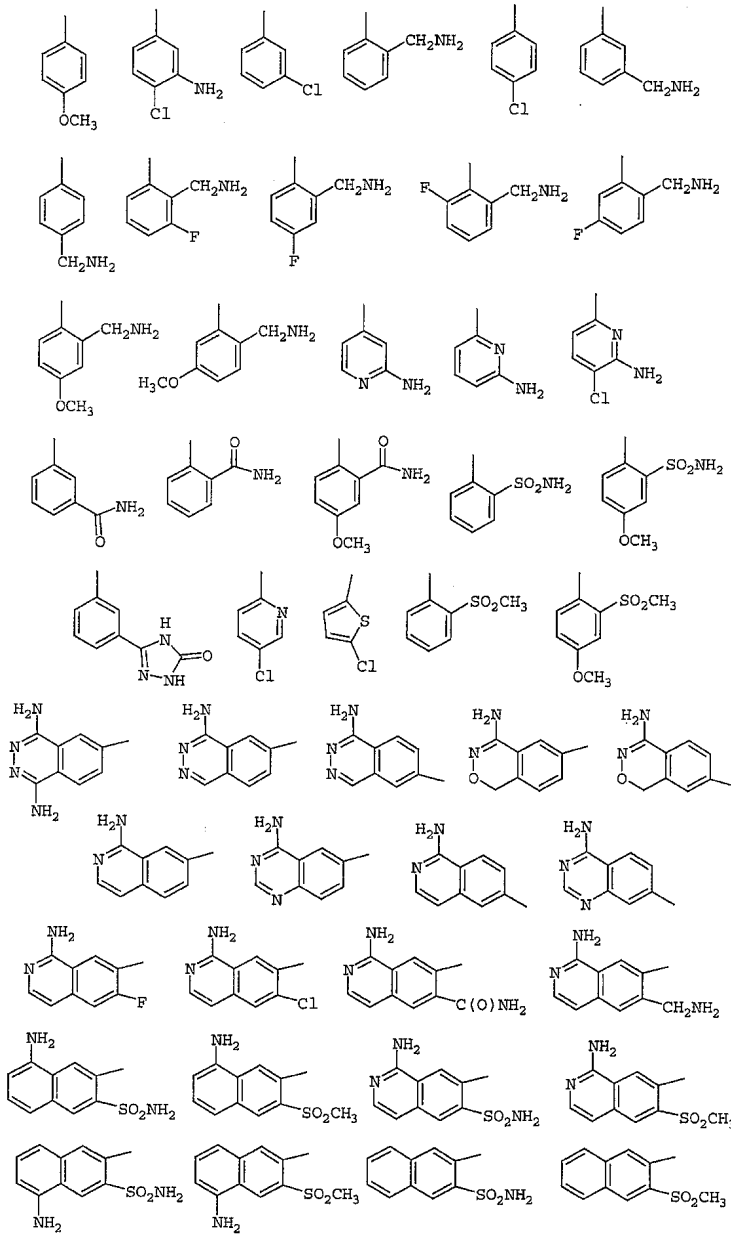
<478> 다르게, R² 및 R^{2a}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환되고 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리로

부터 선택되고;

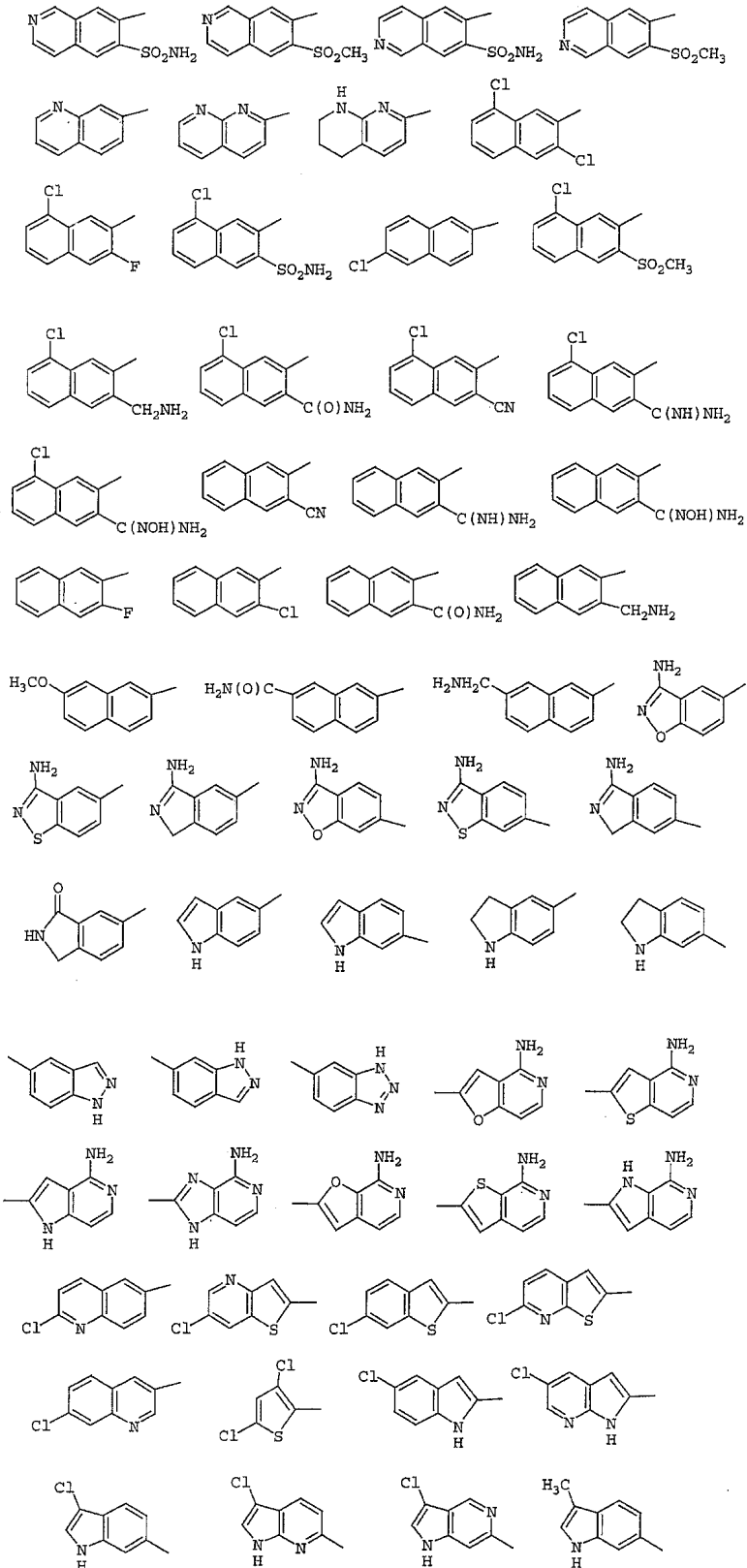
- <479> R^{2b} 는, 각 경우에, CF_3 , C_{1-4} 알콕시, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <480> R^{2c} 는, 각 경우에, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 벤질, 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 페닐, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 0 내지 2개의 R^{4b} 로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <481> R^4 는, 각 경우에, H, CH_2OR^2 , $(CH_2)_2OR^2$, OR^2 , F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2 , NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, CF_3 및 CF_2CF_3 으로부터 선택되고;
- <482> R^{4a} 는, 각 경우에, H, =O, CH_2OR^2 , OR^2 , F, Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2 , $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$ 및 $-CF_3$ 로부터 선택되고;
- <483> R^{4b} 는, 각 경우에, H, =O, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $CH_2NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, NR^3SO_2 -페닐, $CH_2NR^3SO_2$ -페닐, $S(O)_pCF_3$, $CH_2S(O)_pCF_3$, $S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $CH_2S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $S(O)_p$ -페닐, $CH_2S(O)_p$ -페닐 및 CF_3 으로부터 선택되고;
- <484> R^{4c} 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CH_2OR^2 , CH_2F , CH_2Br , CH_2Cl , CH_2CN , CH_2NO_2 , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $CH_2NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^{5a}$, $CH_2S(O)_pR^{5a}$, CF_3 , 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 페닐 및 0 내지 1개의 R^5 로 치환된 벤질로부터 선택되고;
- <485> R^5 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, -CN, NO_2 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2-C_{1-4}$ 알킬, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p-C_{1-4}$ 알킬, $S(O)_p$ -페닐, CF_3 , 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고;
- <486> R^6 은, 각 경우에, H, OH, OR^2 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2 , NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $SO_2NR^2R^{2a}$ 및 $NR^2SO_2C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.
- <487> [11] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- <488> J가 O, S, NH 및 NR^{1a} 로부터 선택되고;

<489>

G가 하기 군으로부터 선택되고;



<490>



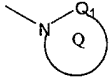
<491>

<492>

<493> G_1 은 존재하지 않거나 CH_2 , CH_2CH_2 , CH_2O , OCH_2 , NH , CH_2NH , NHCH_2 , $\text{CH}_2\text{C(O)}$, C(O)CH_2 , C(O)NH , NHC(O) , NHC(O)NH , C(O)NHS(O)_2 , $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$, $\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)$, SO_2NH 및 NHSO_2 로부터 선택되는데, 단, G_1 은 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH_2N , NCH_2O 또는 NCH_2S 결합을 형성하지 않고;

<494>

A는 인돌리닐, 페닐, 피리딜 및 피리미딜로부터 선택되고 0 내지 2개의 R⁴로 치환되고;



- <495> B는 이나; 단, Z 및 B는 A 상의 상이한 원자에 부착되는데;
- <496> 단, B는 트리아졸론, 퀴놀론 또는 이소퀴놀론 이외의 것이며, 여기서 트리아졸론, 퀴놀론 및 이소퀴놀론기는 치환되거나 치환되지 않고;
- <497> Q₁은 C=O 및 SO₂로부터 선택되고;
- <498> 고리 Q는 나타낸 N-Q₁ 기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로 원자로 이루어진 6 내지 7원 고리인데, 여기서,
- <499> 0 내지 2개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고, 그 고리는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;
- <500> 다르게, 고리 Q는 또다른 고리가 융합된 5 내지 7원 고리인데, 여기서
- <501> 상기 5 내지 7원 고리는 나타낸 아미드기 이외에, 탄소 원자, 및 NR^{4c}, O, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 0 내지 1개의 헤테로원자로 이루어지고, 0 내지 1개의 이중 결합이 고리 내에 존재하고;
- <502> 융합 고리는 페닐이고;
- <503> 상기 5 내지 7원 고리 및 상기 융합 고리를 포함하는 고리 Q는 0 내지 2개의 R^{4a}로 치환되고;
- <504> R^{1a}는 H, R^{1b}, C(CH₃)₂R^{1b} 및 CH₂R^{1b}로부터 선택되는데, 단, R^{1a}는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;
- <505> R^{1b}는 CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br, -CN, CF₃, OR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, CO₂R^{2b}, CO₂R^{2a}, S(O)_pR², C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R², 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 2개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되는데, 단, R^{1b}는 O-O, N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;
- <506> R²는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 벤질, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <507> R^{2a}는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <508> 다르게, R² 및 R^{2a}는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환되고 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- <509> R^{2b}는, 각 경우에, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <510> R^{2c}는, 각 경우에, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 벤질, 0 내지 1개

의 R^{4b}로 치환된 페닐, 및 N, O 및 S(O)_p로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 0 내지 1개의 R^{4b}로 치환된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;

<511> R⁴는, 각 경우에, OH, OR², CH₂OR², (CH₂)₂OR², F, Br, Cl, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, (CH₂)₂NR²R^{2a}, CF₃ 및 CF₂CF₃로부터 선택되고;

<512> R^{4a}는, 각 경우에, H, =O, CH₂OR², OR², F, Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CH₂NR²R^{2a}, NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a} 및 CF₃으로부터 선택되고;

<513> R^{4b}는, 각 경우에, H, =O, OR³, CH₂OR³, F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CN, NO₂, NR³R^{3a}, CH₂NR³R^{3a}, C(O)R³, C(O)OR^{3c}, NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-C₁₋₄ 알킬, NR³SO₂-페닐, S(O)_p-C₁₋₄ 알킬, S(O)_p-페닐 및 CF₃ 으로부터 선택되고;

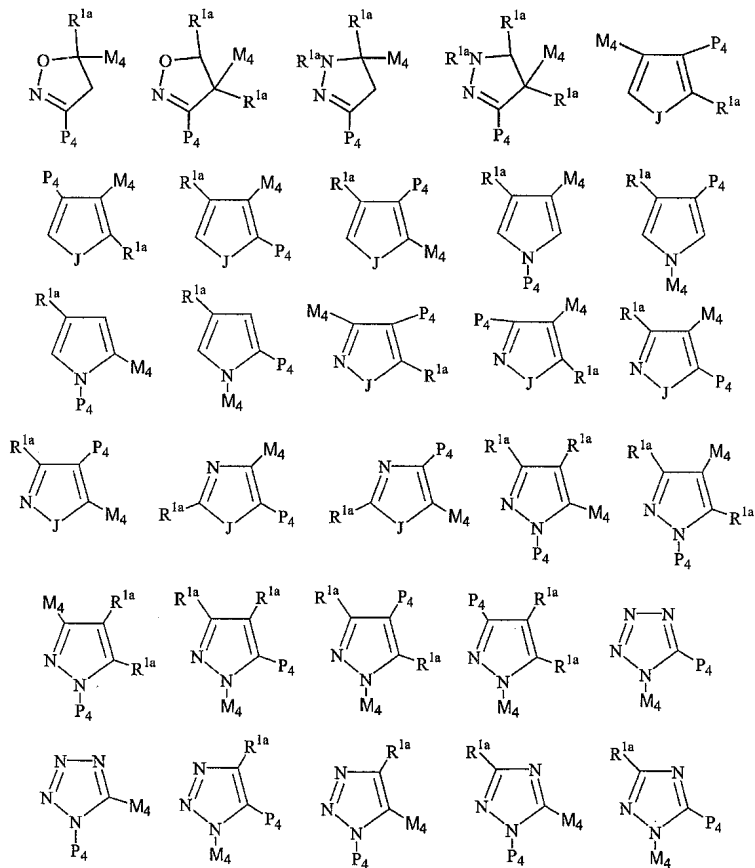
<514> R^{4c}는, 각 경우에, H, CH₃, CH₂CH₃, 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 페닐 및 0 내지 1개의 R⁵로 치환된 벤질로부터 선택되고;

<515> R⁵는, 각 경우에, H, =O, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OR³, CH₂OR³, F, Cl, -CN, NO₂, NR³R^{3a}, CH₂NR³R^{3a}, C(O)R³, C(O)OR^{3c}, NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-C₁₋₄ 알킬, NR³SO₂-페닐, S(O)_p-C₁₋₄ 알킬, S(O)_p-페닐, CF₃, 0 내지 2개의 R⁶으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R⁶으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R⁶으로 치환된 벤질로부터 선택되고;

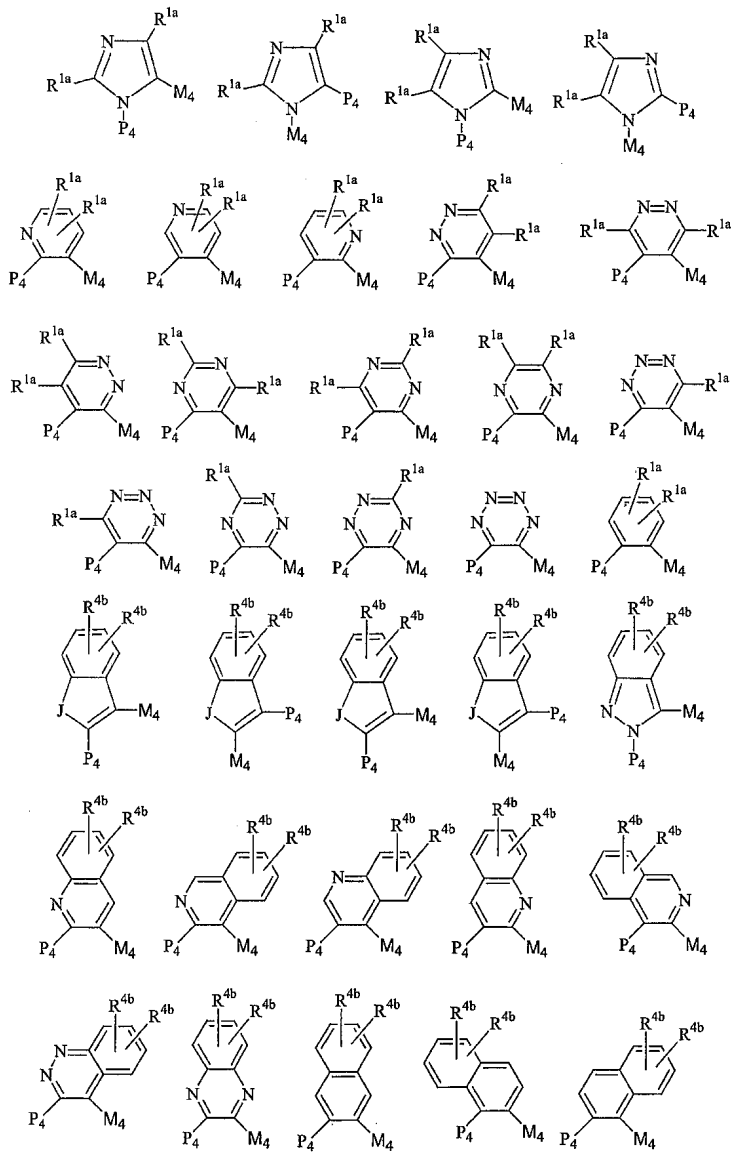
<516> R⁶은, 각 경우에, H, OH, OR², F, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, -CN, NO₂, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, CH₂C(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b} 및 SO₂NR²R^{2a}로부터 선택되는;

<517>

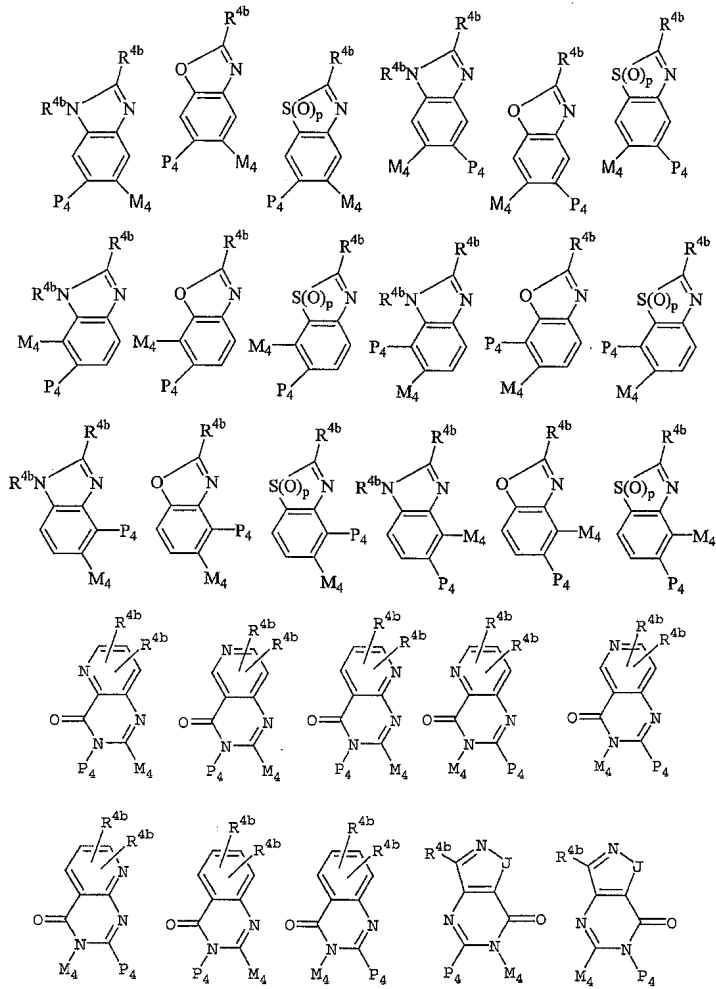
하기로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.



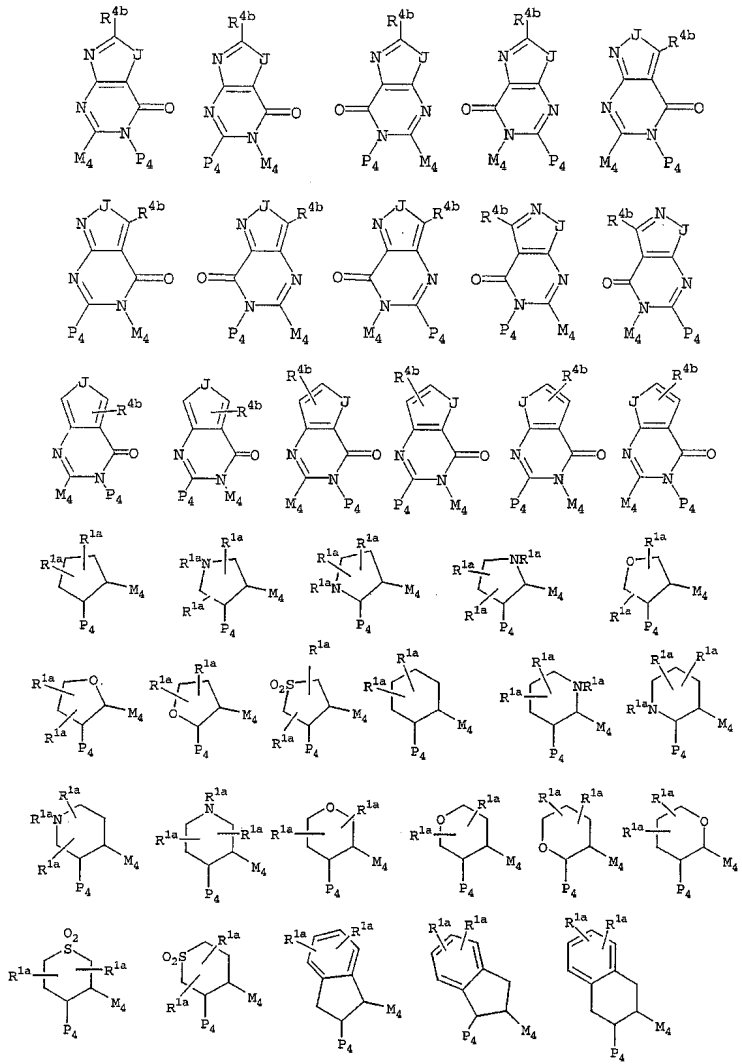
<518>



<519>



<520>



<521>

<522>

[12] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<523>

J가 O, S, NH 및 NR^{1a}로부터 선택되고;

<524>

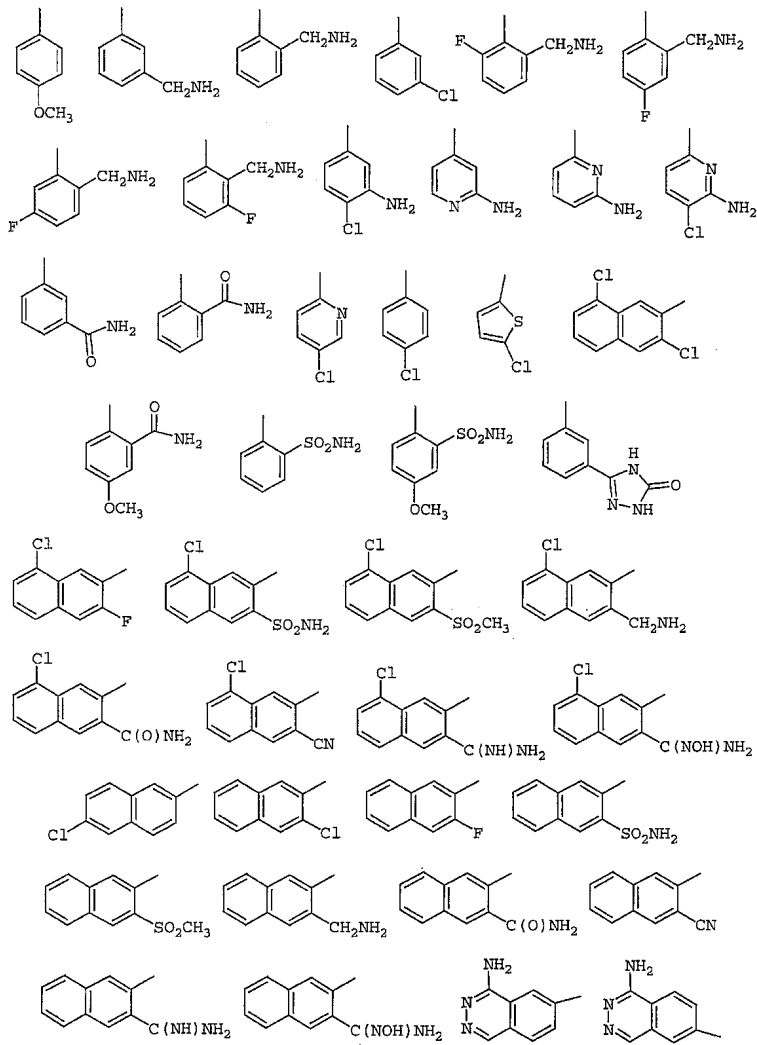
P₄가 G₁-G₂이고;

<525>

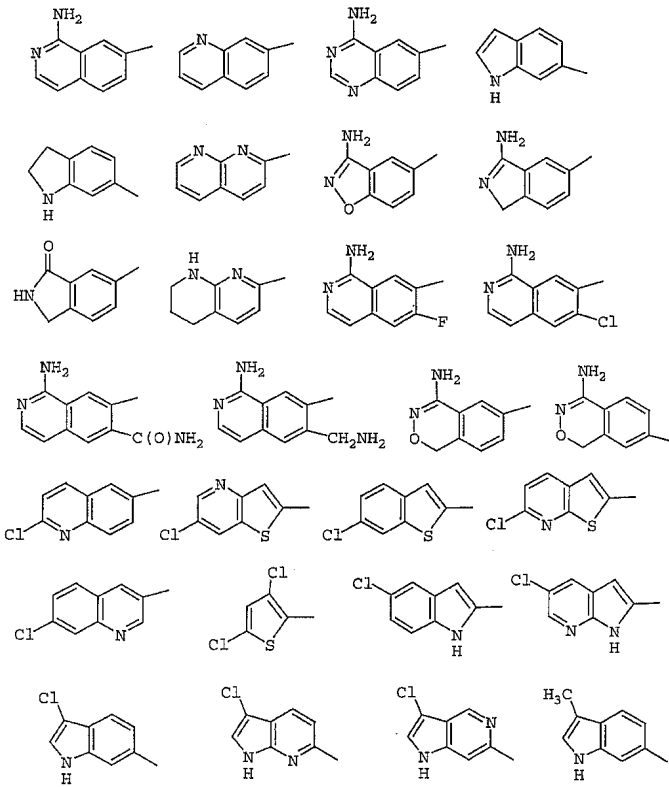
M₄가 -Z-A-B이고;

<526>

G가 하기로부터 선택되고;



<527>



<528>

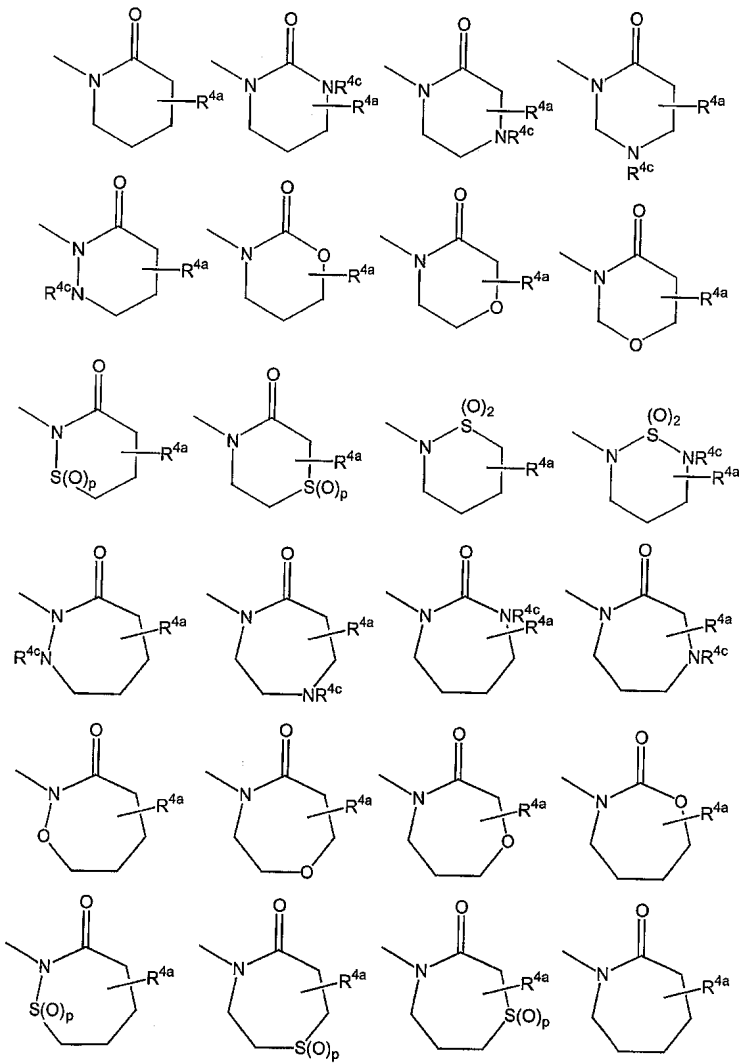
<529>

G₁은 존재하지 않거나 CH₂NH, NHCH₂, CH₂C(O), C(O)CH₂, C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, CH₂S(O)₂, S(O)₂(CH₂), SO₂NH 및 NHSO₂로부터 선택되는데, 단, G₁은 이것이 부착된 다른 기와 N-S, NCH₂N, NCH₂O 또는 NCH₂S 결합을 형성하지 않고;

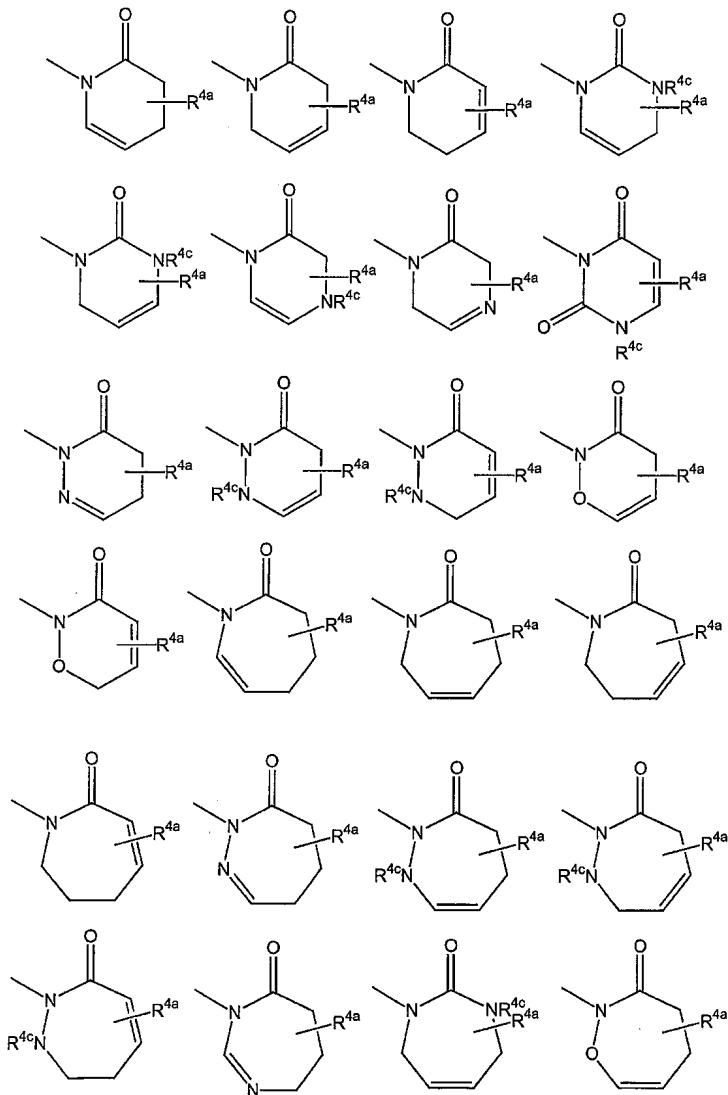
<530>

A는 인돌리닐, 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 2-피리미딜, 2-Cl-페닐, 3-Cl-페닐, 2-F-페닐, 3-F-페닐, 2-메틸페닐, 2-아미노페닐 및 2-메톡시페닐의 군으로부터 선택되고;

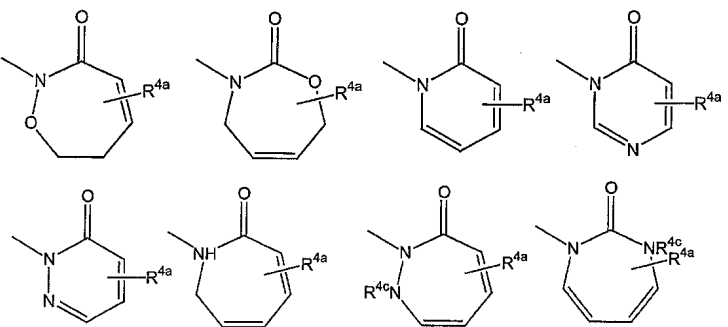
<531> B는 A 상에서 M과는 상이한 원자에 부착되고 하기 군으로부터 선택되고;



<532>



<533>



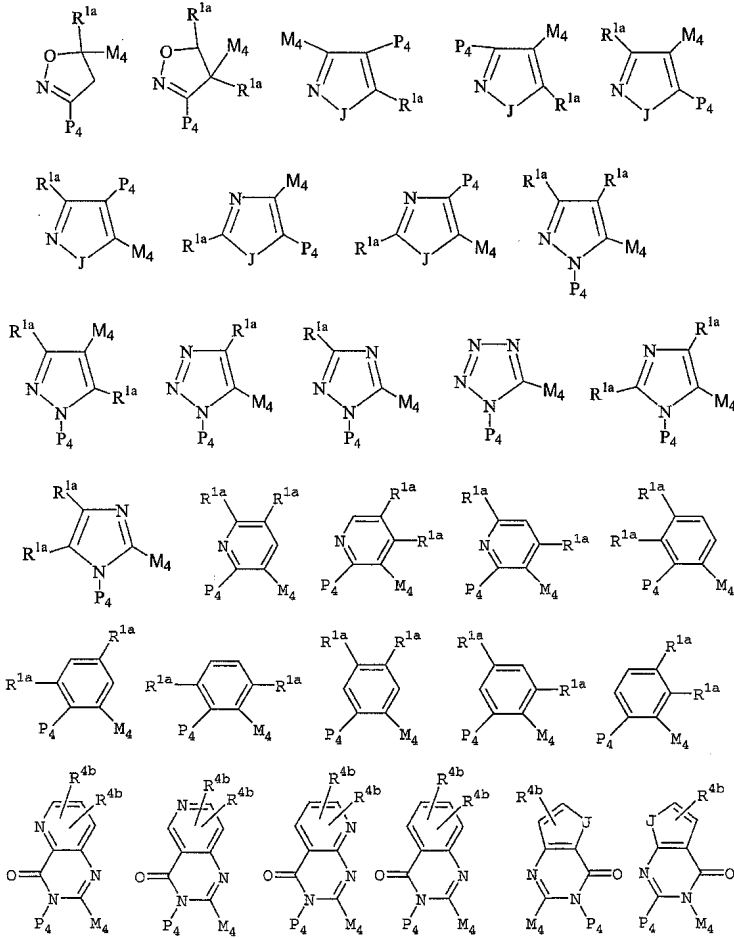
<534>

<535>

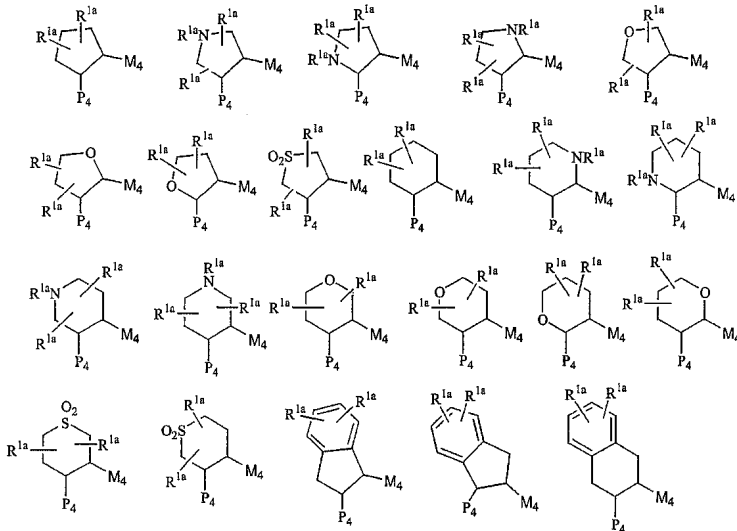
R^{1a}는 H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂F, CH₂Cl, Br, CH₂Br, -CN, CH₂CN, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, CH₂OH, C(CH₃)₂OH, CH₂OCH₃, NH₂, CH₂NH₂, NHCH₃, CH₂NHCH₃, N(CH₃)₂, CH₂N(CH₃)₂, CO₂H, COCH₃, CO₂CH₃, CH₂CO₂CH₃, SCH₃, CH₂SCH₃, S(O)CH₃, CH₂S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CH₂S(O)₂CH₃, C(O)NH₂, CH₂C(O)NH₂, SO₂NH₂, CH₂SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, CH₂NHSO₂CH₃, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리딘-2-일-N-옥시드, 피리딘-3-일-N-옥시드, 피리딘-4-일-N-옥시드, 이미다졸-1-일, CH₂-이미다졸-1-일, 4-메틸-옥사졸-2-일, 4-N,N-디메틸아미노메틸-옥사졸-2-일, 1,2,3,4-테트라졸-1-일, 1,2,3,4-테트라졸-5-일, CH₂-1,2,3,4-테트라졸-1-일 및 CH₂-1,2,3,4-테트라졸-5-일로부터 선택되는데, 단, R^{1a}는 N-할로, N-S 또는 N-CN 결합 이외의 것을 형성하고;

- <536> R^2 는, 각 경우에, H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, 0 내지 1개의 R^{4b} 로 치환된 페닐, 0 내지 1개의 R^{4b} 로 치환된 벤질, 및 탄소 원자, 및 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지고 0 내지 1개의 R로 치환된 5원 방향족 헤테로사이클로부터 선택되고;
- <537> R^{2a} 는, 각 경우에, H, CH_3 및 CH_2CH_3 으로부터 선택되고;
- <538> 다르게, R^2 및 R^{2a} 는 이들이 부착된 원자와 함께 합쳐져, 0 내지 1개의 R^{4b} 로 치환되고 N, O 및 $S(O)_p$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 1개의 추가 헤테로원자로 이루어진 5 또는 6원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- <539> R^{2b} 는, 각 경우에, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CH_3 및 CH_2CH_3 으로부터 선택되고;
- <540> R^{2c} 는, 각 경우에, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CH_3 및 CH_2CH_3 으로부터 선택되고;
- <541> R^{4a} 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고;
- <542> R^{4b} 는, 각 경우에, H, =O, OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2$ -페닐 및 CF_3 으로부터 선택되고;
- <543> R^5 는, 각 경우에, H, =O, CH_3 , CH_2CH_3 , OR^3 , CH_2OR^3 , F, Cl, NR^3R^{3a} , $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2 - C_{1-4} 알킬, NR^3SO_2 -페닐, $S(O)_2-CH_3$, $S(O)_2$ -페닐, CF_3 , 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 페닐, 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 나프틸 및 0 내지 2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고;
- <544> R^6 은, 각 경우에, H, OH, OR^2 , F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , NR^2R^{2a} , $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$ 및 $SO_2NR^2R^{2a}$ 으로부터 선택되는,

<545> 하기로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.



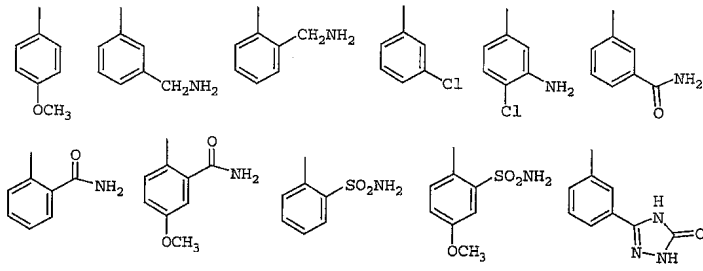
<546>



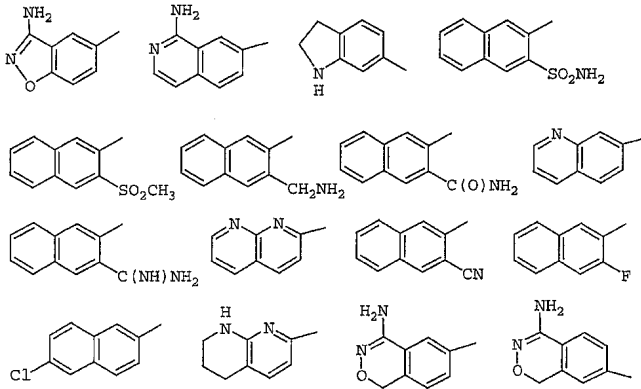
<547>

<548> [13] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<549> G가 하기로부터 선택되고;

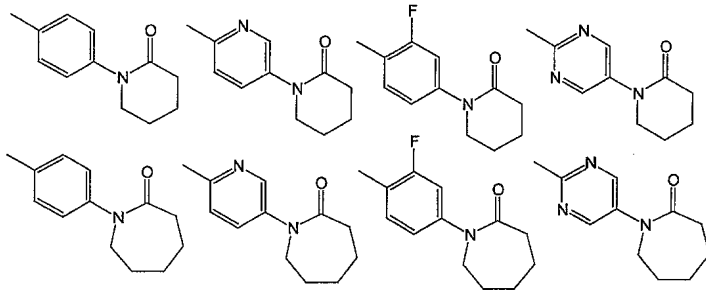


<550>

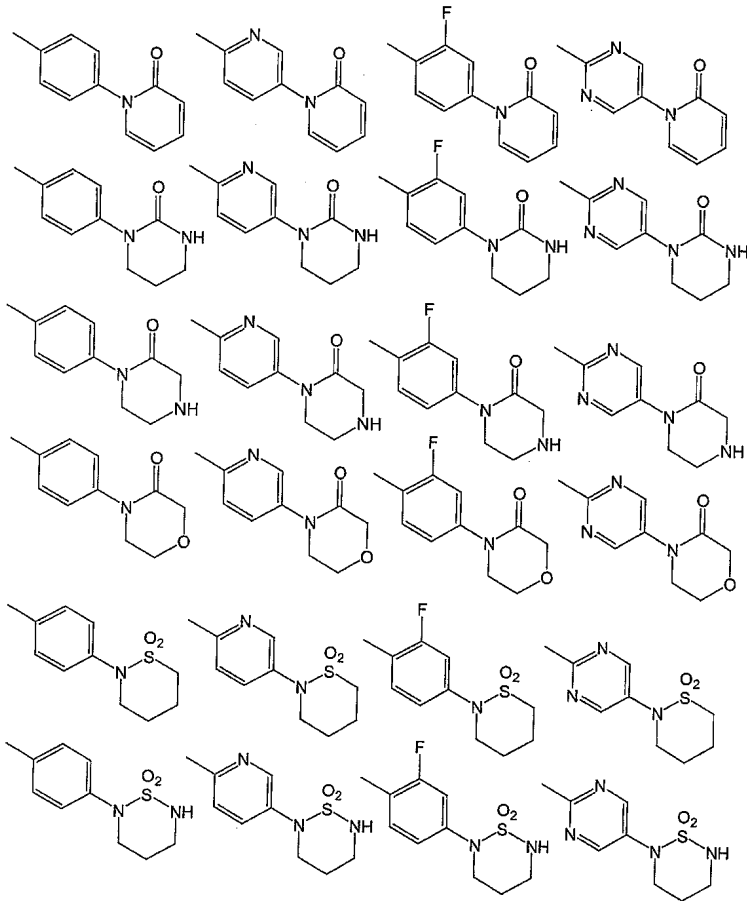


<551>

<552> A-B가 하기로부터 선택되는;



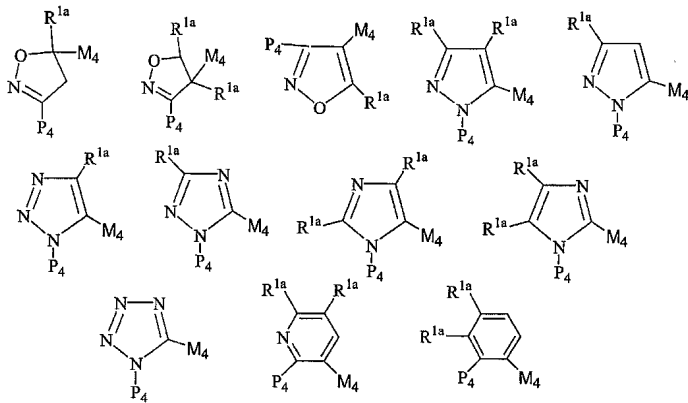
<553>



<554>

<555>

하기로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.



<556>

<557>

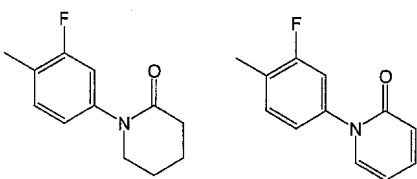
[14] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<558>

P₄가 -G이고;

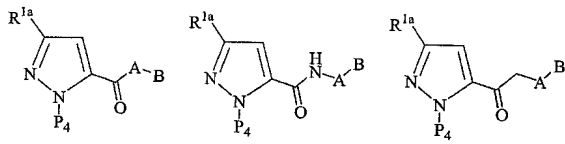
<559>

A-B가 하기로부터 선택되는;



<560>

<561> 하기로부터 선택되는 신규 화합물을 제공한다.



<562>

<563> [15] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<564> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-{{[5-(2-옥소-1-피페리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐}-1H-피라졸-3-카르복스아미드;

<565> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-{{[6-(2-옥소-1-피페리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐}-1H-피라졸-3-카르복스아미드;

<566> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-{{[5-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐}-1H-피라졸-3-카르복스아미드;

<567> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-{{[6-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐}-1H-피라졸-3-카르복스아미드;

<568> 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]벤즈아미드;

<569> 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]벤즈아미드;

<570> 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소테트라히드로-1(2H)-피리미디닐)페닐]벤즈아미드;

<571> 5-클로로-N-[2-({[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드;

<572> 5-클로로-N-[2-({[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드;

<573> 5-클로로-N-[2-({[4-(2-옥소테트라히드로-1(2H)-피리미디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드;

<574> 4-클로로-2-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]벤즈아미드;

<575> 4-클로로-2-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]벤즈아미드;

<576> 4-클로로-2-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소테트라히드로-1(2H)-피리미디닐)페닐]벤즈아미드;

<577> 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-4-[(메틸술포닐)아미노]-N-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]벤즈아미드;

<578> 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-4-[(메틸술포닐)아미노]-N-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]벤즈아미드;

<579> 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-4-[(메틸술포닐)아미노]-N-[4-(2-옥소테트라히드로-1(2H)-피리미디닐)페닐]벤즈아미드;

<580> 5-클로로-N-[5-[(메틸술포닐)아미노]-2-({[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드;

<581> 2-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]니코틴아미드;

<582> 3-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]이소니코틴아미드;

<583> 4-[(4-클로로벤조일)아미노]-N-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]니코틴아미드;

<584> 5-클로로-N-[3-({[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]아미노}카르보닐)-4-피리디닐]-2-피리딘카르복스아미드;

<585> 5-클로로-N-[3-({[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아미노}카르보닐)-4-피리디닐]-2-피리딘카르복스아미드;

<586> 5-클로로-N-[5-클로로-3-메톡시-2-({[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드;

<587> 5-클로로-N-[5-클로로-3-메톡시-2-({[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드;

미드;

- <588> 메틸 2-[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-옥소프로파노에이트;
- <589> 1-(3-플루오로-4-{2-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소에틸}페닐)-2(1H)-피리디논;
- <590> 1-(4-{2-[1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소에틸}-3-플루오로페닐)-2(1H)-피리디논;
- <591> 5-{{2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐}아세틸}-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드;
- <592> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-{{5-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일}카르보닐}-1H-피라졸-3-카르복사미드;
- <593> 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피페리딘)-1-일]벤조일}아미노)벤즈아미드;
- <594> 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)벤즈아미드;
- <595> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피페리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메톡시벤즈아미드;
- <596> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메톡시벤즈아미드;
- <597> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피페리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메틸벤즈아미드;
- <598> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메틸벤즈아미드;
- <599> 2-(5-클로로-피리딘-2-일)-7-메톡시-3-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-2H-이소퀴놀린-1-온;
- <600> 2-(5-클로로-피리딘-2-일)-7-메톡시-3-[4-(2-옥소-피리딘-1-일)-페닐]-2H-이소퀴놀린-1-온;
- <601> 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시-2-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)-벤조일아미노]벤즈아미드;
- <602> 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시-2-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-벤조일아미노]벤즈아미드;
- <603> 3-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <604> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복사미드;
- <605> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복사미드;
- <606> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복사미드;
- <607> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복사미드;
- <608> 3-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <609> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일}아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복사미드;
- <610> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복사미드;
- <611> 3-클로로-N-(1,2-시스-2-{{4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <612> 3-클로로-N-(2-{{4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <613> 3-클로로-N-(2-{{4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <614> 3-클로로-N-(2-{{4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <615> 3-클로로-N-(2-{{4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <616> 3-클로로-N-(2-{{4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <617> 3-클로로-N-(2-{{4-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)벤조일}아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복사미드;
- <618> 3-클로로-N-(3-{{4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일}아미노}테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-6-카르복사미드;

- <619> 3-클로로-N-(4-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <620> 3-클로로-N-(4-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}피페리딘-3-일)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <621> 3-클로로-N-(3-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}피페리딘-4-일)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <622> 3-클로로-N-(4-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}피롤리딘-3-일)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <623> 3-클로로-N-(4-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}테트라히드로푸란-3-일)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <624> 3-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <625> 3-클로로-N-(1,1-디옥시도-4-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}테트라히드로-3-티에닐)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <626> 3-클로로-N-(1,1-디옥시도-4-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}테트라히드로-2H-티오피란-3-일)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <627> 3-클로로-N-(1,1-디옥시도-3-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-1H-인돌-6-카르복스아미드;
- <628> N-(2-{[(3-클로로-1H-인돌-6-일)술포닐]메틸}시클로헥실)-4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤즈아미드;
- <629> N-(2-{[(6-클로로-2-나프틸)술포닐]메틸}시클로헥실)-4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤즈아미드;
- <630> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <631> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <632> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <633> 5-클로로-N-(2-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <634> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <635> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지안-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <636> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)티오펜-2-카르복스아미드;
- <637> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)티오펜-2-카르복스아미드;
- <638> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <639> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <640> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <641> 5-클로로-N-(2-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <642> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <643> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지안-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <644> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <645> 5-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)-1H-인돌-2-카르복스아미드;
- <646> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-2-나프타미드;
- <647> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-2-나프타미드;
- <648> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-2-나프타미드;
- <649> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지안-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-2-나프타미드;
- <650> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-2-나프타미드;
- <651> 6-클로로-N-(2-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-2-나프타미드;

- <652> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)-2-나프타미드;
- <653> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)-2-나프타미드;
- <654> 2-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)퀴놀린-6-카르복스아미드;
- <655> 2-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)퀴놀린-6-카르복스아미드;
- <656> 2-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)퀴놀린-6-카르복스아미드;
- <657> 2-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)퀴놀린-6-카르복스아미드;
- <658> 2-클로로-N-(2-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노}시클로헥실)퀴놀린-6-카르복스아미드;
- <659> 2-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}펜틸)퀴놀린-6-카르복스아미드;
- <660> 2-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)퀴놀린-6-카르복스아미드;
- <661> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드;
- <662> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드;
- <663> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드;
- <664> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드;
- <665> 6-클로로-N-(2-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드;
- <666> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드;
- <667> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드;
- <668> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- <669> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- <670> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- <671> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- <672> 6-클로로-N-(2-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- <673> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- <674> 6-클로로-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복스아미드;
- <675> 5-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <676> 5-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <677> 5-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <678> 5-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <679> 5-메톡시-N-(2-{[4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <680> 5-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로펜틸)티오펜-2-카르복스아미드;
- <681> 5-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드;
- <682> 4-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)벤즈아미드;
- <683> 4-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피페라진-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)벤즈아미드;
- <684> 4-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소-1,3-옥사지난-3-일)벤조일]아미노}시클로헥실)벤즈아미드;
- <685> 4-메톡시-N-(2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)벤즈아미드;

- <686> 4-메톡시-N-(2-([4-(3-옥소모르폴린-4-일)벤조일]아미노)시클로헥실)벤즈아미드;
- <687> 4-메톡시-N-(2-([4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노)시클로펜틸)벤즈아미드;
- <688> 4-메톡시-N-(2-([4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노)시클로펜틸)벤즈아미드의 군으로부터 선택되는 신규 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태인 화합물을 제공한다.
- <689> 바람직한 실시양태에서, 고리 M이 M₄ 및 P₄에 의해 1,2 치환된 경우, G₁ 또는 Z가 존재하지 않는다.
- <690> 다른 바람직한 실시양태에서, 고리 M이 M₄ 및 P₄에 의해 1,2 치환되고, G₁이 (CR³R^{3a})_uNR³(CR³R^{3a})_w (u + w가 1, 2, 3 또는 4임), (CR³R^{3a})_uC(O)NR³(CR³R^{3a})_w, (CR³R^{3a})_uNR³C(O)(CR³R^{3a})_w, (CR³R^{3a})_uS(O)NR³(CR³R^{3a})_w, (CR³R^{3a})_uS(O)₂NR³(CR³R^{3a})_w 또는 (CR³R^{3a})_uNR³S(O)₂(CR³R^{3a})_w인 경우;
- <691> Z는 (CH₂)NR³, NR³(CH₂), (CH₂)NR³(CH₂), (CH₂)(CH₂)NR³, NR³(CH₂)(CH₂), (CH₂)_qC(O)NR³(CH₂)_{q1}, (CH₂)_qNR³C(O)(CH₂)_{q1}, (CH₂)_qSO₂NR³(CH₂)_{q1} 또는 (CH₂)_qNR³SO₂(CH₂)_{q1} 이외의 것이다.
- <692> 다른 바람직한 실시양태에서, 고리 M이 M₄ 및 P₄에 의해 1,2 치환되고, Z가 (CH₂)NR³, NR³(CH₂), (CH₂)NR³(CH₂), (CH₂)(CH₂)NR³, NR³(CH₂)(CH₂), (CH₂)_qC(O)NR³(CH₂)_{q1}, (CH₂)_qNR³C(O)(CH₂)_{q1}, (CH₂)_qSO₂NR³(CH₂)_{q1} 또는 (CH₂)_qNR³SO₂(CH₂)_{q1}인 경우;
- <693> G₁은 (CR³R^{3a})_uNR³(CR³R^{3a})_w (u + w는 1, 2, 3 또는 4임), (CR³R^{3a})_uC(O)NR³(CR³R^{3a})_w, (CR³R^{3a})_uNR³C(O)(CR³R^{3a})_w, (CR³R^{3a})_uS(O)NR³(CR³R^{3a})_w, (CR³R^{3a})_uS(O)₂NR³(CR³R^{3a})_w 또는 (CR³R^{3a})_uNR³S(O)₂(CR³R^{3a})_w 이외의 것이다.
- <694> 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태의 치료상 유효량을 포함하는 신규 제약 조성물을 제공한다.
- <695> 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태의 치료상 유효량을 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애를 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다.
- <696> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애가 동맥 심장혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심장혈관 혈전색전성 장애 및 심장방실에서의 혈전색전성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 신규 방법을 제공한다.
- <697> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애가 불안정한 협심증, 급성 관상 증후군, 1차 심근 경색증, 재발성 심근 경색증, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 죽상경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부정맥 혈전증, 혈전정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 대뇌 동맥 혈전증, 대뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 (a) 인공 판막 또는 기타 이식물, (b) 유치 카테터, (c) 스텐트, (d) 심폐 바이패스, (e) 혈액투석 또는 (f) 혈액이 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 노출되는 다른 처치에서 발생하는 혈전증으로부터 선택되는 신규 방법을 제공한다.
- <698> 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태를 혈전색전성 장애의 치료를 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 신규 방법을 제공한다.
- <699> 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태를 혈전색전성 장애의 치료를 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 신규 방법을 제공한다.
- <700> 다른 실시양태에서, 본 발명은 제1 및 제2 치료제의 치료상 유효량을 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 장애의 신규 치료 방법을 제공하는데, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염이고, 제2 치료제는 제2 인자 Xa 억제제, 항응고제, 항혈소판제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제 및 섬유소용해제로부터 선택되는 하나 이상의 작용제이다.
- <701> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 상기 제2 치료제가 와파린, 미분획 헤파린, 저분자량 헤파린, 합성 오당류, 히루딘, 아르가트로바나스, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숄린달, 인도메타신, 메페나메이트, 드록시

캄, 디클로페낙, 스펜피라존, 피록시캄, 티클로피딘, 클로피도그렐, 티로피반, 엡티피바티드, 압식시맙 (abciximab), 멜라가트란, 디술페이토허루딘, 조직 플라스미노겐 활성화제, 개질된 조직 플라스미노겐 활성화제, 아니스트레플레이스, 우로키나제 및 스트렙토키나제로부터 선택되는 하나 이상의 작용제인 신규 방법을 제공한다.

<702> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 제2 치료제가 하나 이상의 항혈소판제인 신규 방법을 제공한다.

<703> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 항혈소판제가 아스피린 및 클로피도그렐인 신규 방법을 제공한다.

<704> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 항혈소판제가 클로피도그렐인 신규 방법을 제공한다.

<705> 다른 실시양태에서, 본 발명은

<706> (a) 제1 컨테이너;

<707> (b) 제1 컨테이너 내에 위치하는 제약 조성물 (여기서, 이 조성물은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함); 및

<708> (c) 제약 조성물이 혈전색전성 장애의 치료를 위해 사용될 수 있도록 지정하는 패키지 부착물

<709> 을 포함하는 신규 제품을 제공한다.

<710> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<711> (d) 제2 컨테이너를 추가로 포함하는 신규 제품을 제공하는데,

<712> 여기서 요소 (a) 및 (b)는 제2 컨테이너 내에 위치하고, 요소 (c)는 제2 컨테이너 내부에 또는 외부에 위치한다.

<713> 다른 실시양태에서, 본 발명은

<714> (a) 제1 컨테이너;

<715> (b) 제1 컨테이너 내에 위치하는 제약 조성물 (여기서, 이 조성물은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함); 및

<716> (c) 제약 조성물이 혈전색전성 장애의 치료를 위해 제2 치료제와 함께 사용될 수 있도록 지정하는 패키지 부착물

<717> 을 포함하는 신규 제품을 제공한다.

<718> 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

<719> (d) 제2 컨테이너를 추가로 포함하는 신규 제품을 제공하는데,

<720> 여기서 요소 (a) 및 (b)는 제2 컨테이너 내에 위치하고, 요소 (c)는 제2 컨테이너 내부에 또는 외부에 위치한다.

<721> 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위해 상기 기재된 바와 같은 신규 화합물을 제공한다.

<722> 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 치료를 위한 의약 제조를 위해 상기 기재된 바와 같은 신규 화합물의 용도를 제공한다.

<723> 본 발명은 그의 정신 또는 본질적인 속성을 벗어나지 않는 한 기타 특이적 형태로 구체화될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포함한다. 임의의 및 모든 본 발명의 실시양태가 추가의 보다 바람직한 실시양태를 기재하기 위한 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 수용될 수 있음을 이해한다. 또한, 바람직한 실시양태의 각 개개의 요소가 그 자체의 독립적인 바람직한 실시양태로서 개별적으로 수용됨을 의미하는 것을 이해한다. 추가로, 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로 부터 임의의 및 모든 다른 요소와 함께 합쳐져 추가 실시양태를 기재하는 것을 의미한다.

<724> <정의>

<725> 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성형 또는 라세미형으로 분리될 수 있다. 예를 들어 라세미형의 분할 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 광학 활성형을 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 수많

은 기하 이성질체가 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있으며 이성질체의 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로 단리될 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 언급되지 않는 한 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태 및 모든 기하 이성질체 형태가 의도된다. 본 발명의 화합물 및 그 중에 생성되는 중간체를 제조하는데 사용되는 모든 방법들이 본 발명의 일부로 고려된다. 나타내거나 기재한 화합물의 모든 호변이성질체가 또한 본 발명의 일부로 고려된다.

<726> 본 발명의 화합물의 분자량은 1몰 당 약 500, 550, 600, 650, 700, 750 또는 800 그램 미만이 바람직하다. 분자량은 1몰 당 약 800 그램 미만이 바람직하다. 분자량은 1몰 당 약 750 그램 미만이 더욱 바람직하다. 분자량은 1몰 당 약 700 그램 미만이 더욱 더 바람직하다.

<727> 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 명시된 원자상의 임의의 1개 이상의 수소가 언급된 기에서 선택된 기로 치환된 것을 의미하나, 단 명시된 원자의 일반 원자가를 초과하지 않으며, 치환으로 안정한 화합물이 얻어진다. 치환기가 케토 (즉, =O)인 경우, 원자상의 2개의 수소가 치환된다. 케토 치환기는 방향족 부분상에 존재하지 않는다. 본원에서 사용되는 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자들 사이에 형성된 이중 결합이다 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N). 일반적으로 본 발명은 N-할로, S(O)H 및 SO₂H와 같은 기를 포함하지 않는다.

<728> 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발견되는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 가지나 질량 수가 상이한 원자들을 포함한다. 비제한적인 일반적인 실시예에 의해서 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 C-13 및 C-14를 포함한다.

<729> 임의의 변수(예를 들어, R⁶)가 화합물의 임의의 구성물 또는 화학식에서 1회 이상 나타나는 경우, 각 경우에서의 정의는 각 다른 경우에서의 정의와 무관하다. 따라서, 예를 들어 기가 0 내지 2개의 R⁶로 치환되는 것으로 나타난 경우, 상기 기는 2개 이하의 R⁶로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에서 R⁶는 R⁶의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및(또는) 변수의 조합은 이러한 조합에 의해 안정한 화합물이 얻어지는 경우에만 허용될 수 있다.

<730> 치환기로의 결합이 고리에서 2개의 원자를 연결시키는 결합을 교차하는 것으로 나타난 경우, 이러한 치환기는 고리상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 원자를 나타내지 않고 이러한 치환기가 나열된 경우, 이러한 치환기는 치환기에서 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및(또는) 변수의 조합은 이러한 조합에 의해 안정한 화합물이 얻어지는 경우에만 허용될 수 있다.

<731> 본 발명의 화합물상에 아민이 존재하는 경우, 아민은 산화제 (예를 들어, MCPBA 및(또는) 과산화수소)에 의한 처리에 의해 아민 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 생성할 수 있다. 따라서, 나타나고 청구된 모든 아민은 나타난 아민과 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 모두를 포함하는 것으로 고려된다.

<732> 본원에서 사용되는 "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄와 직쇄 포화 지방족 탄화수소기 모두를 포함한다. C₁₋₆ 알킬은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알킬기를 포함한다. 알킬의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸 및 s-펜틸을 포함한다. "할로알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 갖는, 1개 이상의 할로겐으로 치환된 (예를 들어 -C_vF_w, 여기서 v는 1 내지 3이고, w는 1 내지 (2v+1)임) 분지쇄와 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 모두를 포함한다. 할로알킬의 비제한적인 예는 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸 및 펜타클로로에틸을 포함한다. "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된 언급한 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 나타낸다. C₁₋₆ 알콕시는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알콕시기를 포함한다. 알콕시의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시 및 s-펜톡시를 포함한다. "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸과 같은 포화 고리기를 포함한다. C₃₋₇ 시클로알킬은 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇ 시클로알킬기를 포함한다. "알케닐"은 직쇄 또는 분지쇄 배열의 탄화수소 쇠 및 쇠를 따라 임의의 안정한 점에서 발견될 수 있는 및 1개 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 포함하며, 예로써 에테닐 및 프로페닐이 있다. C₂₋₆ 알케닐은 C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알케닐기를 포함한다. "알키닐"은 직쇄 또는 분지쇄 배열의 탄화수소 쇠 및 쇠를 따라 임의의 안정한 점에서 발견될 수 있는 1개 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 포함하며, 예로써 에티닐 및 프로피닐이 있다. C₂₋₆ 알키닐은 C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알키닐기를 포함한다.

- <733> 본원에서 사용되는 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함하며; "카운터이온"은 음으로 하전된 작은 중, 예컨대 염화물, 브롬화물, 수산화물, 아세테이트 및 술페이트를 나타내는데 사용된다.
- <734> 본원에서 사용되는 "카르보사이클" 또는 "카르보사이클릭 잔기"는 임의의 안정한 3, 4, 5, 6 또는 7원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 또는 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13원 비사이클릭 또는 트리사이클릭 고리를 의미하며, 이들 중 어느 것도 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 또는 불포화된 (방향족)일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 비제한적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비사이클로옥탄, [4.3.0]비사이클로노난, [4.4.0]비사이클로데칸, [2.2.2]비사이클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸 및 테트라히드로나프틸이 포함된다. 상기 나타낸 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비사이클로옥탄). 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 2개의 인접되지 않은 탄소 원자에 연결될 때 관찰된다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교가 항상 모노사이클릭 고리를 트리사이클릭 고리로 전환시킨다는 것을 주목한다. 고리가 가교된 경우, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교상에 존재할 수 있다.
- <735> 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭 기"는 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 불포화된 (방향족)이고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자로 이루어지고, 상기 정의된 임의의 헤테로사이클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 비사이클릭 기를 포함하는, 안정한 5, 6 또는 7원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 또는 7, 8, 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 의미한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p). 질소 원자는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 경우 다른 치환기임). 헤테로사이클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 매달린 기에 부착되어 안정한 구조를 얻을 수 있다. 본원에서 정의된 헤테로사이클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우 탄소 또는 질소 원자상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클에서 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과하면 이들 헤테로원자가 서로 인접하지 않기 때문에 바람직하다. 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총수가 1 이하인 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 용어 "방향족 헤테로사이클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진, 안정한 5, 6 또는 7원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 또는 7, 8, 9 또는 10원 비사이클릭 헤테로사이클릭 방향족 고리를 의미한다. 질소 원자는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 경우 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p). 방향족 헤테로사이클에서 S 및 O의 총수가 1 이하인 것을 주목해야 한다. 가교된 고리가 또한 헤테로사이클의 정의에 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상의 원자 (즉, C, O, N 또는 S)가 2개의 인접하지 않은 탄소 또는 질소 원자를 연결시키는 경우에 관찰된다. 바람직한 가교의 비제한적인 예에는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 및 탄소-질소 기가 포함된다. 가교가 항상 모노사이클릭 고리를 트리사이클릭 고리로 전환시킨다는 것을 주목한다. 고리가 가교된 경우, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교상에 존재할 수도 있다.
- <736> 헤테로사이클의 비제한적인 예에는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈아미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥신돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐이 포함된다. 예를 들어, 상기 헤테로사이

클을 함유하는 용합 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.

- <737> 본원에서 사용되는 어구 "제약상 허용되는"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증없이 이득/위험 비가 적절한, 인간 및 동물의 조직과 접촉시키는데 사용하기 적합한 화합물, 물질, 조성물 및(또는) 투여형을 의미한다.
- <738> 본원에서 사용되는 "제약상 허용되는 염"은 기재된 화합물의 유도체를 의미하며, 여기서 모화합물은 그의 산 또는 염기 염을 형성함으로써 변형된다. 제약상 허용되는 염의 비제한적인 예에는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함된다. 제약상 허용되는 염에는 예를 들어, 무독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들어, 이러한 통상의 무독성 염에는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 염; 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 슬과닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 제조된 염이 포함된다.
- <739> 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해서 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 (일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직함) 중에서 화학량론의 적합한 염기 또는 산으로 반응시켜서 제조할 수 있다. 적합한 염의 리스트는 본원에서 참고로 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418]에서 찾을 수 있다.
- <740> 프로드럭이 제약의 다양한 바람직한 특성 (예를 들어, 용해도, 생체이용률, 제조 등)을 향상시키는 것으로 공지되어 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 프로드럭 형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 현재 청구된 화합물의 프로드럭, 이를 전달하는 방법 및 이를 함유하는 조성물을 포함한다. "프로드럭"은 프로드럭이 포유동물 대상체에 투여된 경우 본 발명의 활성 모약물을 생체내에서 방출시키는 임의의 공유적으로 결합된 담체를 포함한다. 본 발명의 프로드럭은 변형물이 보편적인 수기(manipulation)에 의해 또는 생체내에서 모화합물로 절단되도록 화합물에 존재하는 관능기를 변형시킴으로써 제조된다. 프로드럭은 본 발명의 화합물을 포함하며, 여기서 히드록시, 아미노 또는 술프히드릴 기는, 본 발명의 프로드럭이 포유동물 대상체에 투여되는 경우 프로드럭이 절단되어 유리 히드록실, 유리 아미노 또는 유리 술프히드릴 기 각각을 형성하도록 임의의 기에 결합된다. 프로드럭의 비제한적인 예로 본 발명의 화합물에서 알코올 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체가 포함된다.
- <741> "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리하고 효능있는 치료제로 제제화하는데 견딜수 있을 정도로 충분히 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 현재 언급된 화합물이 N-할로, S(O)_nH 또는 S(O)_nH 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.
- <742> "치환된"은 "치환된"을 사용한 표현에서 지적된 원자 상에서 1개 이상의 수소가 상기 기(들)로부터 선택된 기로 대체되는 것을 나타내나, 단 지적된 원자의 일반 원자가를 초과하지 않고, 치환에 의해 안정한 화합물이 얻어진다. 치환기가 케토 (즉, =O) 기인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 치환된다.
- <743> 본원에서 사용되는 "치료하다" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간의 질환 상태의 치료를 포함하며, (a) 포유동물, 특히 질환 상태를 앓기 쉬운 상태이나 아직 그 질환으로 진단되지는 않은 경우의 포유동물에서 질환 상태가 발생하는 것을 예방하고(하거나); (b) 질환 상태를 억제하고, 즉 질환의 발병을 정지시키고(시키거나); (c) 질환 상태를 경감시키고, 즉, 질환 상태를 퇴행시키는 것을 포함한다.
- <744> "치료상 유효량"은 단독으로 투여하거나 억제 인자 Xa와 함께 투여한 경우 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함한다. "치료상 유효량"은 또한 인자 Xa를 억제하는데 효과적인 청구된 화합물 조합의 양을 포함한다. 화합물의 조합은 상승적 조합이 바람직하다. 예를 들어, 문헌[Chou and Talalay, Adv. Enzyme. Regul. 1984, 22:27-55]에 기재된 바와 같은 상승 효과는, 화합물이 조합으로 투여되는 경우의 효과 (이 경우에는 인자 Xa의 억제)가 단일 제제로서 단독으로 투여되는 경우의 화합물의 부가 효과보다 더 큰 경우에 나타난다. 일반적으로, 상승 효과는 화합물의 최적 농도 이하에서 가장 명확하게 설명된다. 상승 효과는 세포 독성이 낮다는 측면에서, 항혈전 효과, 또는 개별 성분과 비교한 조합의 유익한 일부 다른 효과를 증가시킬 수 있다.

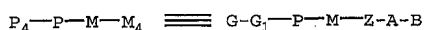
<745> <합성>

<746> 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 다수의 방법으로 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 분야에 공지된 합성법과 함께 이하에서 기재하는 방법을 사용하거나, 또는 당업자에게 인식될 수 있는 이들의 변형법에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법의 비제한적인 예로는 다음의 방법들이 포함된다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 효과적인 변형에 적합한 용매 중에서 수행된다. 유기 합성 분야의 당업자에 의해서 분자상에 존재하는 관능기가 제안된 변형과 부합되어야 한다는 것으로 이해될 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적하는 화합물을 수득하기 위해서 합성 단계의 순서를 변형시키거나 다른 반응식에 대해 하나의 특정 반응식을 선택하는 판단을 요구한다.

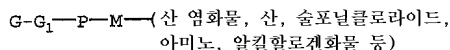
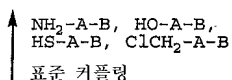
<747> 이 분야에서 임의의 합성 경로를 계획하는데 있어서 또다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 현명한 선택으로 또한 인식될 것이다. 숙련된 전문가에게 많은 별법을 설명하는 권위있는 기술은 문헌[Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991)]이다. 본원에서 인용된 모든 참고문헌은 전문이 본원에서 참고로 포함된다.

<748> 중간체 A-B의 사용을 포함하는 본 발명의 화합물의 합성은 당업계에 공지된 표준 방법을 통해 달성된다. 이러한 유형의 방법을 포함하는 일반적인 경로를 하기 반응식 1에 약술하였다.

반응식 1



화학식 I

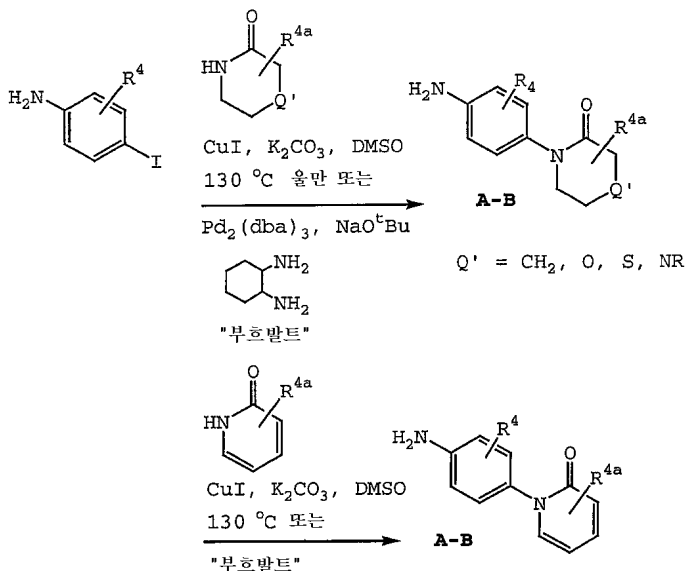


화학식 II

<749>

<750> A-B 중간체는 하기 반응식에 약술된 울만(Ullman) 또는 부흐발트(Buchwald) 방법을 통해 수득될 수 있다.

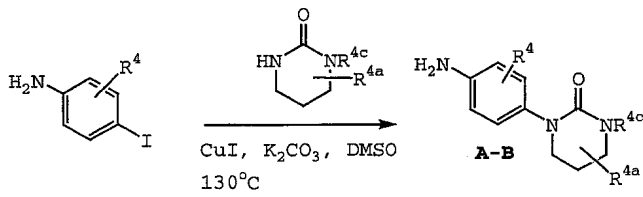
반응식 2



<751>

<752> B 기가 산화가능한 기를 함유하는 중간체 A-B는 산화, 예를 들어 S를 S 및 SO₂로 산화시켜서 수득할 수 있다. 피리돈 유사체는 울만 방법을 통해 제조할 수도 있다. 울만 커플링을 적용하여 하기 반응식 3에 나타낸 우레아 유사체를 또한 제조할 수도 있다.

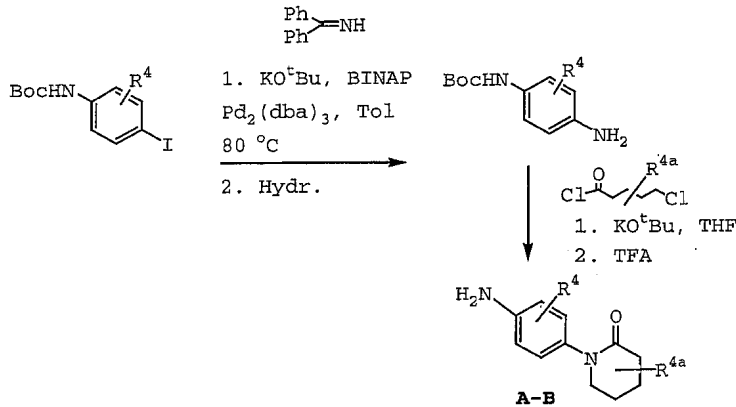
반응식 3



<753>

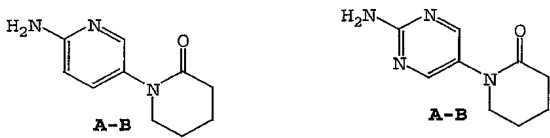
<754> 피페리돈 A-B 유사체는 하기 반응식 4에 약술된 방법을 통해 제조할 수 있다.

반응식 4



<755>

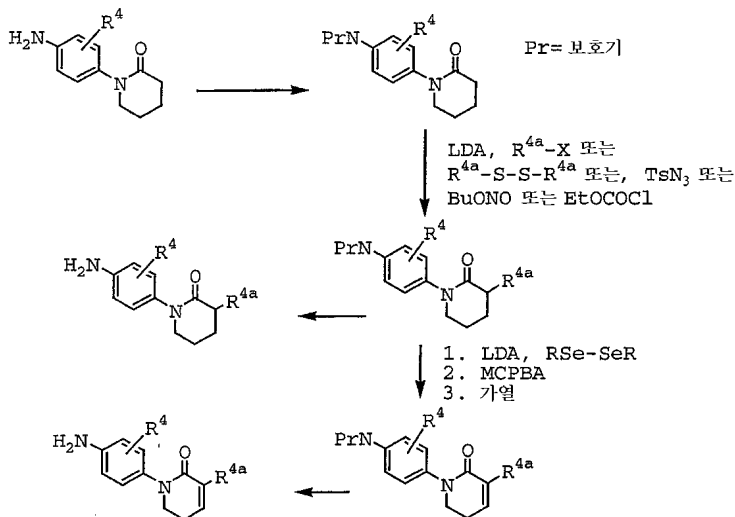
<756> 아미노피리딜 및 아미노피리미딜 A-B 유사체 (하기 구조식 참조)는 반응식 2 내지 4와 유사한 경로를 이용하여 제조할 수도 있다.



<757>

<758> 상기 나타난 피페리돈 A-B 중간체는 당업자에게 공지된 수많은 방법 (예를 들어, 반응식 5 참조)에 의해 더 처리하여 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다.

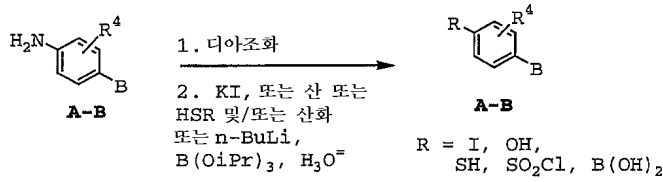
반응식 5



<759>

<760> 또다른 A-B 중간체는 상기한 화합물의 아미노 관능기의 화학적 수기에 의해 합성할 수 있다 (반응식 6 참조).

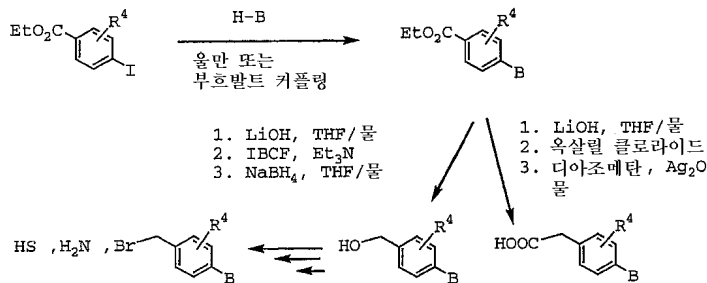
반응식 6



<761>

<762> 다른 가능한 A-B 중간체는 반응식 7에 나타난 방법으로 합성할 수 있다. 요오도-에스테르 중간체를 올만 및(또는) 부흐발트 커플링 방법으로 처리하여 A-B 중간체를 제조할 수 있다. 상기 중간체는 다시 아른트 아이스테르 트(Arndt Eistert) 방법을 통해 확인되어 다른 A-B 중간체를 제공할 수 있다. 다르게, 에스테르 관능기는 알코올로 환원되어 다시 당업자에게 공지된 방법에 의해 다양한 A-B 중간체로 전환될 수 있다.

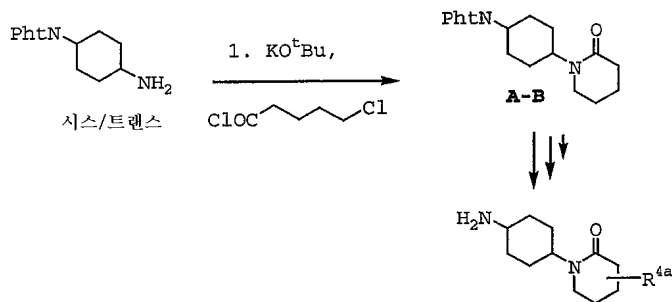
반응식 7



<763>

<764> 반응식 8에 나타난 비-방향족 중간체는 당업자에게 공지된 방법을 통해 합성할 수 있다. 앞에서 기재한 방법을 통해 이들 중간체를 더 처리하여 R^{4a}를 혼입시킬 수도 있다.

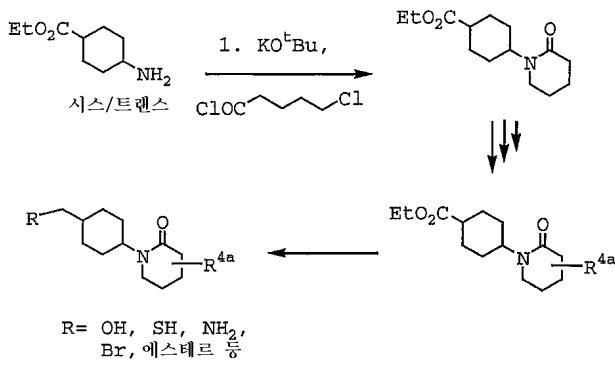
반응식 8



<765>

<766> 또다른 비-방향족 중간체는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, 반응식 9 참조)을 통해 합성할 수 있다. 앞에서 기재된 방법을 통해 이들 중간체를 더 처리하여 R^{4a}를 혼입시킬 수도 있다.

반응식 9



<767>

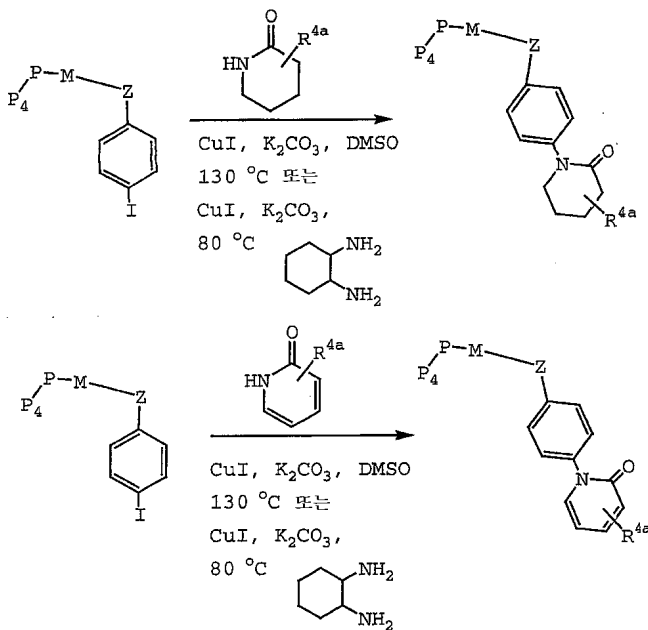
<768>

반응식 2 내지 9는 A-B 중간체를 제조한 다음 다른 적합한 중간체와 커플링시켜 본 발명의 화합물을 형성할 수 있는 방법을 기재한다. 상기 나타낸 반응식에 도시된 할로젠화 중간체를 올만 또는 부흐발트-골드만 커플링 방법으로 처리한 경우 본 발명의 화합물이 제공된다.

<769>

본 발명의 중간체가 반응성 기를 갖는 경우, 올만 또는 부흐발트-골드만 커플링은 일반적으로 합성의 초기 단계에서 수행된다. 상기 중간체는 당업자에 의해 이후에 변형되어 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다 (반응식 10 참조).

반응식 10

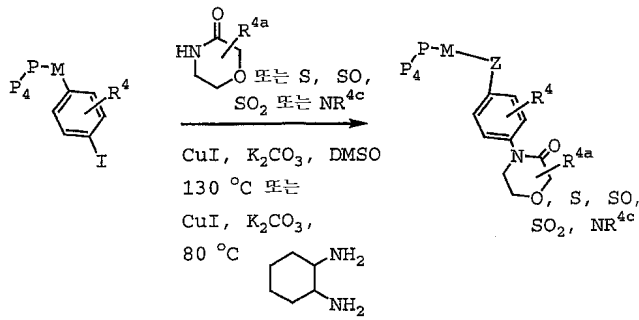


<770>

<771>

A-B 치환기의 B 서브유닛이 서브유닛에서 치환된 시클릭 아미드인 본 발명의 화합물을 올만 또는 부흐발트 커플링시켜 본 발명의 화합물을 또한 제조할 수 있다.

반응식 11

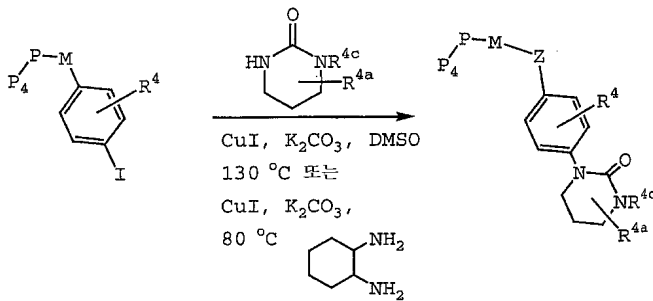


<772>

<773>

마찬가지로, B가 시클릭 우레아인 본 발명의 화합물을 반응식 12에 기재된 올만 또는 부흐발트 방법을 통해 제조할 수도 있다. 당업자에 의해 더 처리되어 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 12

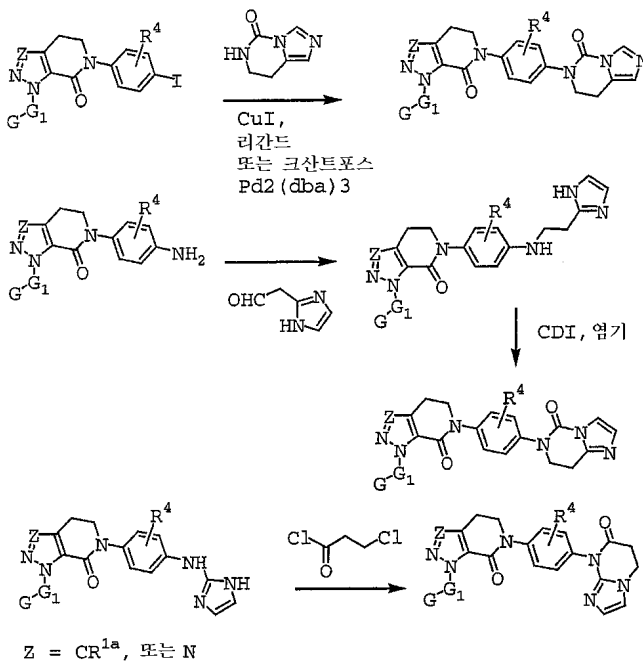


<774>

<775>

화학식 I의 A-B 기의 B 서브유닛이 비사이클인 본 발명의 화합물의 또다른 접근법이 반응식 13에 나타내었다. 당업자에 의해 더 처리되어 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 13



<776>

<777>

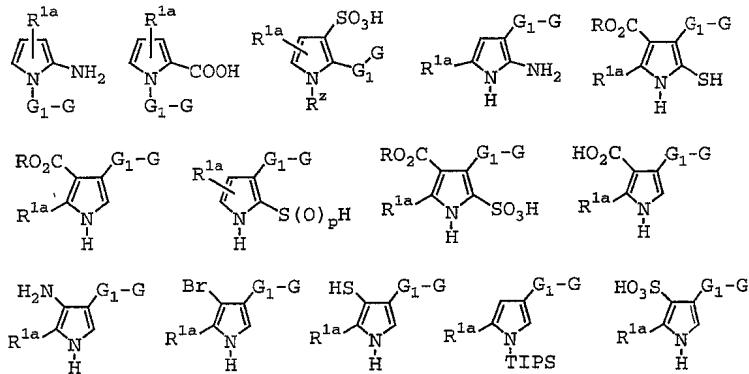
반응식 2 내지 13에는 본 발명의 A-B 부분을 제조하는 방법 및 이를 커플링시켜 본 발명의 화합물을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 상기 반응식에서, Z 기는 A-B 기가 커플링되는 방법에 따라서 존재할 수도 존재하지 않을 수도 있다. A-B 기의 커플링 부위는 (a) Z 또는 M 기를 도입하여 치환되거나, (b) Z 기가 되거나, 또는 (c)

고리 M으로 혼입될 수 있다.

<778> 본 발명의 화합물의 나머지 부위인 G-G₁-P-M-Z, G-G₁-M-P-Z, G-G₁-P-M, G-G₁-M-P, G-G₁-M-Z 및 G-G₁-M은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 하기 특허 및 공개문헌 모두가 본원에서 참고로 포함된다. 고리 P가 존재하지 않고 고리 M이 5, 6 또는 7원 고리인 화합물의 경우, 당업자는 본 발명의 B 및(또는) A-B 기가 커플링될 수 있는 출발 물질 및 중간체에 대해서 US 5,939,418, US 5,925,635, US 6,057,342, US 6,187,797, US 6,020,357, US 6,060,491, US 5,998,424, US 6,191,159, WO 98/57951, WO 99/32454, WO 00/039108, WO 00/059902, WO 01/32628, WO 01/005785, USSN 09/892,319, USSN 60/313,552, USSN 60/246,108 및 USSN 09/887,936을 참고할 수 있다. 고리 P가 고리 M으로 융합된 (즉, 비시클릭 부위가 존재함) 화합물의 경우, 당업자는 본 발명의 B 및(또는) A-B 기가 커플링될 수 있는 출발 물질 및 중간체에 대해서 WO 00/39131, USSN 60/246,125, USSN 60/292,665, USSN 60/278,173, USSN 60/278,165 및 USSN 09/887,850을 참고할 수 있다.

<779> G가 염기성 부위로 치환된 고리인 화합물의 경우, 당업자는 본 발명의 B 및(또는) A-B 기가 커플링될 수 있는 본 발명의 G-G₁-P-M-Z, G-G₁-M-P-Z, G-G₁-P-M-Z-A 및(또는) G-G₁-M-P-Z-A 기를 형성하는 출발 물질 및 중간체에 대해서 US 5,939,418, US 5,925,635, US 6,057,342, US 6,187,797, US 6,020,357, US 6,060,491, US 6,191,159, WO 98/57951, WO 99/32454, WO 00/059902, WO 01/32628, WO 00/39131, USSN 09/892,319, USSN 60/313,552, USSN 60/246,108, USSN 60/246,125, USSN 60/292,665, USSN 60/278,173 및 USSN 60/278,165을 참고할 수 있다. G가 비-염기성 기로 치환된 고리인 화합물의 경우, 당업자는 본 발명의 B 및(또는) A-B 기가 커플링될 수 있는 본 발명의 G-G₁-P-M-Z, G-G₁-M-P-Z, GG₁-P-M-Z-A 및(또는) G-G₁-M-P-Z-A 기를 형성하는 출발 물질 및 중간체에 대해서 US 5,998,424, W000/39131, W000/059902, W001/32628, USSN 09/892,319, USSN 60/313,552, USSN 60/246,108, USSN 60/246,125, USSN 60/292,665, USSN 60/278,173 및 USSN 60/278,165를 참고할 수 있다. G가 비시클릭 잔기인 화합물의 경우, 당업자는 본 발명의 B 및(또는) A-B 기가 커플링될 수 있는 본 발명의 G-G₁-P-M-Z, G-G₁-M-P-Z, G-G₁-P-M-Z-A 및(또는) G-G₁-M-P-Z-A 기를 형성하는 출발 물질 및 중간체에 대해서 WO 98/57951 WO 00/039108, WO 00/39131, USSN 09/892,319, USSN 60/313,552, USSN 60/246,108, USSN 60/246,125, USSN 60/292,665, USSN 60/278,173 및 USSN 60/278,165를 참고할 수 있다. A가 인돌린 또는 유사한 비시클릭인 화합물의 경우, 당업자는 본 발명의 B 기가 커플링되거나 본 발명의 A-B 기가 형성될 수 있는 출발 물질 및 중간체에 대해서 WO 01/005785를 참고할 수 있다. 반응식 14는 본 발명의 화합물 (R²가 Z-A-B의 부착점이고, H, 보호기, Z 또는 Z-A, Z, Z-A 또는 A로 변형가능한 기일 수 있음)을 제조하는데 사용할 수 있는 수많은 피롤 중간체 중 일부를 도시한다. 이러한 중간체는 상기 특허 및 공개 문헌에 기재되어 있다.

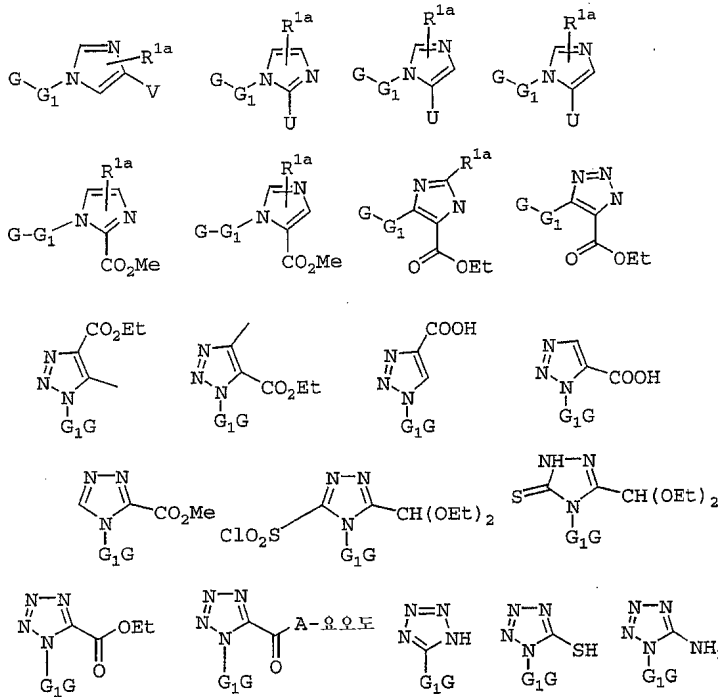
반응식 14



<780>

<781> 반응식 15는 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 다양한 이미다졸, 트리아졸 및 테트라졸 중간체의 일부를 도시한다. 이들 중간체는 상기 특허 및 공개 문헌에 기재되어 있다. 반응식 15에서, V는 니트로, 아미노, 티오, 히드록시, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술폰닐 클로라이드, 에스테르, 산 또는 할로젠화물이다. 반응식 15에서, U는 알데히드, 에스테르, 산, 아마이드, 아미노, 티오, 히드록시, 술폰산, 술폰산 에스테르, 술폰닐 클로라이드 또는 메틸렌 할로젠화물이다.

반응식 15

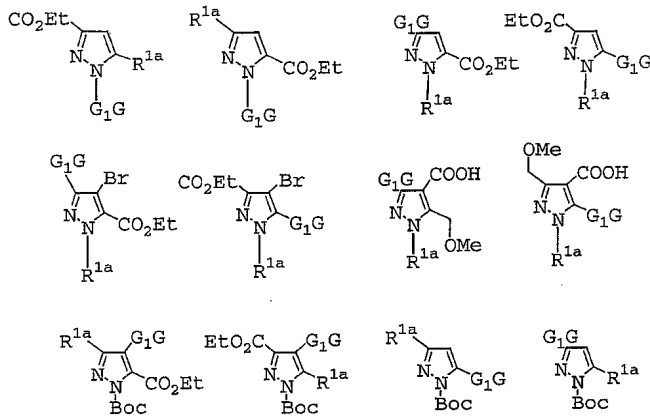


<782>

<783>

반응식 16은 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 수많은 피라졸 중간체의 일부를 나타낸다. 이들 중간체는 상기 특허 및 공개 문헌에 기재되어 있다.

반응식 16

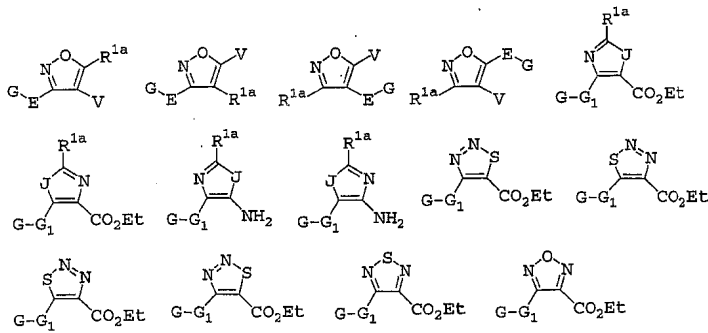


<784>

<785>

반응식 17은 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 수많은 옥사졸, 티아졸, 이속사졸, 옥사디아졸 및 티아디아졸 중간체의 일부를 묘사한다. 이들 중간체는 상기 특허 및 공개 문헌에 기재되어 있다. 반응식 17에서, V는 니트로, 아미노, 에스테르 또는 산이다.

반응식 17

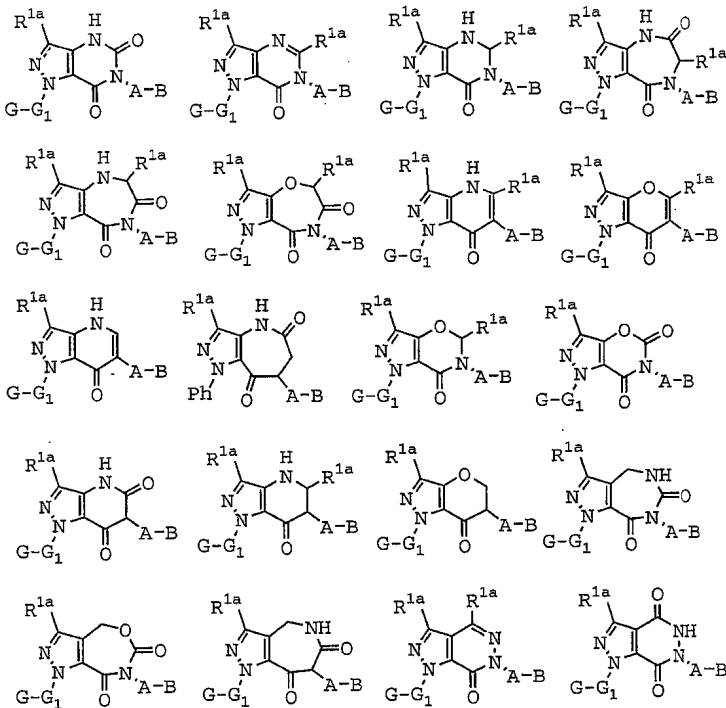


<786>

<787>

반응식 18은 고리 P가 고리 M에 융합된 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 2가지 중간체를 도시한다. 반응식 18은 또한 이들 중간체 또는 그의 유도체로부터 제조될 수 있는 다수의 비시클릭 화합물을 도시한다. 이들 중간체 및 이들의 변형물은 상기 특허 및 공개문헌에 기재되어 있다.

반응식 18

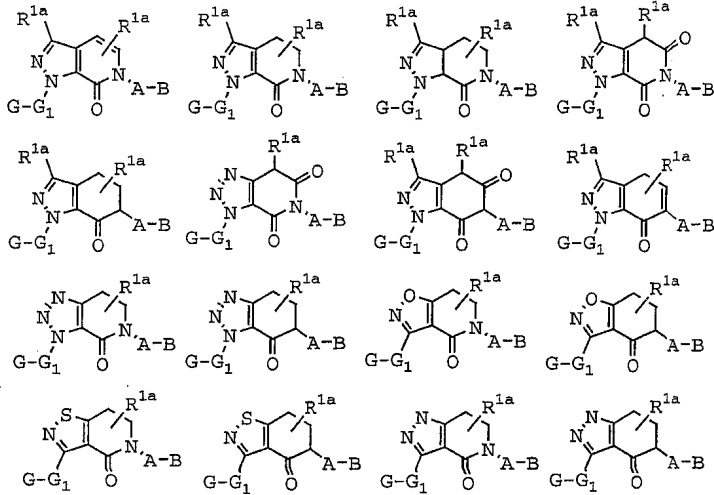


<788>

<789>

반응식 19는 고리 P가 고리 M에 융합된 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 다른 중간체를 묘사한다. 반응식 19는 또한 상기 중간체 또는 그의 유도체로부터 제조될 수 있는 다수의 비시클릭 화합물을 도시한다 (예를 들어, 상응하는 시클로헥세논). 반응식 19에서, U는 OH 또는 모르폴린이고, V는 H 또는 C(O)R^{1a}이다. 상기 중간체, 그의 유도체 및 그의 변형물이 상기 특허 및 공개 문헌에 기재되어 있다.

반응식 19

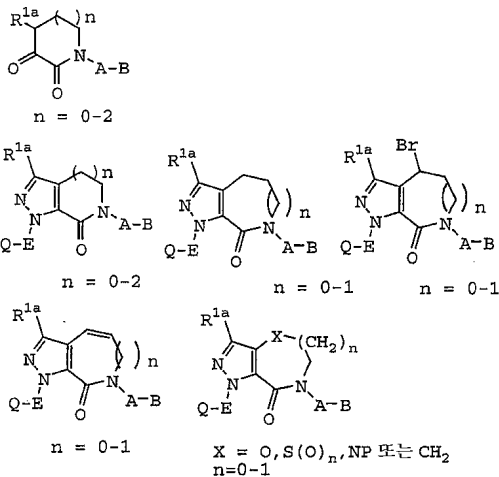


<790>

<791>

반응식 20은 고리 P가 고리 M에 융합된 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 또다른 중간체를 나타낸다. 반응식 20은 또한 상기 중간체 또는 그의 유도체로부터 제조할 수 있는 다수의 비시클릭 화합물을 도시한다. 상기 중간체, 그의 유도체 및 그의 변형물이 상기 특허 및 공개 문헌에 기재되어 있다.

반응식 20

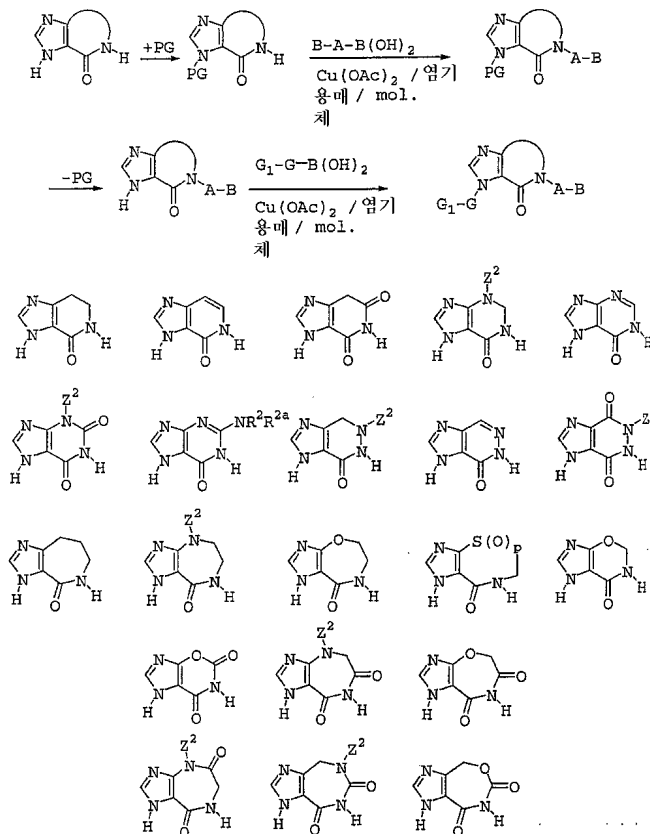


<792>

<793>

반응식 21은 본 발명의 비시클릭 기인 고리 P-M의 일부로 고려되는 다수의 다른 비시클릭 고리를 도시한다. 반응식 21은 또한 나타낸 고리를 본 발명의 화합물로 전환하는 방법을 설명한다. 당업자는 상기 방법을, 나타내지 않은 다른 헤테로비시클릭에 적용할 수 있다고 인식할 것이다.

반응식 21

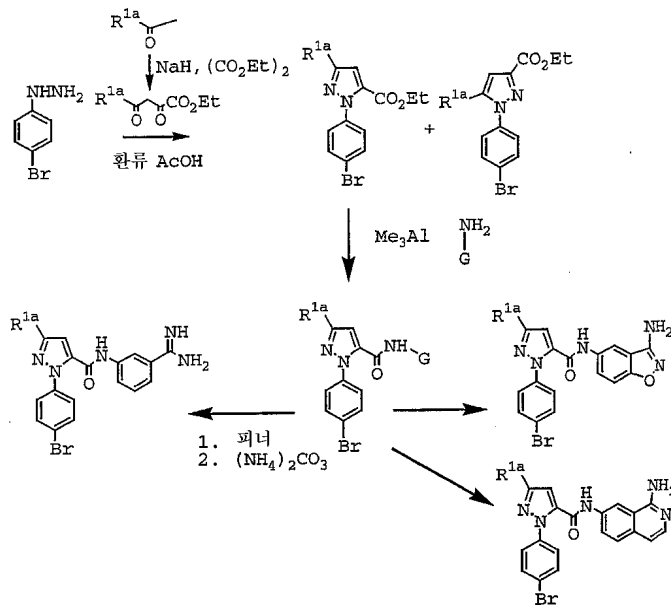


<794>

<795>

G₁이 아미드인 다른 유용한 피라졸 중간체를 반응식 22에 예시하였다. G₁기가 아미드가 아닌 본 발명의 화합물은 그 내용이 본원에서 참고로 포함되는 W0 98/28269 및 W0 98/28282에 약술된 방법을 비롯한 당업계에 공지된 방법에 따라 다른 링커 관능기로 쉽게 처리될 수 있다.

반응식 22



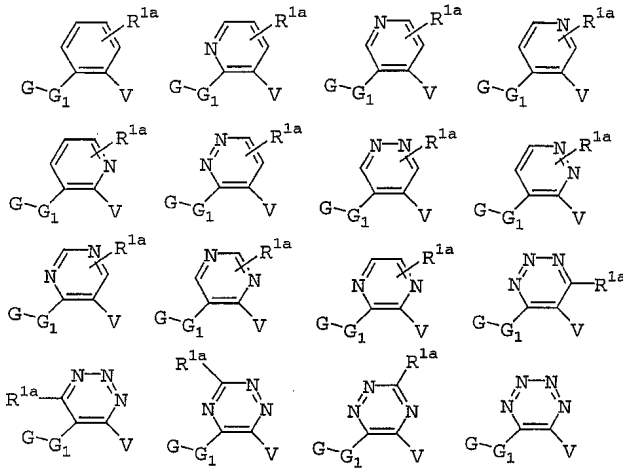
<796>

<797>

반응식 23은 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 수많은 6원 방향족 고리 중간체의 일부를 도시한다. 상기 중간체는 상기 특허 및 공개 문헌에 기재되어 있다. 반응식 23에서, V는 니트로, 보호된 술폰

아미드 또는 에스테르 기이고, 본 발명의 기 Z의 전구체이다.

반응식 23

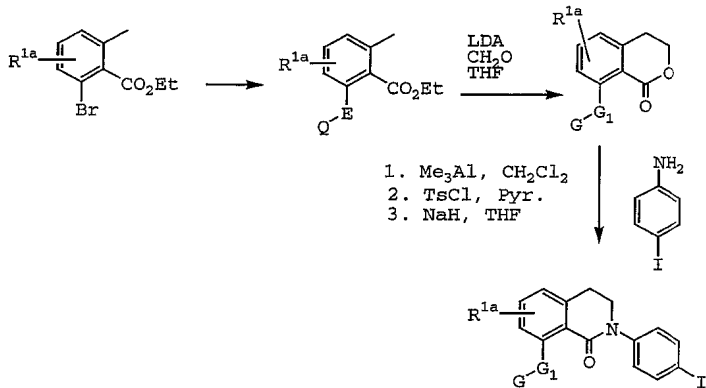


<798>

<799>

본 발명의 벤조-융합된 디히드로-피리돈 중간체는 반응식 24에 나타낸 바와 같이 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 제조할 수 있다.

반응식 24

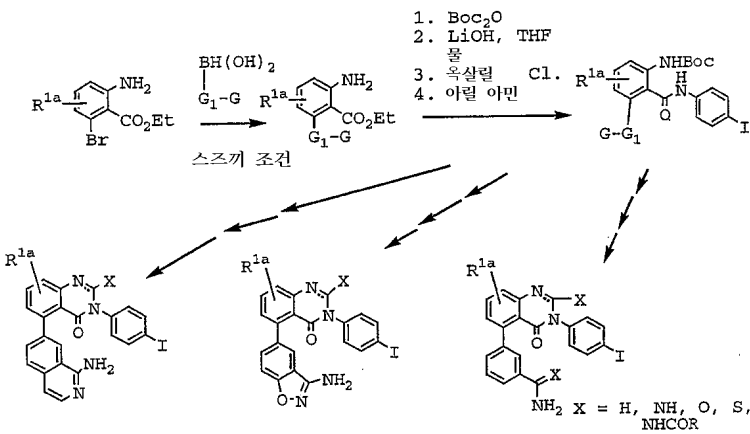


<800>

<801>

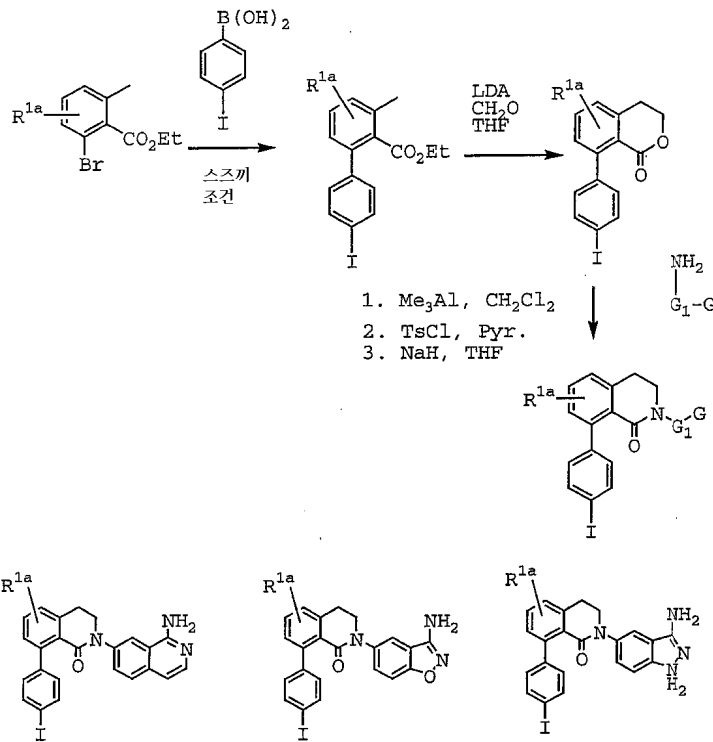
다른 벤조-비시클릭 화합물은 반응식 25 및 26에 나타낸 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 25



<802>

반응식 26

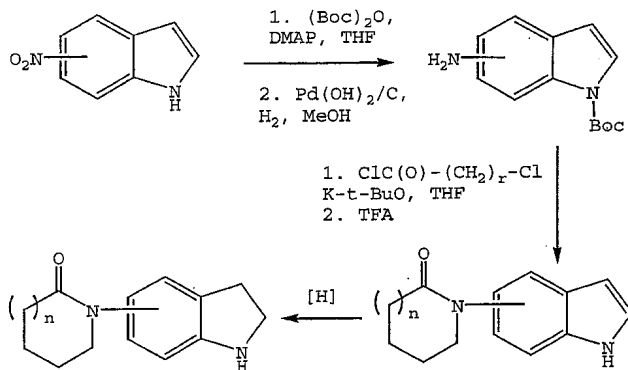


<803>

<804>

A가 인돌린인 본 발명의 중간체 A-B는 반응식 27에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다. 이러한 유형의 중간체는 이어서 상기한 바와 같이 목적하는 화합물의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 다르게, 인돌린은 락탐 고리를 형성하기 전에 목적하는 화합물의 나머지 반에 부착될 수 있다.

반응식 27

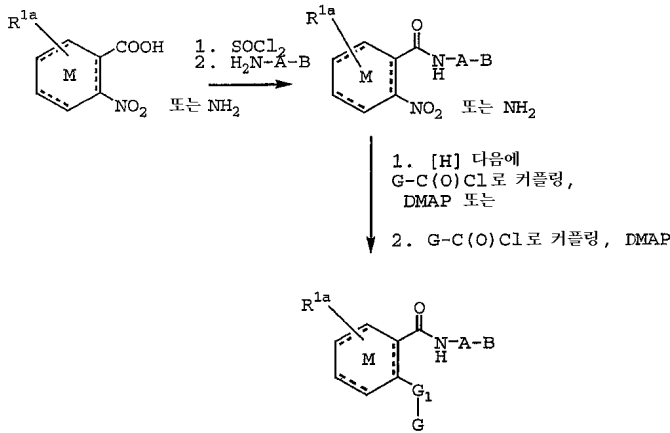


<805>

<806>

고리 P가 존재하지 않고, 고리 M이 6원 고리인 본 발명의 화합물은 반응식 28에 나타낸 바와 같이 수득될 수 있다. 이러한 유형의 화합물은 구입가능한 안트라닐산 또는 그의 안트라닐레이트로부터 수득될 수 있다. 안트라닐산 또는 그의 니트로 전구체는 염기, 예컨대 트리에틸 아민, 피리딘 또는 DMAP의 존재하에서 적합한 B-A-V (여기서, V는 아미노 관능기임)로 커플링될 수 있다. 적합한 산 염화물 또는 아닐린 또는 아미노피리딜과의 후속되는 커플링으로 본 발명의 화합물이 제공되어야 한다.

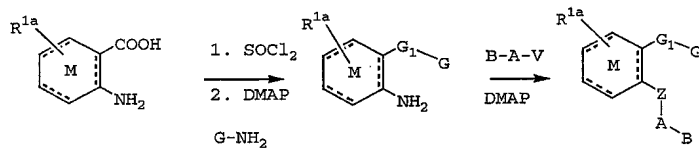
반응식 28



<807>

<808> 유사한 방식으로, 안트라닐레이트가 적합한 아민, 아닐린 또는 아미노피리미딜과 커플링되어 상응하는 벤즈아미드를 형성할 수 있다. 이어서 벤즈아미드는 적합한 B-A-V (여기서, V는 산 염화물 유도체, 알킬 할로젠화물 또는 술폰일 클로라이드임)와 커플링되어 본 발명의 추가의 화합물을 제공할 수 있다 (반응식 29 참조).

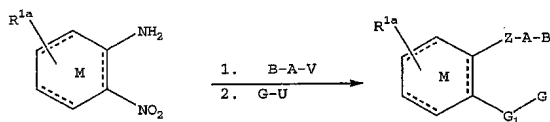
반응식 29



<809>

<810> 또한, 니트로 및 아미노 관능기를 보유하는 시판되는 고리 M 유도체는 상기 나타낸 바와 같이 유도체화되어 비스아미드 유사체를 제공할 수 있다. 이 경우에, 아닐린과 B-A-V (여기서, V는 산 염화물, 술폰일 클로라이드 또는 알킬 할로젠화물임)와의 커플링으로 중간체가 얻어지며, 이는 적합한 염기, 예컨대 DMAP의 존재하에서 적절한 G-U (여기서, U는 산 염화물 또는 알킬 할로젠화물임)로 처리될 수 있다. B-A-V 및 G-U를 첨가하는 순서는 본 발명의 다른 화합물을 수득하기 위해서 거꾸로될 수도 있다 (반응식 30 참조).

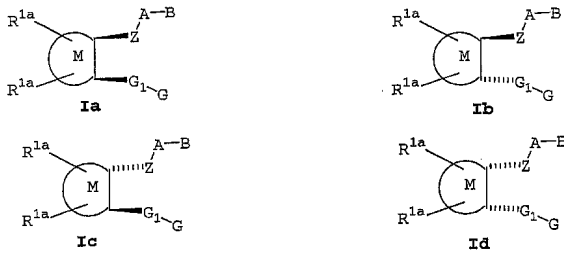
반응식 30



<811>

<812> 상기 나타낸 합성법을 변형시켜서 요오도-A-V (여기서, V는 산 염화물, 아미노, 알킬 할로젠화물 또는 술폰일 클로라이드임)와 같은 커플링 중간체를 사용할 수 있다는 것을 주목해야 한다. 이는 다시 G-U 기로 커플링될 수 있다. 이어서 요오도 중간체는 상기한 바와 같이 울만 또는 부흐발트 커플링법으로 처리되어 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 또한, 요오도 중간체는 표준 부흐발트 조건을 통해 아민으로 전환되어 상응하는 아닐리노 중간체를 제공할 수도 있다. 이는 다시 상기한 바와 같이 커플링되어 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다.

<813> M이 비-방향족 고리인 경우, 화학식 I의 본 발명의 화합물은 상기한 바와 같은 유사한 방법을 사용하여 당업자에 의해 합성될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 부분입체이성질체 중 하나는 다른 것과 비교하여 더 우수한 활성을 나타낼 수 있다. 따라서, 하기 입체화학이 본 발명의 일부로 고려된다.



<814>

<815> 필요한 경우, 라세미 물질의 분리는 키랄 컬럼을 사용하는 HPLC 또는 문헌[Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 1972, 308 pp]에서와 같은 캄폰산 염화물과 같은 분할제를 사용하거나 거울상이성질체상으로 순수한 산 및 염기를 사용하는 분할에 의해서 달성될 수 있다. 화학식 I의 키랄 화합물은 또한 키랄 촉매 또는 키랄 리간드 (예를 들어, 문헌[Jacobsen, E. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 421-431])를 사용하거나 비대칭 합성 분야에서 당업자에게 공지된 다른 거울상- 및 부분입체-선택성 반응 및 시약을 사용하여 직접 합성할 수 있다.

<816> <유용성>

<817> 본 발명의 화합물은 인자 Xa의 억제제이고 포유동물에서 혈전색전성 장애 (즉, 인자 Xa-관련 장애)의 치료용 또는 예방용 항응고제로서 유용하다. 일반적으로, 혈전색전성 장애는 혈피에 의한 순환 질환 (즉, 섬유소 형성, 혈소판 활성화 및(또는) 혈소판 응집을 포함하는 질환)이다. 본원에서 사용되는 용어 "혈전색전성 장애"는 동맥 심장혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심장혈관 혈전색전성 장애 및 심장방실에서의 혈전색전성 장애를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "혈전색전성 장애"는 불안정한 협심증 또는 다른 급성 관상 증후군, 1차 또는 재발성 심근 경색증, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 죽상경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 혈정정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 대뇌 동맥 혈전증, 대뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 (a) 인공 판막 또는 기타 이식물, (b) 유치 카테터, (c) 스텐트, (d) 심폐 바이패스, (e) 혈액투석 또는 (f) 혈액이 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 노출되는 다른 처치에서 발생하는 혈전증으로부터 선택되는 (이로써 제한되지는 않음) 특정 장애를 또한 포함한다. 혈전증이 폐쇄 (예를 들어, 바이패스 이후) 및 재폐쇄 (예를 들어, 경피 경혈관 확장술 동안 또는 그 이후)를 포함하는 것을 주목한다. 혈전색전성 장애는 죽상경화증, 수술 또는 외과수술 합병증, 지속된 부동화, 동맥 세동, 선천성 혈전기호증, 암, 당뇨병, 투약 또는 호르몬의 영향 및 임신 합병증을 포함하는 (이로써 제한되지는 않음) 증상으로부터 발생할 수 있다. 본 발명의 화합물의 항응고 효과는 인자 Xa 또는 트롬빈의 억제때문인 것으로 여겨진다.

<818> 본 발명의 화합물의 인자 Xa의 억제제로서의 효과는 정제된 인간 인자 Xa 및 합성 기질을 사용하여 측정된다. 발색성 기질 S2222 (Diapharma/Chromogenix, West Chester, OH)의 인자 Xa 가수분해 속도는 본 발명의 화합물의 부재 및 존재하 모두에서 측정된다. 기질의 가수분해는 pNA의 방출을 일으키고, 이는 405 nm에서 흡광도 증가를 측정하여 분광광도법으로 모니터링된다. 억제제 존재하에 405 nm에서 흡광도 변화 속도의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 상기 분석의 결과는 억제 상수 K_i 로 표현된다.

<819> 인자 Xa 측정은 0.20 M NaCl 및 0.5% PEG 8000을 함유하는 0.10 M 나트륨 포스페이트 완충액 (pH 7.5) 중에서 수행된다. 기질 가수분해에 대한 미카엘리스 상수 K_m 은 리네위버 및 버크(Lineweaver and Burk)의 방법을 이용하여 25 °C에서 측정된다. K_i 값은 0.2 내지 0.5 nM의 인간 인자 Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN)를 억제제 존재하에서 기질 (0.20 mM 내지 1 mM)과 반응시켜서 측정한다. 반응은 30분 동안 진행되며, 속도 (시간에 대한 흡광도 변화율)는 25 내지 30분의 시간 프레임으로 측정된다. 하기 관계식을 사용하여 K_i 값을 계산한다:

<820>
$$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$$

<821> 식 중,

<822> v_o 는 억제제 부재하의 대조구의 속도이고;

<823> v_s 는 억제제 존재하의 속도이고;

<824> I는 억제제의 농도이고;

- <825> K_i 는 효소-억제제 복합체의 해리 상수이고;
- <826> S는 기질의 농도이고;
- <827> K_m 은 미카엘리스 상수이다.
- <828> 상기 분석에서 시험된 화합물은 $K_i \leq 10 \mu M$ 로 나타나는 경우에 활성인 것으로 고려된다. 본 발명의 바람직한 화합물은 $K_i' \leq 1 \mu M$ 이다. 본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 $K_i' \leq 0.1 \mu M$ 이다. 본 발명의 더욱 더 바람직한 화합물은 $K_i' \leq 0.01 \mu M$ 이다. 본 발명의 더 더욱 바람직한 화합물은 $K_i' \leq 0.001 \mu M$ 이다. 상기 기재된 방법을 사용하여, 본 발명의 다수의 화합물이 $K_i' \leq 10 \mu M$ 를 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이로써 본 발명의 화합물의 효과적인 Xa 억제제로서의 유용성이 확인되었다.
- <829> 본 발명의 화합물의 항혈전성 효과는 래빗 동맥-정맥 (AV) 단락 혈전증 모델에서 측정할 수 있다. 상기 모델에서, 2 내지 3 kg 체중의 크실라진 (10 mg/kg 근육내)과 케타민 (50 mg/kg 근육내)의 혼합물로 마취된 래빗을 사용하였다. 염수로 채워진 AV 단락 장치를 대퇴부 동맥과 대퇴부 정맥 캐놀라 사이에 연결시켰다. AV 단락 장치는 실크 스크레드를 함유하는 6 cm 타이곤 고무관으로 이루어졌다. 혈액은 AV-단락을 경유하여 대퇴부 동맥으로부터 대퇴부 정맥으로 흐를 것이다. 흐르는 혈액을 실크 스크레드에 노출시키면 유의한 혈전 형성이 유도된다. 40분 후에, 단락을 분리시키고, 혈전으로 덮힌 실크 스크레드를 칭량하였다. 시험 약물 또는 비히클은 AV 단락의 개시 전에 (정맥내, 복강내, 피하내 또는 경구 투여로) 주어질 것이다. 혈전 형성의 억제율을 각 처리군에 대해 측정하였다. ID_{50} 값 (혈전 형성을 50 % 억제하는 투여량)은 선형 회귀로 계산된다.
- <830> 본 발명의 화합물은 또한 세린 프로테아제, 특히 인간 트롬빈, 인자 VIIa, 인자 IXa, 인자 XIa, 우로키나제, 혈장 칼리크레인 및 플라즈민의 억제제로서 유용하다. 이들의 억제 작용때문에, 이들 화합물은 상기 효소군으로 촉매화되는, 생리적 반응인 혈액 응고 및 염증의 예방 또는 치료에 사용되는 것으로 나타난다. 구체적으로, 화합물은 상승된 트롬빈 활성으로부터 발생하는 질환, 예컨대 심근 경색증 치료용 약물로서, 및 진단 및 다른 상업적 목적을 위한 혈액에서 혈장으로의 처리에서 항응고제로 사용되는 시약으로서의 유용성을 갖는다.
- <831> 본 발명의 일부 화합물들은 정제된 시스템에서 트롬빈에 의해 소분자 기질의 분해를 억제하는 능력에 의해 세린 프로테아제 트롬빈의 억제제로 직접 작용하는 것으로 나타났다. 시험관내 억제 상수는 본원에서 참고로 포함되는 문헌[Kettner et al. in J. Biol. Chem. 265, 18289-18297 (1990)]에 기재된 방법으로 측정된다. 상기 분석에서, 발색성 기질 S2238 (Helena Laboratories, Beaumont, TX)의 트롬빈-매개된 가수분해는 분광광도법으로 모니터링하였다. 분석 혼합물에 억제제를 첨가하면 흡광도가 감소되며, 이는 트롬빈 억제를 나타낸다. 0.10 M 나트륨 포스페이트 완충액 (pH 7.5), 0.20 M NaCl 및 0.5% PEG 6000 중 0.2 nM 농도의 인간 트롬빈 (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN)을 0.20 내지 0.02 mM 범위의 다양한 기질 농도로 인큐베이션 하였다. 25 내지 30분 동안 인큐베이션한 후, 기질 가수분해로 인해 발생하는 405 nm에서의 흡광도 증가 속도를 모니터링하여 트롬빈 활성을 분석하였다. 억제 상수는 리네위버 및 버크의 표준 방법을 이용하여 기질 농도의 함수로서 반응 속도의 역플롯으로부터 유도된다. 상기 기재된 방법을 이용하여, 본 발명의 일부 화합물들을 평가하고, K_i 가 10 μM 미만을 나타내는 것을 관찰하였으며, 이로써 본 발명의 화합물의 효과적인 트롬빈 억제제로서의 유용성을 확인하였다.
- <832> 화합물을 치료상 유효량으로 포유동물에게 투여하였다. "치료상 유효량"은 본 발명의 화합물이 단독으로 또는 추가의 치료제와 함께 포유동물에게 투여되는 경우, 화합물의 양이 혈전색전성 증상 또는 질환 치료에 효과적인 것을 의미한다.
- <833> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. "함께 투여" 또는 "조합 치료"는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 함께 투여되는 경우, 이러한 성분들은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각 성분은 별도로 투여될 수 있으나, 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 근접한 시간으로 투여될 수 있다.
- <834> 추가의 치료제는 다른 항응고제 또는 응고 억제제, 항-혈소판제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제 또는 섬유소용해제, 항부정맥제, 항고혈압제, 칼슘 채널 차단제 (L-타입 및 T-타입), 심장 글리코시드, 이뇨제, 전해질코르티코이드 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 콜레스테롤/지질 강하제 및 지질 프로파일 요법, 항당뇨제, 항우울제, 항염증제 (스테로이드 및 비스테로이드), 항골다공증제, 호르몬 대체 요법, 경구용

피임약, 항비만제, 항불안제, 항증식제, 항종양제, 항케양제 및 위식도 역류 질환제, 성장 호르몬 및(또는) 성장 호르몬 분비촉진제, 갑상선 모방제 (갑상선 수용체 길항제 포함), 항감염제, 항바이러스제, 항박테리아제 및 항진균제를 포함한다.

<835> 본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 다른 항응고제 (또는 응고 억제제)는 와파린 및 헤파린 (비분할 헤파린 또는 임의의 시판용 저분자량 헤파린), 합성 오당류, 히루딘 및 아르기트로바나스를 포함하는 직접 작용 트롬빈 억제제 뿐 아니라 상기 본 발명의 기술분야에서 확인된 공개문헌에 기재된 바와 같은 다른 인자 Xa 억제제를 포함한다.

<836> 본원에서 사용되는 용어 항혈소판제 (또는 혈소판 억제제)는 예를 들어, 혈소판의 응집, 부착 또는 과립상 분비를 억제함으로써 혈소판 기능을 억제하는 제제를 의미한다. 제제의 비제한적 예로 공지된 수많은 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숀린당, 이도메타신, 메페나메이트, 드록시캄, 디클로페낙, 숀핀피라존, 피록시캄 및 제약상 허용되는 이들의 염 또는 프로드럭이 포함된다. NSAIDS 중에서, 아스피린 (아세틸살리실산 또는 ASA) 및 피록시캄이 바람직하다. 다른 적합한 혈소판 억제제는 IIb/IIIa 길항제 (예를 들어, 티로피반, 엡티피바티드 및 압식시맙), 트롬복산-A2-수용체 길항제 (예를 들어, 이페트로반), 트롬복산-A2-신세타제 억제제, PDE-III 억제제 (예를 들어, 디피리다몰) 및 제약상 허용되는 이들의 염 또는 프로드럭을 포함한다.

<837> 본원에서 사용되는 용어 항혈소판제 (또는 혈소판 억제제)는 또한 ADP (아데노신 디포스페이트) 수용체 길항제를 포함하며, 퓨린성 수용체 P₂Y₁ 및 P₂Y₁₂가 바람직하고, P₂Y₁₂이 더욱 바람직하다. 바람직한 P₂Y₁₂ 수용체 길항제는 제약상 허용되는 염 또는 프로드럭을 비롯하여 티클로피딘 및 클로피도그렐을 포함한다. 클로피도그렐이 더욱 더 바람직한 제제이다. 티클로피딘 및 클로피도그렐이 사용시 위장관에서 순한 것으로 공지되어 있기 때문에 이들이 또한 바람직하다.

<838> 본원에서 사용되는 용어 트롬빈 억제제 (또는 항트롬빈제)는 세린 프로테아제 트롬빈의 억제제를 의미한다. 트롬빈을 억제함으로써, 다양한 트롬빈-매개된 과정, 예컨대 트롬빈-매개된 혈소판 활성화 (즉, 예를 들어, 혈소판의 응집, 및(또는) 플라스미노겐 활성화제 억제제-1 및(또는) 세로토닌의 과립상 분비) 및(또는) 섬유소 형성이 중단된다. 다수의 트롬빈 억제제가 당업자에게 공지되어 있으며, 이들 억제제는 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 것으로 생각된다. 이러한 억제제의 비제한적인 예로는 제약상 허용되는 염 및 프로드럭을 비롯한 보로아르기닌 유도체, 보로펩티드, 헤파린, 히루딘, 아르기트로반 및 멜라가트란이 포함된다. 보로아르기닌 유도체 및 보로펩티드는 보론산의 N-아세틸 및 펩티드 유도체, 예컨대 리신, 오르니틴, 아르기닌, 호모아르기닌 및 이들의 상응하는 이소티오우로늄 유사체의 C-말단 α-아미노보론산 유도체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 히루딘은 본원에서 히루로그, 예컨대 디숀페이트히루딘을 의미하는 히루딘의 적합한 유도체 또는 유사체를 포함한다.

<839> 본원에서 사용되는 용어 혈전용해제 또는 섬유소용해제는 혈괴 (트롬비)를 용해시키는 제제를 의미한다. 이러한 제제는 제약상 허용되는 염 또는 프로드럭을 비롯한 조직 플라스미노겐 활성화제 (천연 또는 재조합) 및 이들의 개질된 형태, 아니스트레플레이즈(anistreplase), 우로키나제, 스트렙토키나제, 테넥테플레이즈 (tenecteplase, TNK), 라노테플레이즈(lanoteplase, nPA), 인자 VIIa 억제제, PAI-1 억제제 (즉, 조직 플라스미노겐 활성화제 억제제의 비활성화제), 알파2-항플라즈민 억제제, 및 아니소일레이트화(anisoylated) 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 아니스트레플레이즈는 예를 들어 본원에서 참고로 포함되는 EP 028,489에 기재된 바와 같은 아니소일레이트화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 우로키나제는 이중 및 단일쇄 우로키나제 모두를 의미하나, 본원에서 단일쇄는 프로우로키나제로도 불린다.

<840> 본 발명의 화합물과 함께 사용하는데 적합한 항부정맥제의 예는 클래스 I 제제 (예컨대, 프로파페논); 클래스 II 제제 (예컨대, 카르바디올 및 프로프라놀론); 클래스 III 제제 (예컨대, 소탈롤, 도페틸리드, 아미노다론, 아지밀리드 및 이부틸리드); 클래스 IV 제제 (예컨대, 디티아젯 및 베라파밀); K⁺ 채널 오프너, 예컨대 I_{Ach} 억제제 및 I_{Kur} 억제제 (예를 들어, WO 01/40231에 기재된 바와 같은 화합물)를 포함한다.

<841> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항고혈압제의 예는 알파 아드레날린성 차단제; 베타 아드레날린성 차단제; 칼슘 채널 차단제 (예를 들어, 디티아젯, 베라파밀, 니페디핀, 암로디핀 및 미베프라딜); 이노제 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈

리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리암트레넨, 아밀로리드, 스피로놀락톤); 레닌 억제제; ACE 억제제 (예를 들어, 카프토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 델라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴); AT-1 수용체 길항제 (예를 들어, 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄); ET 수용체 길항제 (예를 들어, 시탁센탄, 아트센탄 및 미국 특허 제5,612,359호 및 제6,043,265호에 개시된 화합물); 이중 ET/AII 길항제 (예를 들어, WO 00/01389에 개시된 화합물); 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제; 바소셉시다제 억제제 (이중 NEP-ACE 억제제) (예를 들어, 오마파트릴라트, 게모파트릴라트 및 니트레이트)를 포함한다.

- <842> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 칼슘 채널 차단제 (L-타입 또는 T-타입)의 예는 딜티아젠펜, 베라파밀, 니페디핀, 아몰디핀 및 미베프라딜을 포함한다.
- <843> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 심장 글리코시드의 예는 디지탈리스 및 오우아바인을 포함한다.
- <844> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 이노제의 예는 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리암트레넨, 아밀로리드 및 스피로놀락톤을 포함한다.
- <845> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 전해질코르티코이드 수용체 길항제의 예는 스피오놀락톤 및 에플리리논을 포함한다.
- <846> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 포스포디에스테라제 억제제의 예는 PDE III 억제제 (예컨대 실로스 타졸); 및 PDE V 억제제 (예컨대 실테나필)을 포함한다.
- <847> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 콜레스테롤/지질 강하제 및 지질 프로파일 요법의 예는 HMG-CoA 리덕타제 억제제 (예를 들어, 프로바스타틴, 로바스타틴, 아트로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, NK-104 (a.k.a. 이타바스타틴 또는 니스바스타틴) 및 ZD-4522 (a.k.a. 로수바스타틴, 또는 아타바스타틴 또는 비사스타틴)); 스크알렌 신세타제 억제제; 피브레이트; 담즙산 제거제(sequestrant) (예컨대, 퀘스트란); ACAT 억제제; MTP 억제제; 리오옥시게나제 억제제; 콜레스테롤 흡수 억제제; 및 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, CP-529414)를 포함한다.
- <848> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항당뇨제의 예는 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민); 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스); 인슐린 (인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제 포함); 메글리타니드 (예를 들어, 레파글리니드); 숄포닐우레아 (예를 들어, 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드); 비구아니드/글리부리드 조합물 (예를 들어, 글리코반스), 티오졸리딘디온 (예를 들어, 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존), PPAR-알파 아고니스트, PPAR-감마 아고니스트, PPAR 알파/감마 이중 아고니스트, SGLT2 억제제, WO 00/59506에 개시된 것과 같은 지방산 결합 단백질 (aP2)의 억제제, 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1), 및 디펩티딜 펩티다제 IV (DP4) 억제제를 포함한다.
- <849> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항우울제의 예는 네파조돈 및 세르트랄린을 포함한다.
- <850> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항염증제의 예는 프레드니손; 텍사메타손; 엔브렐; 단백질 티로신 키나제 (PTK) 억제제; 시클로옥시게나제 억제제 (NSAID, 및 COX-1 및(또는) COX-2 억제제 포함); 아스피린; 인도메타신; 이부프로펜; 프리옥시캄; 나프록센; 셀레콕시브 및(또는) 로페콕시브를 포함한다.
- <851> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항골다공증제의 예는 알렌드로네이트 및 람록시펜을 포함한다.
- <852> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 호르몬 대체 요법의 예는 에스트로겐 (예를 들어, 컨쥬게이트된 에스트로겐) 및 에스트라디올을 포함한다.
- <853> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항응고제의 예는 헤파린 (예를 들어, 비분할 저분자량의 헤파린, 예컨대 에톡사파린 및 달테파린)을 포함한다.
- <854> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항비만제의 예는 오릴리스타트 및 aP2 억제제 (예컨대, WO 00/59506에 개시된 억제제)를 포함한다.
- <855> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항불안제의 예는 디아제팜, 물라제팜, 부스피론 및 히드록시진 파모에이트를 포함한다.
- <856> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항증식제의 예는 시클로스포린 A, 파클리탁셀, 아드리아미신; 에피

틸론, 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함한다.

- <857> 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항게양제 및 위식도 역류 질환제의 예는 파모티딘, 라니티딘 및 오메프라졸을 포함한다.
- <858> 본 발명의 화합물 (즉, 제1 치료제)을 1종 이상의 추가의 치료제 (즉, 제2 치료제)와 함께 투여하는 것은, 바람직하게는 각각을 더 낮은 투여량으로 사용할 수 있도록 하면서 (즉, 상승효과 조합물), 바람직하게는 화합물 및 제제를 단독으로 투여한 것에 비해 효능의 이점을 제공한다. 낮은 투여량은 부작용의 가능성을 최소화하여, 안전성을 증가시킨다. 1종 이상의 치료제를 치료 투여량 미만으로 투여하는 것이 바람직하다. 모든 치료제를 치료 투여량 미만으로 투여하는 것이 더욱 바람직하다. 투여량 미만은 치료제 자체로 치료할 증상 또는 질환에 대해 목적하는 치료 효과를 제공하지 못하는 치료제의 양을 의미한다. 상승 효과 조합은 조합의 관찰된 효과가 단독으로 투여된 개별 제제의 합계보다 더 큰 것을 의미한다.
- <859> 본 발명의 화합물은 인자 Xa의 억제제를 포함하는 시험 또는 분석에서, 기준 또는 표준 화합물, 예를 들어 품질 기준 또는 대조구로서 유용할 수도 있다. 이러한 화합물은 예를 들어, 인자 Xa를 포함하는 제약 연구에서 사용하기 위한 상업용 키트로 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 활성이 알려지지 않은 화합물에 대해서 본 발명의 화합물의 알려진 활성을 비교하는 분석에서 기준물질로서 사용될 수 있다. 이는 분석이 적절하게 수행되었음을 시험자에게 확신시키며, 특히 시험 화합물이 기준 화합물의 유도체인 경우 비교를 위한 기준을 제공한다. 신규 분석법 또는 프로토콜을 개발하는 경우, 본 발명에 따른 화합물이 이들의 효과를 시험하는데 사용될 수 있다.
- <860> 또한, 본 발명의 화합물은 인자 Xa를 포함하는 진단 분석에서 사용할 수도 있다. 예를 들어, 미지의 샘플에 인자 Xa가 존재하는 것은 발색성 기질 S2222를 시험 샘플 및 임의로 본 발명의 화합물 중 하나를 함유하는 일련의 용액에 첨가함으로써 측정할 수 있다. pNA의 생성이 시험 샘플을 함유한 용액에서는 관찰되나, 본 발명의 화합물이 존재하는 용액에서는 관찰되지 않는 경우, 인자 Xa가 존재한다고 결론지을 수 있다.
- <861> 본 발명의 화합물은 진단용 제제 및 아췌반트로서 또한 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 분석 및 생물학적 시험을 위해 요구되는 바와 같은 유체상에서 전체 및 분할된 혈액을 유지시키는데 유용할 수 있다.
- <862> 본 발명은 제품을 또한 포함한다. 본원에서 사용되는 제품의 비제한적인 예는 키트 및 패키지를 포함한다. 본 발명의 제품은 (a) 제1 컨테이너; (b) 제1 컨테이너 내에 위치하는 제약 조성물 (여기서, 이 조성물은 본 발명의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함), 및 (c) 제약 조성물이 (상기 정의된 바와 같은) 혈전색전성 장애의 치료에 사용될 수 있도록 지정하는 패키지 부착물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 패키지 부착물은 제약 조성물이 혈전색전성 장애를 치료하기 위해서 제2의 치료제와 함께 (상기 정의된 바와 같은) 사용될 수 있다는 것을 말한다. 제품은 (d) 제2 컨테이너 (여기서, 요소 (a) 및 (b)는 제2 컨테이너 내에 위치하고, 요소 (c)는 제2 컨테이너의 내부에 또는 외부에 존재함)를 추가로 포함한다. 제1 및 제2 컨테이너 내에 위치한다는 것은 각 컨테이너가 그의 경계내에서 상기 항목을 수용한다는 것을 의미한다.
- <863> 제1 컨테이너는 제약 조성물을 수용하는데 사용되는 저장소이다. 상기 컨테이너는 제조, 보관, 이동 및(또는) 개별/전체 판매될 수 있다. 제1 컨테이너는 병, 항아리, 바이알, 플라스크, 주사기, 튜브 (예를 들어, 크림 제제를 위해), 또는 제약 제품의 제조, 수용, 보관 또는 분배에 사용되는 임의의 다른 컨테이너를 포함한다.
- <864> 제2 컨테이너는 제1 컨테이너를 보유하도록 사용되는 것이며, 임의로는 패키지 부착물이다. 제2 컨테이너의 비제한적인 예는 박스 (예를 들어, 판지 또는 플라스틱), 크레이틀, 상자, 가방 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 가방), 파우치 및 씰을 포함한다. 패키지 부착물은 테이프, 풀, 스테이플러 또는 다른 부착법을 통해 제1 컨테이너의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 컨테이너로의 어떠한 물리적 부착 수단없이 제2 컨테이너의 내부에 포함될 수 있다. 다르게, 패키지 부착물은 제2 컨테이너의 외부에 위치한다. 제2 컨테이너의 외부에 위치하는 경우, 패키지 부착물이 테이프, 풀, 스테이플러 또는 다른 부착법에 의해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 다르게, 물리적으로 부착되지 않고, 제2 컨테이너의 외부에 인접하거나 접촉될 수 있다.
- <865> 패키지 부착물은 제1 컨테이너 내에 위치하는 제약 조성물과 관련된 정보를 열거하는 라벨, 꼬리표, 마커 등이다. 열거된 정보는 일반적으로 제품이 판매될 지역을 관할하는 조절 기관 (예를 들어, 미국 식약청)에 의해 판단될 것이다. 패키지 부착물이 제약 조성물이 허가된 징후를 구체적으로 열거하는 것이 바람직하다. 패키지 부착물은 패키지 내에 또는 패키지 상에 함유된 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 패키지 부착물이 바람직한 정보가 형성된 (예를 들어, 인쇄 또는 도포된) 인쇄 가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 판지, 호일, 접착성 종이 또는 플라스틱 등)인 것이 바람직하다.

- <866> <투여량 및 제제>
- <867> 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐 (각각은 지효성 또는 특효성 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭서, 팅크 제, 현탁제, 시럽 및 유화제와 같은 경구 투여형으로 투여될 수 있다. 또한, 화합물은 제약 분야의 당업자에게 널리 알려진 모든 투여형을 사용하여, 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하내 또는 근육내 형태로 투여될 수도 있다. 화합물은 단독으로 투여될 수 있으나, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 관행을 기준으로 선택된 제약상 담체와 함께 투여될 것이다.
- <868> 본 발명의 화합물의 투여 요법은, 물론 공지된 인자들, 예컨대 특정 제제의 약물동력학적 특성 및 투여 방법 및 경로; 수령자의 중, 나이, 성별, 건강, 의학적 증상 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 현재의 치료 유형; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간장 기능, 및 목적하는 효과에 따라서 달라질 것이다. 의사 또는 수의사는 혈전색전성 장애의 진행을 예방, 대항 또는 저지하는데 요구되는 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.
- <869> 일반적인 지침에 의해, 각 활성 성분의 일일 경구 투여량은 언급한 효과를 위해 사용되는 경우, 약 0.001 내지 1000 mg/체중 1 kg, 바람직하게는 일일 약 0.01 내지 100 mg/체중 1 kg, 및 가장 바람직하게는 약 1.0 내지 20 mg/kg/일이다. 정맥내 투여의 경우, 가장 바람직한 투여량은 일정한 속도의 주입동안 약 1 내지 약 10 mg/kg/분의 범위이다. 본 발명의 화합물은 일일 단일 투여량으로 투여될 수 있거나, 총 일일 투여량은 일일 2, 3 또는 4회로 나누어 투여될 수 있다.
- <870> 본 발명의 화합물은 적합한 비내 비히클의 국소 사용을 통해 또는 경피 피부 패치를 사용하는 경피 경로를 통해 비내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는 경우, 물론 투여는 투여 요법 내내 간헐적 보다는 연속적일 것이다.
- <871> 통상적으로 화합물은 의도된 투여 형태, 즉 경구용 정제, 캡슐, 엘릭서, 시럽 등에 대해서 적합하게 선택되고, 통상의 제약상 관행에 부합하는 적합한 제약상 희석제, 부형제 또는 담체 (본원에서 종합적으로 제약상 담체로 불림)와 함께 투여된다.
- <872> 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 활성 약물 성분은 경구용 무독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트, 이칼슘 포스페이트, 칼슘 술페이트, 만니톨, 소르비톨 등과 배합될 수 있고; 액상 형태로 경구 투여하는 경우, 경구용 약물 성분은 임의의 경구용 무독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 배합될 수 있다. 또한, 바람직하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 상기 투여형에 사용되는 윤활제는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마르네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제의 비제한적인 예로는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산틴 검 등이 포함된다.
- <873> 본 발명의 화합물은 리포솜 전달 시스템 형태, 예컨대 소단층 비히클, 대단층 비히클 및 다단층 비히클로 투여될 수도 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.
- <874> 본 발명의 화합물은 또한 목표가 되는 약물 담체로서 가용성 중합체와 함께 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀 또는 폴리에틸렌옥시드-폴리리신을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 조절성 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 군, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체로 커플링될 수 있다.
- <875> 투여에 적합한 투여형 (제약 조성물)은 투여 단위 당 활성 성분 약 1 mg 내지 약 100 mg을 함유할 수 있다. 상기 제약 조성물에서, 활성 성분은 보편적으로 조성물 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 95 중량%의 양으로 존재한다.
- <876> 젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 분말화 담체, 예컨대 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압출 정제를 제조할 수 있다. 정제와 캡슐 모두 지효성 제품으로 제조되어 수 시간에 걸쳐 제품의 지속성 방출을 제공할 수 있다. 압출 정제는 임의의 불쾌한 맛

을 가리고 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅되거나 필름 코팅되거나, 위장관에서 선택적 붕괴를 위해 장용 코팅될 수 있다.

- <877> 경구 투여를 위한 액상 투여형은 환자의 수용성을 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- <878> 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련 당 용액 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구용 용액을 위한 적합한 담체이다. 비경구 투여를 위한 용액은 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요에 따라 완충 물질을 함유하는 것이 바람직하다. 단독 또는 배합된 항산화제, 예컨대 나트륨 비술파이트, 나트륨 술파이트 또는 아스코르브산이 적합한 안정화제이다. 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 또한 사용된다. 또한, 비경구 용액은 보존제, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 메틸 - 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.
- <879> 적합한 제약상 담체가 이 분야의 표준 참고문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다.

<880> 본 발명의 화합물을 투여하는데 유용한 대표적인 제약 투여형을 다음과 같이 설명할 수 있다:

<881> **캡슐**

<882> 다수의 단위 캡슐은 표준의 2조각 경질 젤라틴 캡슐을 각각 분말화 활성 성분 100 mg, 락토스 150 mg, 셀룰로스 50 mg 및 마그네슘 스테아레이트 6 mg으로 충전하여 제조할 수 있다.

<883> **연질 젤라틴 캡슐**

<884> 소화가능한 오일, 예컨대 대두유, 면실유 또는 올리브유 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고 정변위 펌프에 의해 젤라틴으로 주입하여 활성 성분 100 mg을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성할 수 있다. 캡슐은 세척 및 건조되어야 한다.

<885> **정제**

<886> 정제는 투여 단위가 활성 성분 100 mg, 콜로이드성 이산화규소 0.2 mg, 마그네슘 스테아레이트 5 mg, 미소결정 질 셀룰로스 275 mg, 전분 11 mg 및 락토스 98.8 mg이 되도록 통상의 절차에 의해 제조할 수 있다. 적합하게 코팅하여 맛을 증가시키거나 흡수를 지연시킬 수 있다.

<887> **주사가능 물질**

<888> 주사에 의해 투여하기 적합한 비경구용 조성물은 프로필렌 글리콜 및 물 10 부피% 중에서 활성 성분 1.5 중량%를 교반하여 제조할 수 있다. 용액은 염화나트륨에 의해 등장성이 되어야 하며, 멸균되어야 한다.

<889> **현탁제**

<890> 경구 투여용 수성 현탁제는 5 ml 각각이 미분된 활성 성분 100 mg, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 200 mg, 나트륨 벤조에이트 5 mg, 소르비톨 용액 U.S.P. 1.0 g 및 바닐린 0.025 ml를 함유하도록 제조할 수 있다.

<891> 본 발명의 화합물이 다른 항응고제와 배합된 경우, 예를 들어 일일 투여량은 환자의 체중 1 kg 당 화학식 I의 화합물 약 0.1 내지 100 mg 및 제2 항응고제 약 1 내지 7.5 mg일 수 있다. 정제 투여형에 있어서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 투여량 단위 당 약 5 내지 10 mg의 양으로 존재할 수 있고, 제2 항응고제는 투여량 단위 당 약 1 내지 5 mg의 양으로 존재할 수 있다.

<892> 일반적인 지침에 의해 본 발명의 화합물이 항혈소판제와 함께 투여되는 경우, 통상적인 일일 투여량은 환자의 체중 1 kg 당 화학식 I의 화합물 약 0.01 내지 25 mg 및 항혈소판제 약 50 내지 150 mg, 바람직하게는 화학식 I의 화합물 약 0.1 내지 1 mg 및 항혈소판제 약 1 내지 3 mg일 수 있다.

<893> 화학식 I의 화합물이 혈전용해제와 함께 투여되는 경우, 통상적인 일일 투여량은 환자의 체중 1 kg 당 화학식 I의 화합물 약 0.1 내지 1 mg일 수 있고, 혈전용해제의 경우, 단독으로 투여시 혈전용해제의 일반적인 투여량은 화학식 I의 화합물과 함께 투여된 경우에 약 70 내지 80% 감소될 수 있다.

<894> 2종 이상의 상기 제2 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 경우, 일반적으로 통상적인 일일 투여량 및 통상적인 투여형에서 각 성분의 양은, 조합으로 투여시 치료제의 부가 또는 상승 효과의 측면에서 단독으로 투여하는 경우의 제제의 일반적인 투여량에 비교하여 감소될 수 있다.

<895> 특히, 단일 투여 단위로 제공되는 경우, 조합된 활성 성분 사이에 화학적 상호작용이 존재할 수 있다. 이러한

이유로, 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합된 경우, 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합되더라도 활성 성분간의 물리적 접촉이 최소화되도록 (즉, 감소되도록) 제제화된다. 예를 들어, 한가지 활성 성분이 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 하나를 장용 코팅시킴으로써, 조합된 활성 성분간의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐 아니라, 이들 성분 중 하나가 위에서는 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 하나가 방출되는 것을 조절하는 것이 가능하다. 또한, 활성 성분 중 하나가 위장관 전체에서 지효성이 되게하고 또한 조합된 활성 성분간의 물리적 접촉을 최소화하도록 하는 물질로 코팅될 수 있다. 또한, 지효성 성분의 방출이 장에서만 발생하도록 이들 성분을 추가로 장용 코팅할 수 있다. 또 다른 접근법은 활성 성분을 더욱 분리시키기 위해서, 한 성분이 지효성 중합체 및(또는) 장용 방출 중합체로 코팅되고, 다른 성분이 또한 중합체, 예컨대 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 당업계에 공지된 다른 적합한 물질로 코팅된 조합 제품의 제제화를 포함한다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하도록 한다.

<896> 단일 투여형으로 투여되던지 동일한 방식으로 동일한 시간에 별개의 형태로 투여되던지간에 본 기재내용으로 뒷받침된 본 발명의 조합 제품의 성분들간의 접촉을 최소화하는 상기 방법 뿐 아니라 다른 방법들이 당업자에게 명백할 것이다.

<897> 본 발명의 다른 특성은 본 발명을 설명하나 이로써 제한되지 않는 하기의 예시적 실시양태에 의해 명백할 것이다.

실시예

<898> 실시예 1

<899> 3-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<900> 부분 A. 염화메틸렌 10 mL 중 DMAP 1.91 g의 용액에 트리클로로아세틸 클로라이드 1.45 mL를 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 1-(4-요오도페닐)-3-(4-모르폴리닐)-5,6-디히드로-2(1H)-피리디논 1.0 g을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시킨 후, 물로 급냉시키고 에테르로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 건조물로 농축시켜 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되는 조 생성물을 수득하였다.

<901> 부분 B. 에테르 20 mL, 물 1 mL 및 농축 HCl 1 mL의 혼합물 중의 상기로부터 얻은 조 물질을 3시간 동안 환류 가열하였다 (오일조 65°C). 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하여 생성물을 고체 (2 단계로 0.97 g, 81%)로서 수집하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300

MHz) δ 7.79 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7 Hz), 3.89 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.92 (2H, t, J=6.2 Hz) ppm.

<902>

<903> 부분 C. THF 20 mL 중 상기 제조된 "트리온" (0.5 g, 1.09 mmol), p-메톡시페닐히라진 HCl 염 (0.152 g, 1.09 mmol)의 혼합물을 트리에틸아민 0.30 mL로 실온에서 밤새 처리하였다. 반응 혼합물에 1N HCl 20 mL를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 화합물을 여과로 수집하였다 (0.42 g, 84%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ

8.78 (1H, s), 8.26 (2H, m), 7.92 (2H, m), 7.72 (2H, m), 7.46 (2H, m), 4.59 (2H, m) 4.09 (3H, s), 3.42 (2H, m) ppm.

LRMS (AP⁺) 462 (M⁺+1).

<904>

<905> 부분 D. DMF 20 mL 중 히드록시 화합물 (1.78 g, 3.86 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (232 mg, 60%, 5.79 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 MeI (0.36 mL, 5.79 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 물로 급냉시키고 에테르로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 건조물로 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(4-요오도페닐)-3-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (1.67 g, 91%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J=9.1 Hz), 4.02 (5H, m, 3개의 양성자 단일선), 3.80 (3H, s), 2.90 (2H, d, J=6.6 Hz) ppm.

<906>

<907>

부분 E. 오븐-건조된 플라스크를 6-(4-요오도페닐)-3-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 0.28 g, δ-발레로락탐 90 mg 및 무수 (분말화된) 탄산칼륨 70 mg로 충전시켰다. 고체를 탈기된 DMSO 3 mL에 용해시킨 후, 요오드화구리(I) 20 mg을 첨가하였다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 12시간 동안 교반하면서 120°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하여 급냉시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한 후, Na₂SO₄상에서 건조하고 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물 50 mg을 TFA 염 (15% 수율)으로서 수득하였다.

¹H NMR (MeOH-d₄, 300

MHz) δ 7.38 (2H, d, J=1.5 Hz), 7.35 (2H, d, J=1.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=10 Hz), 6.92 (2H, d, J=10 Hz), 4.06 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.96 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.89 (3H, t, J=7.0), 2.49 (3H, t, J=5.9 Hz), 1.94 (4H, m) ppm.

<908>

<909>

실시예 2

<910>

1-(4-메톡시페닐)-3-[(메틸아미노)메틸]-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<911>

부분 A. 교반 막대가 있는 오븐-건조된 플라스크를 진공-오븐 건조된 염화리튬 (1.6 g, 38 mmol) 및 수소화붕소 칼륨 (2.1 g, 38 mmol)으로 충전하였다. 시스템을 N₂로 플러싱하면서, 고체를 60 mL 건조 THF에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 0°C로 냉각시켰다. 건조 THF 40 mL에 용해된 에틸 6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트 (9 g, 17 mmol)의 용액을 교반중인 현탁액에 서서히 첨가하고, 0°C에서 시작하여 점차적으로 실온으로 가온시키면서 12시간 동안 반응을 지속하였다. 물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고, pH가 7.0일 때까지 소량의 1N HCl 수용액을 첨가하였다. 생성물이 용액으로부터 파쇄되면 이를 여과해 내고 진공 건조시켜 상응하는 알콜 6.9 g (83% 수율)을 수득하였다. LRMS (ES+) 476 (M+H)+.

<912>

부분 B. 상기 합성된 알콜 (850 mg, 1.8 mmol)을 함유하는, 교반 막대가 있는 진공-건조된 플라스크를 디클로로메탄 10 mL로 충전하고, N₂로 퍼징한 후 0°C로 냉각시켰다. 교반 용액에 삼브롬화인 (0.170 mL, 1.8 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0°C에서 시작한 후 점차적으로 실온으로 가온하면서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석한 후, NaHCO₃ 수용액으로 급냉시켰다. 유기상을 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조한 후 농축시켜 상응하는 브롬화물 1 g (정량적 수율)을 수득하였다. LRMS (ES+) 538,540 (M, M+2)+.

<913>

부분 C. 상기 반응으로 얻은 브롬화물 (1 g, 2 mmol)을 오븐-건조된 플라스크에 건조 THF 10 mL 중의 용액으로서 첨가하였다. 교반 막대 및 메틸아민 (5 mL, THF 중의 10 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 반응 용액에 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 농축하여 원하는 화합물 850 mg (85% 수율)을 오일로서 수득하였다. LRMS (ES+) 489 (M+H)+.

<914>

부분 D. 상기 반응으로 얻은 아민 850 mg (1.7 mmol)을 함유하는, 교반 막대가 있는 진공 건조된 플라스크를 디-tert-부틸 디카르보네이트 (860 mg, 3.5 mmol), 4-DMAP (10 mg, 0.09 mmol), 트리에틸아민 (1.2 mL, 8.7 mmol) 및 디클로로메탄 10 mL로 충전하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 다른 1.2 mL의 트리에틸아민을 반응물에 첨가한 후, 12시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 및 1N HCl 수용액을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 유기물을 분리하고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 로토랩 (rotovap)으로 농축하여 Boc-보호된 아민 490 mg (48% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ 7.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 4.56 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.85 (3H, s), 1.49 (9H, s) ppm.

<915>

<916>

부분 E. 교반 막대가 있는 오븐-건조된 플라스크를 미리 합성된 N-Boc 아미노 화합물 (100 mg, 0.17 mmol), δ-발레로락탐 (20 mg, 20 mmol), 4,5-비스-(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (30 mg, 50 mmol), 아세트산팔라듐(II) (8 mg, 30 mmol) 및 탄산세슘 (80 mg, 30 mmol)으로 충전하였다. 고체를 미리 탈기된 1,4-디옥산 (6 mL)에 용해시켰다. 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 12시간 동안 교반하면서 80°C로 가열하였다. 물을 첨가하여 반응물을 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조한 후 진공 중에 농축하여 상응하는 락탐 45 mg (47% 수율)을 수득하였다. LRMS (ES⁺) 560 (M+H)⁺,

<917>

부분 F. 클로로포름 (4 mL) 중에 용해된 락탐 (45 mg, 80 mmol) 용액을 교반 막대가 있는 오븐-건조된 플라스크로 이동시키고 N₂로 퍼징한 후, 시린지를 통하여 TFA (1 mL, 13 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 및 수성 NaHCO₃로 회석하였다. 유기 용액을 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조한 후 농축시키고 HPLC로 정제하여 13 mg을 TFA 염 (26% 수율)으로서 수득하였다.

LRMS (ES⁺) 460 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.82 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.06 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.81 (3H, s), 2.49 (2H, t, J=6.2 Hz), 1.94 (4H, t, J=3.3 Hz) ppm.

<918>

<919>

실시예 3

<920>

1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<921>

부분 A. 3-클로로-4-플루오로페닐 히드라진 (5.00 g, 31.14 mmol) 및 1-(4-요오도페닐)-4-(트리플루오로아세틸)-2,3-피페리딘디온 (12.8 g, 31.14 mmol)을 에탄올 120 mL 및 염산 (12 M) 4 mL와 함께 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에서 밤새 환류 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 EtOAc (200 mL)에 용해시키고 및 물 (100 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 이어서, Na₂SO₄상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 4:1의 헥산:에틸아세테이트를 이용하여 실리카 겔상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-[4-요오도페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온을 갈색 고체 (12.5 g, 75% 수율)로서 수득하였다.

LRMS (AP⁺): 536.1 (M+H)⁺. ¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.72 (d, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.19 (t, 3H), 7.06 (d, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.17 (t, 2H).

<922>

<923>

부분 B. 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-[4-요오도페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (0.54 g, 1.0 mmol), δ-발레로락탐 (0.12 g, 1.2 mmol), 1,2-디아미노시클로헥산 (11.4 mg, 0.1 mmol), K₃PO₄ (0.42 g, 2 mmol) 및 CuI (2 mg, 0.01 mmol)를 1,4-디옥산 5 mL에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤하에서 탈기시키고, N₂하에 110°C에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 디옥산을 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, HCl (1N, 30 mL), 물 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 1:2 헥산:에틸아세테이트를 이용하여 실리카 겔상 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 원하는 생성물 (0.41 g, 80% 수율)을 수득하였다.

LRMS (ES⁺): 507.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ
 7.68-7.65 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H),
 4.16 (t, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.47 (br, 3H), 3.17 (t,
 2H), 2.62 (t, 2H), 1.98-1.96 (m, 3H).

<924>

실시예 4

<925>

1-[3-(아미노메틸)-4-플루오로페닐]-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<926>

부분 A. 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (0.35 g, 0.69 mmol), Zn(CN)₂ (81 mg, 0.69 mmol), Pd₂(dba)₃ (63 mg, 0.07 mmol), dppf (77 mg, 0.14 mmol) 및 Zn (9 mg, 0.14 mmol)을 DMAC 15 mL에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에서 탈기시키고, N₂하에 140°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸아세테이트 (75 mL)를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하였다. 여액을 NaHCO₃ 포화 용액 (30 mL), 물 (30 mL x 3) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 이어서, 이를 Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 이용하여 실리카 겔상 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 2-플루오로-5-[7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일]벤조니트릴 (0.17 g, 50% 수율)을 수득하였다.

<927>

LRMS (AP⁺): 498.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.31 (s, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.96-1.93 (m, 4H).

<928>

부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (50 mg)을 수소첨가 용기에서 MeOH 20 mL에 용해시켰다. 상기 용액에 5% Pd/C (20 mg) 및 TFA 1 소적을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 psi하에 실온에서 5시간 동안 수소첨가 파르 (Parr) 진탕기에 두었다. 반응 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고 HPLC (C18 RP., 0.5% TFA, H₂O/MeCN 구배)를 통해 정제하여 표제 화합물 40 mg을 그의 TFA 염 (65%)으로서 수득하였다.

<929>

LRMS (ESI⁺): 502.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (br, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.48 (br, 2H), 1.93 (br, 4H).

<930>

실시예 5

<931>

1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<932>

아세트하이드록삼산 (54 mg, 0.72 mmol) 및 K₂CO₃ (0.2 g, 1.45 mmol)을 DMF 8 mL 및 H₂O 4 mL에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, DMF (2 mL) 중 2-플루오로-5-[7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일]벤조니트릴 (0.12 g, 0.24 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸아세테이트 (40 mL)와 물 (20 mL) 사이에서 분배하고, H₂O (20 mL x 3) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. HPLC (C18 RP., 0.5% TFA, H₂O/MeCN 구배) 정제로 표제 화합물 100 mg (67% 수율)을 그의 TFA 염으로서 수득하였다.

<933>

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 4.16 (t, 2H), 3.98 (br, 2H), 3.61 (br, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.60 (br, 2H), 1.98-1.89 (m, 4H).

<934>

<935> 실시예 6

<936> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로 [3,4-c]피리딘-7-온

<937> 부분 A. 4-요오도아닐린 (45.82 g, 209.2 mmol) 및 트리에틸아민 (65.61 mL, 470.7 mmol)을 THF (800 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. THF (200 mL)에 용해된 5-브로모발레릴 클로라이드 (50.0 g, 251.1 mmol)을 반응물에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각하고, 칼륨 tert-부톡시드 (70.43 g, 627.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축한 후 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 3N HCl (500 mL)에 재용해시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 250 mL)로 추출하고, 1N HCl (3 x 250 mL)로 세척하고 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0%~100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 51.03 g (81%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, j=8.4Hz, 2H), 7.03 (d, j=8.8Hz, 2H), 3.62 (t, j=5.9Hz, 2H), 2.56 (t, j=5.7Hz, 2H), 2.50-1.88 (m, 4H) ppm.

<938>

<939> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (85.17 g, 282.8 mmol) 및 오염화인 (205.91 g, 990.0 mmol)을 CHCl₃ (750 mL)에 용해시키고 3½시간 동안 환류시켰다. 반응물을 얼음 위에 부은 후, 물로 추가로 급냉시키고 CHCl₃ (3 x 400 mL)으로 추출하고, 염수 (1 x 400 mL)로 세척하고 건조시키고 (MgSO₄) 농축하였다. 상기 잔류물을 모르폴린 (400 mL)에 용해시키고 밤새 환류시켰다. 반응물을 농축하고, 용출액으로서 0%~100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 68 g (63%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, j=8.8Hz, 2H), 5.66 (t, j=4.8Hz, 1H), 3.82 (t, j=4.8Hz, 4H), 3.77 (t, j=6.8Hz, 2H), 2.89 (t, j=4.8Hz, 4H), 2.53-2.47 (m, 2H) ppm.

<940>

<941> 부분 C. 4-디메틸아미노피리딘 (3.92 g, 32.01 mmol)을 CH₂Cl₂ (130 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. 트리플루오로아세트산 무수물 (4.54 g, 32.01 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. CH₂Cl₂ (370 mL)에 용해된 부분 B로부터 얻은 상기 모르폴린-에나민 (10.25 g, 26.68 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고 0%~50% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체를 단리하였다. 중간체를 20% HCl (50 mL) 및 디에틸 에테르 (200 mL)에 용해시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고, 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 잔류물을 석유 에테르에 재용해시키고 고체를 여과하였다. 여액을 농축하여 9.99 g (78%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, j=8.8Hz, 2H), 3.93 (t, j=6.8Hz, 2H), 2.92 (t, j=6.8Hz, 2H) ppm.

<942>

<943> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 생성물 (10.0 g, 24.3 mmol) 및 4-메톡시히드라진 히드록로라이드 (4.28 g, 24.3 mmol)를 1N HCl (200 mL) 및 메탄올 (400 mL)에 용해시키고 밤새 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 물로 급냉시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 250 mL)로 추출하고 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0%~100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 9.28 g (74%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 7.69 (d, j=9.4Hz, 2H), 7.45 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.06 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.92 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.11 (t, j=6.8Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (t, j=6.5Hz, 2H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 514.3.

<944>

<945>

부분 E. δ -발레로락탐 (0.023 g, 0.214 mmol), 탄산세슘 (0.095 g, 0.292 mmol), 아세트산팔라듐(II) (0.004 g, 0.019 mmol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (0.015 g, 0.029 mmol)을 플라스크에 충전시키고 N_2 로 플라싱하였다. 1,4-디옥산 (2 mL)에 용해된 상기 트리플루오로메틸 중간체 (0.100 g, 0.195 mmol)를 시린지를 통하여 첨가하고, 플라스크를 N_2 로 플라싱하였다. 반응물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 25 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). HPLC로 정제하고 동결-건조하여 32.4 mg (34%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 7.46 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.35 (d, j=7.9Hz, 2H), 7.24 (d, j=8.7Hz, 2H), 6.93 (d, j=9.1Hz, 2H), 4.15 (t, j=6.8Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.17 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.64 (t, j=5.7Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 4H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 485.5.

<946>

<947>

실시예 7

<948>

1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<949>

실시예 6의 방법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 7.46 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.32 (d, j=8.5Hz, 2H), 7.21 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.92 (d, j=9.1Hz, 2H), 4.14 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.16 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.74-2.72 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 6H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 499.4.

<950>

<951>

실시예 8

<952>

1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페라지닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<953>

부분 A. 4-요오도아닐린 (45.82 g, 209.2 mmol) 및 트리에틸아민 (65.61 mL, 470.7 mmol)을 THF (800 mL)에 용해시키고 0°C로 냉각하였다. THF (200 mL)에 용해된 5-브로모발레틸 클로라이드 (50.0 g, 251.1 mmol)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각하고 칼륨 tert-부톡시드 (70.43 g, 627.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축한 후 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 3N HCl (500 mL)에 재용해시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 250 mL)로 추출하고, 1N HCl (3 x 250 mL)로 세척하고, 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 51.03 g (81%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 7.70 (d, j=8.4Hz, 2H), 7.03 (d, j=8.8Hz, 2H), 3.62 (t, j=5.9Hz, 2H), 2.56 (t, j=5.7Hz, 2H), 2.50-1.88 (m, 4H) ppm.

<954>

<955>

부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (85.17 g, 282.8 mmol) 및 오염화인 (205.91 g, 990.0 mmol)을 CHCl_3 (750 mL)에 용해시키고 3½시간 동안 환류시켰다. 반응물을 얼음 위에 부은 후 물로 추가로 급냉시키고, CHCl_3 (3 x 400 mL)로 추출하고 염수 (1 x 400 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4) 농축하였다. 상기 잔류물을 모르폴린 (400 mL)에 용해시키고 밤새 환류시켰다. 반응물을 농축하고, 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산

구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 68 g (63%)을 수득하였다:

¹H

NMR (CDCl₃) δ 7.68 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, j=8.8Hz, 2H),
5.66 (t, j=4.8Hz, 1H), 3.82 (t, j=4.8Hz, 4H), 3.77
(t, j=6.8Hz, 2H), 2.89 (t, j=4.8Hz, 4H), 2.53-2.47 (m, 2H)
ppm.

<956>

<957>

부분 C. 4-디메틸아미노피리딘 (3.92 g, 32.01 mmol)을 CH₂Cl₂ (130 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각하였다. 트리플루오로아세트산 무수물 (4.54 g, 32.01 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. CH₂Cl₂ (370 mL)에 용해된 부분 B로부터 얻은 상기 모르폴린-에나민 생성물 (10.25 g, 26.68 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축하고, 0%-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체를 단리하였다. 중간체를 20% HCl (50 mL) 및 디에틸 에테르 (200 mL)에 용해시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고, 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하고 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 잔류물을 석유 에테르에 재용해시키고 고체를 여과하였다. 여액을 농축하여 9.99g (78%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77

(d, j=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, j=8.8Hz, 2H), 3.93 (t, j=6.8Hz,
2H), 2.92 (t, j=6.8Hz, 2H) ppm.

<958>

<959>

부분 D. 부분 C로부터 얻은 생성물 (10.0 g, 24.3 mmol) 및 4-메톡시히드라진 히드로클로라이드 (4.28 g, 24.3 mmol)를 1N HCl (200 mL) 및 메탄올 (400 mL)에 용해시키고 밤새 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 물로 급냉시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 250 mL)로 추출하고 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 9.28 g (74%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (d, j=9.4Hz, 2H), 7.45

(d, j=8.8Hz, 2H), 7.06 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.92 (d, j=9.2Hz,
2H), 4.11 (t, j=6.8Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (t, j=6.5Hz,
2H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 514.3.

<960>

<961>

부분 E. 4-벤질옥시카르보닐피페라진-2-온 (0.050. 214 mmol), 탄산세슘 (0.095 g, 0.292 mmol), 아세트산팔라듐(II) (0.004 g, 0.019 mmol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (0.015 g, 0.029 mmol)을 플라스크에 충전시키고 N₂로 플라싱하였다. 1,4-디옥산 (2 mL)에 용해된 상기 트리플루오로메틸 중간체 (0.100 g, 0.195 mmol)를 시린지를 통하여 첨가하고, 플라스크를 N₂로 플라싱하였다. 반응물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하고 염수 (1 x 25 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 락탐 (0.091 g, 0.146 mmol)을 6N HCl (20 mL) 및 MeOH (5 mL)에 용해시키고 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 물 (20 mL)로 급냉시키고 에테르 (3 x 20 mL)로 세척하고, 1N NaOH로 pH 12로 염기화하고, 에테르 (3 x 20 mL)로 다시 추출하고, 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). HPLC로 정제 및 동결-건조하여 1 mg (1% 전체)을 수득하였다:

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.37 (d, j=9.0Hz, 2H), 7.328d, j=8.3Hz, 2H), 7.24-
7.18 (m, 2H), 6.84 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.05 (t, j=6.6Hz, 2H),
3.79-3.60 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 3.32(bs, 2H), 3.16
(t, j=6.5Hz, 2H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 486.4.

<962>

<963>

실시예 9

<964>

1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-이미다졸리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라

졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<965> 미리 제조된 트리플루오로메틸 중간체 (부분 D, 실시예 6, 0.120 g, 0.234 mmol), 2-이미다졸리돈 (0.025 g, 0.281 mmol), 탄산칼륨 (0.081 g, 0.257 mmol), 1,10-페난트랄린 (0.006 g, 0.012 mmol) 및 DMSO (6 mL)를 플라스크에 충전시키고 15분 동안 탈기시켰다. 요오드화구리(I) (0.007 g, 0.012 mmol)를 첨가하고, 반응물을 130°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 H₂O (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)로 급냉시키고, H₂O (3 x 20 mL)로 세척하고 염수 (1 x 30 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). HPLC로 정제 및 동결-건조하여 29.1 mg (2.6%)을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ

7.53-7.45 (m, 4H), 7.28 (d, j=11.0Hz, 2H), 6.92 (d, j=9.1Hz, 2H), 4.12 (t, j=6.8Hz, 2H), 3.96 (t, j=8.1Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (t, j=8.2Hz, 2H), 3.16 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm;

질량 분석 (M+H)⁺ 472.5.

<966>

<967> 실시예 10

<968> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-테트라히드로-1(2H)-피리미디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<969> 실시예 6의 방법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46 (d, j=8.8Hz, 4H), 7.34-

7.24 (m, 2H), 6.93 (d, j=9.1Hz, 2H), 4.15 (t, j=6.8Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (t, j=5.7Hz, 2H), 3.63 (t, j=5.7Hz, 2H), 3.17 (t, j=6.4Hz, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H) ppm; 질량 분석

(M+H)⁺ 486.5.

<970>

<971> 실시예 11

<972> 6-[4-(3-에틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페닐]-1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<973> 실시예 6의 방법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58-7.47 (m, 5H), 7.28

(d, j=7.3Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 4H), 6.52 (t, j=2.4Hz, 1H), 4.14 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.91 (q, j=7.6Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (t, j=6.6Hz, 2H), 1.23 (t, j=7.2Hz, 3H)

ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 548.5.

<974>

<975> 실시예 12

<976> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르보닐트릴

<977> 부분 A. 4-요오도아닐린 (45.82 g, 209.2 mmol) 및 트리에틸아민 (65.61 mL, 470.7 mmol)을 THF (800 mL)에 용해시키고 0°C로 냉각하였다. THF (200 mL)에 용해된 5-브로모발레릴 클로라이드 (50.0 g, 251.1 mmol)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각하고, 칼륨 tert-부톡시드 (70.43 g, 627.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축한 후 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 3N HCl (500 mL)에 재용해하고, 에틸 아세테이트 (2 x 250 mL)로 추출하고, 1N HCl (3 x 250 mL)로 세척하고, 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 51.03 g (81%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3) \delta$ 7.70 (d, j=8.4Hz, 2H), 7.03 (d, j=8.8Hz, 2H), 3.62 (t, j=5.9Hz, 2H), 2.56 (t, j=5.7Hz, 2H), 2.50-1.88 (m, 4H) ppm.

<978>

<979> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (85.17 g, 282.8 mmol) 및 오염화인 (205.91 g, 990.0 mmol)을 CHCl_3 (750 mL)에 용해시키고 3½시간 동안 환류시켰다. 반응물을 얼음 위에 부은 후, 물로 추가로 급냉시키고, CHCl_3 (3 x 400 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 400 mL)로 세척하고 건조시키고 (MgSO_4) 농축하였다. 상기 잔류물을 모르폴린 (400 mL)에 용해시키고 밤새 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 68 g (63%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3) \delta$ 7.68 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, j=8.8Hz, 2H), 5.66 (t, j=4.8Hz, 1H), 3.82 (t, j=4.8Hz, 4H), 3.77 (t, j=6.8Hz, 2H), 2.89 (t, j=4.8Hz, 4H), 2.53-2.47 (m, 2H) ppm.

<980>

<981> 부분 C. 농축 HCl (40 mL) 중의 p-아니시딘 (16 g, 0.129 mol)에, -5°C로 냉각시킨 H_2O 100 mL 및 H_2O (60 mL) 중의 아질산나트륨 (9.4 g, 0.136 mol)을 첨가하였다. 디아조화물을 20분 동안 차갑게 교반하고, 에틸클로로아세토아세테이트 (22 g, 0.133 mol), 에탄올 (100 mL), 아세트산나트륨 (32 g, 0.389 mol) 및 H_2O (400 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 생성물이 흑색 고체 (30 g)로서 침전되었고, 이를 수집하여 진공중에 건조시켰다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3) \delta$ 8.28 (s, 1H), 7.18 (d, j=9.1Hz, 2H), 6.90 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.41 (q, j=7Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.42 (t, j=7.3Hz, 3H) ppm.

<982>

<983> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 조 클로로 에스테르 히드라존 (30 g, 0.117 mol), 실시예 6으로부터 얻은 요오도-모르폴린 에나민 (29.9 g, 0.078 mol) 및 트리에틸아민 (74 mL, 0.53 mol)을 톨루엔 (400 mL) 중에서 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물로 세척하고 건조하였다 (Na_2SO_4). 용출액으로서 1:1 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 모르폴린 중간체를 수득하였다. 모르폴린 중간체를 CH_2Cl_2 (500 mL) 중의 트리플루오로아세트산 (50 mL)으로 24시간 동안 처리한 후, 물로 세척하고 건조시켜 (Na_2SO_4) 에스테르/요오도 28.8 g (71%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)+ 517.9

<984>

부분 E. 크실렌 (250 mL) 중의 염화암모늄 (1 g, 19 mmol)에 트리메틸 암모늄 (2M 헵탄, 19.3 mL, 38 mmol)을 첨가하고 20분 동안 교반하였다. 부분 D로부터 얻은 상기 에스테르 (9.1 g, 17.6 mmol)를 첨가하고 반응물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 0°C로 냉각하고, HCl로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 수득된 아마이드/니트릴 혼합물을 24시간 동안 CH_2Cl_2 (400 mL) 중의 30% H_2O_2 (70 mL), 10% NaOH (150 mL)로 처리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고 물로 세척하고 건조시켜 (Na_2SO_4) 아마이드 6.18 g (72%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3) \delta$ 7.68 (d, j=8.5Hz, 2H), 7.47 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.09 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.95 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.10 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (t, j=6.6, 2H) ppm.

<985>

<986> 부분 F. 150 mL 아세토니트릴에 용해된 DMF (4.28 mL, 55.3 mmol)에 염화옥살릴 (3.99 mL, 46.1 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 모든 기체 발생이 중지될 때까지 교반하였다. 부분 E로부터 얻은 상기 아마이드 (9.0 g, 18.4 mmol)를 첨가하고 균질 혼합물이 형성될 때까지 교반하였다. 피리딘 (7.45 mL, 92.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 급냉시키고 에테르로 추출하고, 염수로 세척하고 건조시켜 (Na_2SO_4) 니트릴 6.54 g (75%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 7.70 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.45 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.05 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.92 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.13 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 470.9.

<987>

부분 G. δ -발레로락탐 (0.127 g, 1.276 mmol), 탄산세슘 (0.520 g, 1.595 mmol), 아세트산팔라듐(II) (0.024 g, 0.106 mmol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (0.092 g, 0.159 mmol)을 플라스크에 충전시키고 N₂로 플라싱하였다. 1,4-디옥산 (10 mL)에 용해된 부분 F로부터 얻은 상기 트리플루오로메틸 중간체 (0.500 g, 1.063 mmol)를 시린지를 통하여 첨가하고, 플라스크를 N₂로 플라싱하였다. 반응물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 25 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). HPLC로 정제 및 동결-건조하여 104.2 mg (22%)을 수득하였다;

<988>

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ

7.46 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 4H), 6.93 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.15 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.17 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 4H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 442.3.

<989>

<990>

실시예 13

<991>

1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(1H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로 [3,4-c]피리딘-7-온

<992>

부분 A. 4-요오도아닐린 (45.82 g, 209.2 mmol) 및 트리에틸아민 (65.61 mL, 470.7 mmol)을 THF (800 mL)에 용해시키고 0°C로 냉각하였다. THF (200 mL)에 용해된 5-브로모발레릴 클로라이드 (50.0 g, 251.1 mmol)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각하고 칼륨 tert-부톡사이드 (70.43 g, 627.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축한 후 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 3N HCl (500 mL)에 재용해시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 250 mL)로 추출하고, 1N HCl (3 x 250 mL)로 세척하고, 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 51.03 g (81%)을 수득하였다:

<993>

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 7.70 (d, j=8.4Hz, 2H), 7.03

(d, j=8.8Hz, 2H), 3.62 (t, j=5.9Hz, 2H), 2.56 (t, j=5.7Hz, 2H), 2.50-1.88 (m, 4H) ppm.

<994>

부분 B. 부분 A로부터 얻은 상기 락탐 중간체 (85.17 g, 282.8 mmol) 및 오염화인 (205.91 g, 990.0 mmol)을 CHCl₃ (750 mL)에 용해시키고 ½시간 동안 환류시켰다. 반응물을 얼음 위에 부은 후 물로 추가로 급냉시키고, CHCl₃ (3 x 400 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 400 mL)로 세척하고 건조시키고 (MgSO₄) 농축하였다. 상기 잔류물을 모르폴린 (400 mL)에 용해시키고 밤새 환류시켰다. 반응물을 농축하고, 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 68 g (63%)을 수득하였다:

<995>

^1H

NMR (CDCl₃) δ 7.68 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, j=8.8Hz, 2H),

5.66 (t, j=4.8Hz, 1H), 3.82 (t, j=4.8Hz, 4H), 3.77

(t, j=6.8Hz, 2H), 2.89 (t, j=4.8Hz, 4H), 2.53-2.47 (m, 2H)

ppm.

<996>

부분 C. 농축 HCl (40 mL) 중의 p-아니시딘 (16 g, 0.129 mol)에 -5°C로 냉각된 H₂O 100 mL 및 H₂O (60 mL) 중의 아질산나트륨 (9.4 g, 0.136 mol)을 첨가하였다. 디아조화물을 20분 동안 차갑게 교반하고, 에틸클로로아세토아세테이트 (22 g, 0.133 mol), 에탄올 (100 mL), 아세트산나트륨 (32 g, 0.389 mol) 및 H₂O (400 mL)의 혼

합물을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 생성물이 흑색 고체 (30 g)로서 침전되면 이를 수집하고 진공 중에 건조시켰다.

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.28 (s, 1H), 7.18 (d, j=9.1Hz, 2H), 6.90 (d, j=9.2Hz, 2H),
4.41 (q, j=7Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.42 (t, j=7.3Hz, 3H) ppm.

<997>

<998> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 조 클로로 에스테르 히드라존 (30 g, 0.117 mol), 부분 B로부터 얻은 요오도-모르폴린 (29.9 g, 0.078 mol) 및 트리에틸아민 (74 mL, 0.53 mol)을 24시간 동안 톨루엔 (400 mL) 중에서 환류 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물로 세척하고 건조하였다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 1:1 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 모르폴린 중간체를 수득하였다. 모르폴린 중간체를 CH₂Cl₂ (500 mL) 중의 트리플루오로아세트산 (50 mL)으로 24시간 동안 처리한 후, 물로 세척하고 건조시켜 (Na₂SO₄) 에스테르/요오도 28.8 g (71%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 517.9

<999>

부분 E. 크실렌 (250 mL) 중의 염화암모늄 (1 g, 19 mmol)에 트리메틸 암모늄 (2M 헵탄, 19.3 mL, 38 mmol)을 첨가하고 20분 동안 교반하였다. 상기 에스테르 (9.1 g, 17.6 mmol)를 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고 HCl로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고 염수로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 수득한 아마이드/니트릴 혼합물을 CH₂Cl₂ (400 mL) 중의 30% H₂O₂ (70 mL), 10% NaOH (150 mL)로 24시간 동안 처리하였다. 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하고 물로 세척하고 건조시켜 (Na₂SO₄) 아마이드 6.18 g (72%)을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68

(d, j=8.5Hz, 2H), 7.47 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.09 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.95 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.10 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (t, j=6.6, 2H) ppm.

<1000>

<1001> 부분 F. 150 mL 아세토니트릴에 용해된 DMF (4.28 mL, 55.3 mmol)에 염화옥살릴 (3.99 mL, 46.1 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 기체 발생이 중단될 때까지 교반하였다. 상기 아마이드 (9.0 g, 18.4 mmol)를 첨가하고 균질 혼합물이 형성될 때까지 교반하였다. 피리딘 (7.45 mL, 92.2 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 급냉시키고, 에테르로 추출하고 염수로 세척하고 건조시켜 (Na₂SO₄) 니트릴 6.54 g (75%)을 수득하였다;

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.70 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.45 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.05 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.92 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.13 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 470.9.

<1002>

<1003> 부분 G. 트리부틸 염화주석 (0.142 g, 1.06 mmol)을 0°C에서 THF (2 mL) 중 아지드화나트륨 (0.553 g, 8.51 mmol)의 용액에 적가하였다. 상기 니트릴 (0.500 g, 1.06 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 6N HCl (4 mL)로 서서히 급냉시키고 H₂O (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고 염수 (1 x 25 mL)로 세척하고 건조시켜 (Na₂SO₄) 455 mg (83%)을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (d, j=8.4Hz, 2H),

7.44 (d, j=8.7Hz, 2H), 7.18 (d, j=7.7Hz, 1H), 7.08 (d, j=8.4Hz, 2H), 6.92 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.14 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (t, j=6.4Hz, 2H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 514.0.

<1004>

<1005> 부분 H. 트리페닐메틸 클로라이드 (0.230 g, 0.826 mmol) 및 10N NaOH (0.10 mL, 0.991 mmol)를 톨루엔 (10 mL)에 용해된 상기 테트라졸 (0.424 g, 0.826 mmol)에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (50

mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고 건조시켜 (Na₂SO₄) 보호된 테트라졸 중간체를 수득하였다. δ-발레로락탐 (0.106 g, 1.07 mmol), 탄산세슘 (0.437 g, 1.34 mmol), 아세트산팔라듐(II) (0.020 g, 0.089 mmol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (0.123 g, 0.134 mmol)을 플라스크에 충전시키고 N₂로 플라싱하였다. 1,4-디옥산 (10 mL)에 용해된 보호된 테트라졸/요오도 중간체 (0.676 g, 0.895 mmol)를 시린지를 통하여 첨가하고, 플라스크를 N₂로 플라싱하였다. 반응물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (75 mL) 및 물 (75 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 75 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 보호된 테트라졸/락탐 중간체를 수득하였다. 보호된 테트라졸/락탐 중간체 (0.249 g, 0.322 mmol), 트리플루오로아세트산 (5 mL), 물 (5 mL) 및 THF (30 mL)를 플라스크에 충전시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 트리플루오로아세트산 (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 10N NaOH로 pH 10으로 염기화하고, CH₂Cl₂ (3 x 75 mL)로 세척하였다. 수층을 1N HCl로 pH 3으로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). HPLC로 정제 및 동결-건조하여 13.4 mg (4% 전체)을 수득하였다;

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.54 (d, j=8.8Hz, 3H), 7.43 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.00 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.20 (t, j=6.8Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (t, j=5.3Hz, 2H), 3.42 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.51 (t, j=6.1Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 4H) ppm; 질량 분석 (M+H)⁺ 485.3.

<1006>

<1007>

실시예 14

<1008>

1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-([5-(2-옥소-1-피페리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드

<1009>

부분 A. 1-L 화염-건조된 플라스크를 LiHMDS 130 mL (130 mmol; THF 중 1.0 M) 및 에틸 에테르 410 mL로 충전하였다. 생성된 용액을 -78°C로 냉각시키고, 2-아세틸푸란 (14 g, 12 mmol)을 한번에 첨가하였다. 5분 후에 디-tert-부틸 옥살레이트를 에테르 100 mL 중의 용액으로서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간에 걸쳐 23°C로 가온하고 실온에서 20시간 동안 유지하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 생성된 베이지색 침전물을 에테르 100 mL로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 오븐에서 1시간 동안 건조시켜 리튬 1-tert-부톡시-4-(2-푸릴)-1,4-디옥소-2-부텐-2-올레이트 (25 g, 83%)를 크림색의 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

<1010>

<1011>

부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (13 g, 54 mmol)에 2-플루오로-5-히드라지노벤조니트릴 히드로클로라이드 (10 g, 54 mmol) 및 아세트산 250 mL를 첨가하였다. 생성된 오렌지색 혼합물을 실온에서 20시간 동안 유지한 후, 건조물로 농축하였다. 생성된 잔류물을 헥산 중의 30% CHCl₃에 취하고 여과하여 tert-부틸 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-(2-푸릴)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (18 g, 95%)를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 354.2

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64-7.78 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 1.61 (s, 9H).

<1012>

<1013>

부분 C. 부분 B로부터 얻은 생성물 (10 g, 28 mmol)에 CH₂Cl₂ 125 mL 및 트리플루오로아세트산 125 mL를 첨가하였다. 생성된 흑색 용액을 N₂하에 실온에서 2시간 동안 유지한 후, 건조물로 농축하였다. 생성된 고체를 진공 오븐 중에서 4시간 동안 건조시켜 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-(2-푸릴)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (8.4 g, 99%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺):

298.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 1H),
7.51 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.47 (m, 1H),
6.35 (m, 1H).

<1014>

<1015>

부분 D. 부분 C로부터 얻은 생성물 (4.1 g, 14 mmol)에 CH₂Cl₂ 23 mL 및 CH₂Cl₂ 중의 2.0 M 염화옥살릴 (10 mL, 21 mmol)을 첨가하였다. DMF (10 소적)를 갈색 혼합물에 적가한 후, 모든 고체를 30분에 걸쳐 용해시켰다. 더 이상 기체가 발생하지 않을 때, 갈색 용액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂ 100 mL에 재용해시키고, 디옥산 중의 0.5 M 암모니아 (110 mL, 55 mmol)를 캐놀라를 통해 첨가하였다. 30분 후, 생성된 현탁액을 농축하고 H₂O에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 70 mL)로 세척하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂ 10 mL에 용해시키고, 헥산 50 mL를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 헥산 50 mL로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-(2-푸틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (2.5 g, 62%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 297.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (s, 1H),
7.33 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.46 (m, 1H),
6.36 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H).

<1016>

<1017>

부분 E. 부분 D로부터 얻은 생성물 (2.5 g, 8.3 mmol)에 H₂O (51 mL), 5% 수성 NaH₂PO₄ (35 mL) 및 tert-부탄올 (51 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온하고 KMnO₄ (8.0 g, 51 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 추가의 10분 후, 생성된 자색 슬러리를 0°C로 냉각하고, 포화 수성 중아황산나트륨 200 mL를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, H₂O 300 mL로 세척하고 여액을 농축 HCl로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (6 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하였다. 농축하여 3-(아미노카르보닐)-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (1.6 g, 71%)을 황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS

(ESI⁺): 275.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.03 (m, 1H), 7.90
(m, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.44 (s, 1H).

<1018>

<1019>

부분 F. 5-니트로-1H-인돌 (2.5 g, 15 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.6 g, 17 mmol) 및 DMAP (190 mg, 1.5 mmol)를 THF 150 mL에 용해시켰다. 용액을 N₂하에 12시간 동안 실온에서 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 취하고 혼합물을 여과하였다. 여과된 고체를 헥산 100 mL로 세척하고 건조시켜 tert-부틸-5-니트로-1H-인돌-1-카르복실레이트를 회백색 고체 (3.1 g, 78%)로서 수득하였다.

LRMS (AP⁺): 304.2

(M+H+ACN)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, 1H), 8.23-8.29 (m,
2H), 7.75 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 1.71 (s, 9H).

<1020>

<1021>

부분 G. 부분 F로부터 얻은 생성물 (1.0 g, 4.3 mmol)을 MeOH 100 mL에 용해시켰다. 수산화팔라듐, 20 중량% Pd, 테구사 형 (Degussa type) (100 mg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 분위기 (50 psi)하에서 격렬하게 진탕시켰다. 5시간 후에 흑색 혼합물을 여과하고 농축하여 tert-부틸-5-아미노-1-인돌린카르복실레이트를 갈색 오일 (0.98 g, 98%)로서 수득하였다.

LRMS

(ESI⁺): 235.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (br m, 3H),
3.96 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.55 (br s, 9H).

<1022>

<1023>

부분 H. tert-부틸-5-아미노-1-인돌린카르복실레이트 (1.90 g, 8.2 mmol)에 5-브로모발레릴 클로라이드 (1.4

mL, 9.0 mmol) 및 THF 18 mL를 첨가하였다. 실온에서 N₂하에 5분 동안 교반한 후에, 칼륨 tert-부톡시드 (9 mL, 9 mmol; THF 중의 1.0 M)를 한번에 첨가하고, 생성된 갈색 용액을 N₂하에 30분 동안 교반하였다. 두번째 부분의 칼륨 tert-부톡시드 (9 mL)를 첨가하고, 생성된 갈색 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 추가의 0.10 mL 부분의 5-브로모발레릴 클로라이드 및 4.5 mL 부분의 칼륨 tert-부톡시드를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 H₂O (80 mL)에 부었다. 수성층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸-5-(2-옥소-1-피페리디닐)-1-인돌린카르복실레이트를 분홍색 고체 (1.30 g, 50%)로서 수득하였다.

LRMS

(AP⁺): 317.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40-7.80 (br m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.55 (br m, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.49 (br m, 2H), 1.91 (br m, 4 H), 1.52 (s, 9H).

<1024>

<1025>

부분 I. 부분 H로부터 얻은 생성물 (1.30 g, 4.2 mmol)을 CH₂Cl₂ 30 mL에 용해시키고 실온에서 N₂하에 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (30 mL)을 첨가하고 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 황색 용액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc (50 mL)에 용해시키고 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 세척하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축하여 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-2-피페리딘 (740 mg, 81%)을 베이지색 고체로서 수득하였다 (LC/MS (ESI⁺): 217.2 (M+H)⁺). 상기 고체에 3-(아미노카르보닐)-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (1.00 g, 3.8 mmol) (상기 부분 E 참조)을 첨가한 후, 피리딘 28 mL 및 DMF 6.8 mL를 첨가하였다. 1,3-디이소프로필-카르보디이미드 (0.59 mL, 3.8 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1N 수성 HCl (70 mL)에 붓고 EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하여 조 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-[[5-(2-옥소-1-피페리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐]-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (1.20 g; LC/MS (ESI⁺): 473.2 (M+H)⁺)를 갈색 잔류물로서 수득하였다. 상기 잔류물을 DMF 18 mL 및 H₂O 3 mL에 용해시켰다. 탄산칼륨 (1.70 g, 13 mmol) 및 아세트히드록삼산 (470 mg, 6.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 분위기하에서 50°C로 가온하였다. 2시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (60 mL)에 부었다. 유기층을 H₂O (2 x 50 mL), 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조하였다. 여과 및 농축하여 갈색 오일성 잔류물을 수득하고, 이를 예비 LC/MS (C18 역상, CH₃CN/H₂O 중 0.05% TFA로 용출함)로 정제하여 최종 생성물의 TFA 염을 수득하였다. 상기 염을 포화 수성 NaHCO₃ (15 mL)에 용해시키고 수성층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하여 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-[[5-(2-옥소-1-피페리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐]-1H-피라졸-3-카르복스아미드를 백색 고체 (2 단계로 150 mg, 7.3%)로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺):

486.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.51-7.57 (br m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.28 (br m, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.15 (br m, 2H), 2.36 (br s, 2H), 1.82 (br s, 4H).

<1026>

<1027>

실시예 15

<1028>

1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-[[6-(2-옥소-1-피페리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐]-1H-피라졸-3-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

<1029>

상기 기재한 일반적인 방법에 따라 6-니트로-1H-인돌을 이용하여 동일한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. LC/MS (ESI⁺): 486.2 (M+H-TFA)⁺.

<1030> 실시예 16

<1031> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-([5-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드

<1032> 부분 A. 5-브로모발레틸 클로라이드 대신에 6-브로모헥사노일 클로라이드를 이용하여 실시예 15의 부분 C에서와 같이 제조된 tert-부틸 5-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-1-인돌린카르복실레이트 (140 mg, 0.42 mmol)에 디옥산 중의 4.0 M HCl 10 mL를 첨가하였다. 생성된 용액을 N₂하에 2시간 동안 실온에서 유지한 후 농축하였다. 생성된 잔류물을 EtOAc 25 mL에 용해시키고 유기층을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 세척하고 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하여 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)헥사히드로-2H-아제핀-2-온 (96 mg, 100%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 231.2

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.9 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.66 (br m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.65 (br s, 2H), 1.78 (br s, 6H).

<1033>

<1034> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (95 mg, 0.41 mmol)에 3-(아미노카르보닐)-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (94 mg, 0.34 mmol), 피리딘 3.3 mL 및 DMF 0.70 mL를 첨가하였다. 1,3-디이소프로필 카르보디이미드 (0.059 mL, 0.38 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 적색 혼합물을 1N 수성 HCl (70 mL)에 붓고 EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 1-5% MeOH)로 정제하여 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-([5-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (98 mg, 49%)를 갈색 잔류물로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 487.1

(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.08 (br m, 1H), 7.97 (br d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.43 (br t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.00 (br d, 1H), 4.24 (br m, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.16 (br m, 2H), 2.66 (br s, 2H), 1.79 (br s, 6H).

<1035>

<1036> 부분 C. 부분 B로부터 얻은 생성물 (92 mg, 0.19 mmol)에 DMF 8.8 mL 및 H₂O 3.4 mL를 첨가하였다. 탄산칼륨 (130 g, 0.95 mmol) 및 아세트히드록삼산 (36 mg, 0.47 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 분위기하에서 50 °C로 가온하였다. 2시간 후에 반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (50 mL)에 부었다. 유기층을 H₂O (2 x 15 mL), 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조하였다. 여과 및 농축하여 갈색 오일성 잔류물을 수득하고 이를 방사형 크로마토그래피 (2% NH₄OH를 함유하는 CH₂Cl₂ 중의 10% MeOH)로 정제하여 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-([5-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (11 mg, 12%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺): 500.1 (M+H)⁺.

<1037> 실시예 17

<1038> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-([6-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드

<1039> 부분 A. 출발 물질로서 6-니트로-1H-인돌을 이용하여 실시예 14의 부분 F에 따라 제조한 tert-부틸-6-니트로-1H-인돌-1-카르복실레이트 (3.80 g, 14 mmol)에 MeOH 150 mL 및 EtOAc 150 mL를 첨가하였다. 용액에 N₂ 스트림을 적용시키고 10 중량% Pd/C (100 mg)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 14시간 동안 수소 분위기 (50 psi)에서 방치한 후 여과하고 농축하였다. 생성된 갈색 잔류물 (3.34 g, 100%)을 분석 (LC/MS)하여 tert-부틸 6-아미노-1-인돌린카르복실레이트:tert-부틸-6-아미노-1H-인돌-1-카르복실레이트의 20:80 혼합물임을 밝혀내었다. LC/MS (ESI⁺): 233.1 (인돌 M+H)⁺, 235.1 (인돌린 M+H)⁺.

<1040> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 혼합물 (400 mg, 1.7 mmol)에 6-브로모헥사노일 클로라이드 (0.26 mL, 1.7 mmol)

및 THF 15 mL를 첨가하였다. 칼륨 tert-부톡시드 (1.90 mL, 1.9 mmol; THF 중 1.0 M)를 첨가하고, 흐린 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 칼륨 tert-부톡시드의 두번째 1.90 mL 부분을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응물을 1N HCl (70 mL)에 붓고 수성층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 6-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-1-인돌린카복실레이트 및 tert-부틸 6-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-1H-인돌-1-카복실레이트의 혼합물 (340 mg, 60%)을 적색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI+): 329.3 (인돌 M+H)+, 331.2 (인돌린 M+H)+.

<1041> 부분 C. 부분 B로부터 얻은 생성물에 트리플루오로아세트산 5 mL 및 NaBH₃CN (260 mg, 4.1 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 추가의 100 mg 부분의 수소화붕소염을 첨가하였다. 혼합물을 14시간 동안 교반하고 또다른 100 mg 부분을 첨가하였다. 반응물을 N₂하에 24시간 동안 실온에서 유지한 후에, 혼합물을 농축하고 1N NaOH (25 mL)에 부었다. 수성층을 EtOAc (3 x 25 mL)로 세척하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 5% MeOH)로 정제하여 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)헥사히드로-2H-아제핀-2-온을 황색 발포체 (90 mg, 38%)로서 단독으로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.24 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.60-3.85 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.69 (br s, 2H), 1.82 (br s, 6H).

<1042> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 생성물 (90 mg, 0.39 mmol)에 3-(아미노카르보닐)-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카복실산 (89 mg, 0.33 mmol), 피리딘 3.0 mL 및 DMF 1.0 mL를 첨가하였다. 1,3-디이소프로필 카르보디이미드 (0.056 mL, 0.36 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 14시간 동안 교반하였다. 적색 혼합물을 1N 수성 HCl (70 mL)에 붓고 EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고 생성된 잔류물을 예비 LC/MS (C18 역상, CH₃CN/H₂O 중의 0.05% TFA로 용출함)로 정제하여 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-{{[6-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐}-1H-피라졸-3-카복사미드 (67 mg, 29%)를 백색 발포체로서 수득하였다. LC/MS (ESI+): 487.2 (M+H)+.

<1044> 부분 E. 부분 D로부터 얻은 생성물 (67 mg, 0.11 mmol)에 DMF 6.3 mL 및 H₂O 2.5 mL를 첨가하였다. 탄산칼륨 (95 g, 0.69 mmol) 및 아세트하이드록삼산 (26 mg, 0.34 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 분위기하에서 50 °C로 가온하였다. 2시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (50 mL)에 부었다. 유기층을 H₂O (2 x 15 mL), 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조하였다. 여과 및 농축하여 갈색 오일성 잔류물을 수득하고, 이를 예비 LC/MS (C18 역상, CH₃CN/H₂O 중의 0.05% TFA로 용출함)로 정제하여 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-{{[6-(2-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐}-1H-피라졸-3-카복사미드 트리플루오로아세테이트 (33 mg, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI+): 500.2 (M+H-TFA)+.

<1045> 실시예 18

<1046> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복사미드

<1047> 부분 A. 4-요오도아닐린 (45.82 g, 209.2 mmol) 및 트리에틸아민 (65.61 mL, 470.7 mmol)을 THF (800 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각하였다. THF (200 mL)에 용해된 5-브로모발레릴 클로라이드 (50.0 g, 251.1 mmol)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각하고 칼륨 tert-부톡시드 (70.43 g, 627.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축한 후 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 3N HCl (500 mL)에 재용해시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 250 mL)로 추출하고 1N HCl (3 x 250 mL)로 세척하고, 염수 (1 x 250 mL)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 51.03 g (81%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.70 (d, j=8.4Hz, 2H), 7.03 (d, j=8.8Hz, 2H), 3.62 (t, j=5.9Hz, 2H), 2.56 (t, j=5.7Hz, 2H), 2.50-1.88 (m, 4H) ppm.

<1048>

<1049> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 상기 락탐 중간체 (85.17 g, 282.8 mmol) 및 오염화인 (205.91 g, 990.0 mmol)을 CHCl_3 (750 mL)에 용해시키고, 3½시간 동안 환류시켰다. 반응물을 얼음 위에 부은 후 물로 추가로 급냉시키고, CHCl_3 (3 x 400 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 400 mL)로 세척하고 건조시키고 (MgSO_4) 농축하였다. 상기 잔류물을 모르폴린 (400 mL)에 용해시키고 밤새 환류하였다. 반응물을 농축하고 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 68 g (63%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.68 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, j=8.8Hz, 2H), 5.66 (t, j=4.8Hz, 1H), 3.82 (t, j=4.8Hz, 4H), 3.77 (t, j=6.8Hz, 2H), 2.89 (t, j=4.8Hz, 4H), 2.53-2.47 (m, 2H) ppm.

<1050>

<1051> 부분 C. 농축 HCl (40 mL) 및 물 (100 mL) 중의 p-아니시딘 (16 g, 0.129 mol)에 물 (60 mL) 중의 아질산나트륨 (9.4 g, 0.136 mol)을 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 차갑게 교반하였다. 상기 반응물에 에틸클로로아세토아세테이트 (22 g, 0.133 mol), 에탄올 (100 mL), 아세트산나트륨 (32 g, 0.389 mmol) 및 물 (400 mL)의 혼합물을 부었다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과해 내고 건조시켜 히드라존을 적색 고무질 (30.3 g, 91%)로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 8.28 (s, 1H), 7.18 (d, j=9.1Hz, 2H), 6.90 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.41 (q, j=8Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.42 (t, j=6.9Hz, 3H) ppm.

<1052>

<1053> 부분 D. 톨루엔 (25 mL) 중의 부분 C로부터 얻은 히드라존 (0.7 g, 2.7 mmol) 및 부분 B로부터 얻은 모르폴린 화합물 (0.7 g, 1.8 mmol)에 트리에틸아민 (2 mL, 14.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 6시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물, 1N HCl, 포화 NaHCO_3 로 세척하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 3:2 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔상에서 정제하여 모르폴린 중간체를 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 (50 mL) 및 TFA (2 mL)에 용해시켰다. 24시간 후에 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 물 및 포화 NaHCO_3 로 세척하고 건조시켜 (Na_2SO_4) 발포체 0.17 g (18%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.70 (d, j=8.5Hz, 2H), 7.47 (d, j=9.1Hz, 2H), 7.09 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.93 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.49 (q, j=6.9Hz, 2H), 4.12 (t, j=6.5Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (t, j=6.6Hz, 2H), 1.45 (t, j=6.9Hz, 3H) ppm; 질량 분석 ESI(M+H)⁺ 517.9.

<1054>

<1055> 부분 E. 부분 D로부터 얻은 요오도 화합물 (25 g, 0.048 mol)에 γ -발레로락탐 (6.7 g, 0.067 mol), K_2CO_3 (8 g, 0.058 mol), 탈기된 DMSO (100 mL) 및 CuI (1.84 g, 0.009 mol)를 첨가하였다. 반응물을 130°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 EtOAc/ H_2O 로 분배하고 추출하고 건조시켰다 (MgSO_4). 용출액으로서 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트 5 g (21%)을 황갈색 발포체로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.49 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.35 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, j=8.1Hz, 2H), 6.92 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.49 (q, j=7.3Hz, 2H), 4.13 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.39 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.45 (t, j=7.3Hz, 3H) ppm.

<1056>

<1057> 부분 F. 부분 E로부터 얻은 에스테르 (4.8 g, 0.009 mol)에 에틸렌 글리콜 (40 mL) 중의 5% NH₃를 첨가하고, 혼합물을 120°C로 4시간 동안 밀봉 용기 내에서 가열하였다. 물을 첨가하고 생성된 고체를 수집하였다. 용출액으로서 0-10% MeOH/CHCl₃을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 3.5 g을 수득하였다. 일부의 고체를 CH₂Cl₂/EtOAc로부터 재결정시켜 표제 화합물 2.5 g을 수득하였다. 잔류 고체 및 여액 물질을 이소프로필 알콜로부터 재결정화시켜 총 3.07 g (68%)에 대한 추가의 0.57 g을 수득하였다:

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.49 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.37 (d, j=9.1Hz, 2H), 7.26 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.98 (s, 1H) 6.95 (d, j=9.2Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.14 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.39 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.63 (t, j=6.2Hz, 2H), 1.96 (m, 4H) ppm.

<1058>
<1059> 실시예 19

<1060> 3-브로모-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1061> 부분 A. 4-메톡시페닐 히드라진 히드로클로라이드 (3 g, 17 mmol)를 농축 HCl (1 mL)을 함유하는 H₂O 중의 글리옥실산 일수화물 (1.6 g, 17 mmol)로 처리하였다. 3시간 후 적색 침전물을 여과해 내고 건조시켜 히드라존 3.13 g (93%)을 수득하였다.

<1062> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 히드라존 (3.13 g, 16.1 mmol)을 DMF (20 mL)에 두고 -5°C로 냉각시키고, DMF (20 mL) 중의 NBS (5.7 g, 32 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 방치한 후 3-(4-모르폴리닐)-1-(4-니트로페닐)-5,6-디히드로-2(1H)-피리디논 (실시예 1 부분 A) (4.8 g, 16 mmol)을 첨가하였다. 톨루엔 (50 mL) 중의 TEA (4.5 mL, 32 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 모르폴린 중간체를 EtOAc로 추출하고, H₂O로 세척하고 건조시킨 후 (Na₂SO₄), 용출액으로서 1:1 헥산/EtOAc를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 발포체를 수득하였다.

<1063> 부분 C. 부분 B로부터 얻은 모르폴린 중간체를 CH₂Cl₂ (30 mL) 중의 TFA (5 mL)로 24시간 동안 처리하였다. CH₂Cl₂로 희석하고, H₂O, 포화 NaCl로 세척하고 건조시켜 (Na₂SO₄) 황갈색 발포체 2.29 g (32%)을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃)

δ 8.25 (d, j=9.1Hz, 2H), 7.51 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.46 (d, j=9.1Hz, 2H), 6.94 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.22 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.04 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm.

<1064>
<1065> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 니트로 화합물 (0.67 g, 1.5 mmol)을 5% Pt/C (0.1 g) 및 포름산암모늄 (0.25 g)를 함유하는 MeOH (25 mL) 중에서 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 냉각하고 여과하고 농축하여 아닐린 0.61 g (98%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ (413-415).

<1066> 부분 E. 상기 실시예 1 부분 D에서 아닐린에 관해 기재한 바와 같이, 부분 D로부터 얻은 아닐린을 락탐으로 전환시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃)

δ 7.46 (d, j=9.1Hz, 2H), 7.34 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.91 (d, j=9.1Hz, 2H), 4.14 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.98 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.95 (m, 4H) ppm. C₂₄H₂₄BrN₄O₃에 대한 HRMS (M+H)⁺ 495.1032.

<1067>
<1068> 실시예 20

<1069> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(4-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염

<1070> 조 3-브로모-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (실시예 19) (0.19 g, 0.4 mmol)에 톨루엔 (25 mL), 에탄올 (10 mL), 2M Na₂CO₃ (1 mL) 및 피리딘-4-보론산 (60 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 탈기시키고 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (25 mg)을 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 여과하고 농축하고 EtOAc로 추출하고 건조시켰다 (MgSO₄). HPLC로 정제하고 동결-건조하여 표제 화합물 10 mg (4%)을 수득하였다; C₂₉H₂₈N₅O₃에 대한 HRMS (M+H)⁺는 494.2183이었다;

¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆)

δ 8.88 (d, j=6.6Hz, 1H), 8.22 (d, j=6.6Hz, 1H), 7.30-7.06 (m, 6H), 6.74 (d, j=8.7Hz, 2H), 3.98 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.73 (m, 4H) ppm.

<1071>

<1072> 실시예 21

<1073> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(4-피리디닐-N-옥시드)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1074> 실시예 20의 피리딘 화합물 TFA 염 (40 mg, 0.065 mmol)을 포화 수성 NaHCO₃으로 유리-염기화시키고 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시켰다 (MgSO₄). 피리딘 화합물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 과량의 50% 3-클로로퍼벤조산 (50 mg)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). HPLC로 정제 및 동결-건조하여 표제 화합물 16 mg (48%)을 수득하였다; C₂₉H₂₈N₅O₄에 대한 HRMS (M+H)⁺는 510.2145이었다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (d, j=6.9Hz,

H), 7.93 (d, j=7Hz, 2H), 7.51 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.37 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.28 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.97 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.22 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.30 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.96 (m, 4H) ppm.

<1075>

<1076> 실시예 22

<1077> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(3-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염

<1078> 3-브로모-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (실시예 19) (0.23 g, 0.46 mmol)에 3-트리부틸스타닐피리딘 (0.222 g, 0.61 mmol) 및 톨루엔 (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시킨 후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (10 mg)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 냉각된 반응물을 에틸 아세테이트로 희석한 후, 포화 수성 KF, 염수로 연속적으로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용출액으로서 0-5% MeOH/CH₂Cl₂ (1% NH₃)을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고 TFA 염으로 전환시킨 후 동결-건조하여 표제 화합물 0.28 g (81%)을 수득하였다; C₂₉H₂₈N₅O₃에 대한 HRMS (M+H)⁺는 494.2191이었다;

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 9.09 (d, j=1.8Hz, 1H), 8.76 (dd, j=5.2, 1.5Hz, 1H), 8.47 (d, j=8Hz, 1H), 7.81 (dd, j=5.2, 7.7Hz, 1H), 7.55 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.39 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.03 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.15 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (t, j=5.5Hz, 2H) 3.30 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.41 (t, j=6.2Hz, 2H), 1.85 (m, 4H) ppm.

<1079>

<1080> 실시예 23

<1081> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(3-피리디닐-N-옥시드)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸

로[3,4-c]피리딘-7-온

<1082> 실시예 21과 동일한 방법으로 상기 화합물을 제조하였다: C₂₉H₂₈N₅O₄에 대한 HRMS (M+H)⁺는 510.2121이었다;

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, j=7Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.38 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.02 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.11 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (t, j=5.5Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.40 (t, j=6Hz, 2H), 1.86 (m, 4H) ppm.

<1083>

<1084> 실시예 24

<1085> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(2-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]-7-온 트리플루오로아세트산 염

<1086> 3-브로모-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]-7-온 (실시예 21) (0.21 g, 0.43 mmol)에 2-트리부틸스타닐피리딘 (0.26 g, 0.55 mmol) 및 톨루엔 (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시킨 후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (10 mg)을 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 냉각된 반응물을 에틸 아세테이트로 희석한 후, 포화 수성 KF, 염수로 연속적으로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용출액으로서 0-5% MeOH/CH₂Cl₂ (1% NH₃)를 이용하는 실리카 겔 크로마토그래피, 그 후 HPLC로 정제하고 동결-건조하여 표제 화합물 0.26 g (58%)을 수득하였다: C₂₉H₂₈N₅O₃에 대한 HRMS (M+H)⁺는 494.2192이었다;

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 8.68 (d, j=4Hz, 1H), 8.05 (d, j=8.1Hz, 1H), 7.95 (dt, j=1.8, 7.7Hz, 1H), 7.55 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.02 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.13 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (t, j=4.8Hz, 2H) 3.43 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.41 (t, j=6 Hz, 2H), 1.86 (m, 4H) ppm.

<1087>

<1088> 실시예 25

<1089> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1090> 3-브로모-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (실시예 21) (0.15 g, 0.3 mmol), 디메틸아민 (2M THF, 1.5 mL, 3 mmol), 나트륨 t-부톡시드 (88 mg, 0.9 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐 (7 mg)에 톨루엔/디옥산 (1:1) (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 N₂로 탈기시켰다. Pd₂(dba)₃을 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 85°C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 (등록상표)로 여과하였다. HPLC로 정제 및 동결-건조하여 표제 화합물 25 mg (18%)을 수득하였다; C₂₄H₂₄NaN₄O₃에 대한 HRMS (M+Na)⁺는 439.1726이었다;

¹H NMR (CDCl₃)

δ 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.36 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, j=9.1Hz, 2H), 6.92 (d, j=9.2Hz, 2H), 4.10 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (t, j=6.6Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.94 (m, 4H) ppm.

<1091>

<1092> 실시예 26

<1093> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[5-(2-옥소-1-피페리디닐)-2-피리디닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드, 트리플루오로아세트산 염

<1094> 부분 A. CHCl₃ 중의 발레로락탐 (5.6 g, 55 mmol)에 PCl₅ (34.6 g, 166 mmol)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 H₂O로 급냉시키고 CHCl₃으로 추출하고 건조시켜 (MgSO₄) 조 3,3-디클

로로-2-피페리디논을 수득하였다.

<1095> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 3,3-디클로로-2-피페리디논 (55 mmol)에 CCl_4 (250 mL), AlCl_3 (22 g, 166 mmol)을 첨가하고 반응물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 3N NaOH (200 mL) 및 NH_4Cl (40 g)에 첨가하였다. 생성된 에멀전을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고 건조시켜 (MgSO_4) 3-클로로-5,6-디히드로-2(1H)-피리디논 3.4 g (46%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.80 (t, $j=4.7\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.51 (m, 2H) ppm.

<1096>
<1097> 부분 C. 3-클로로-5,6-디히드로-2(1H)-피리디논 (1.5 g, 11.4 mmol)을 톨루엔 (50 mL) 중에서 TEA (5 mL, 34 mmol) 및 에틸 (2Z)-클로로[4-메톡시페닐]히드라조노]에타노에이트 (실시에 19 부분 B) (4 g, 15.6 mmol)와 함께 24시간 동안 환류 가열하였다. 황갈색 침전물을 여과해 내고, 여액을 용출액으로서 1:1 헥산/EtOAc을 이용하여 실리카 겔을 통해 정제하여 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-카르복실레이트 총 1.4 g (38%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51 (d, $j=9.2\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $j=9.2\text{Hz}$, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.48 (q, $j=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (dt, $j=3\text{Hz}$, 2H), 3.22 (t, $j=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.44 (t, $j=7\text{Hz}$, 3H) ppm.

<1098>
<1099> 부분 D. 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로 [3,4-c]피리딘-카르복실레이트 (0.49 g, 1.55 mmol)에 CsCO_3 (0.76 g, 2.3 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (70 mg, 0.11 mmol) 및 아세트산팔라듐(II) (18 mg, 0.08 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 로 플라싱하였다. 디옥산 (15 mL) 및 2-브로모-5-니트로피리딘 (0.315 g, 1.55 mmol)을 첨가하고 반응물을 24시간 동안 75°C로 가열하였다. 반응물을 여과하고, EtOAc 및 H_2O 사이에서 분배하고 추출하였다. 유기층을 건조하였다 (MgSO_4). 용출액으로서 2:1 헥산/EtOAc를 이용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 니트로 화합물 0.62 g (92%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 438.1.

<1100> 부분 E. 부분 D로부터 얻은 니트로 화합물 (0.61 g, 1.4 mmol)을 90°C에서 1.5시간 동안 아세트산 (15 mL) 중의 철 분말 (0.9 g, 16 mmol)로 환원시켰다. 반응물을 냉각시키고, 여과하고 농축하고, CH_2Cl_2 에 용해시키고 포화 NaHCO_3 로 세척하고 건조시켜 (MgSO_4) 아닐린 0.46 g (81%)을 황색 고체로서 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 408.1.

<1101> 부분 F. 부분 E로부터 얻은 아닐린 (0.27 g, 0.66 mmol)에 THF (20 mL) 중의 5-브로모발레틸 클로라이드 (0.16 g, 0.8 mmol) 및 TEA (0.23 mL, 1.65 mmol)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반하였다. 칼륨 t-부톡사이드 (0.24 g, 1.99 mmol)를 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하고 건조하고 (MgSO_4) 1:1 헥산/EtOAc로 용출시키는 실리카 상 크로마토그래피하여 락탐 0.17g (53%)을 백색 고체로서 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 490.2.

<1102> 부분 G. DMF (2.5 mL) 중의 부분 F로부터 얻은 락탐 (0.17 g, 0.34 mmol)에 폼아미드 (0.14 mL, 3.5 mmol) 및 25% NaOMe/MeOH (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 교반하고 농축하고, HPLC로 정제하고 동결-건조하여 표제 화합물 10 mg (5%)을 수득하였다; $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 HRMS (M+H)⁺는 461.1918이었다.

<1103> 실시에 27

<1104> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

<1105> 부분 A. 에틸 6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트 (0.57 g, 1.1 mmol), 2-히드록시피리딘 (0.125 g, 1.3 mmol), K_2CO_3 (0.18 g, 1.3 mmol)을 DMSO (5 mL) 중에서 합하고 N_2 로 탈기시켰다. 요오드화구리(I) (41 mg, 0.21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동

안 130℃로 가열하였다. 반응물을 NH₄OH 희석 용액으로 급냉시키고 여과하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용출액으로서 0-5% MeOH/CH₂Cl₂를 이용하여 실리카 겔상에서 정제하여 에스테르 70 mg (13%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 485.2.

<1106> 부분 B. 포름아미드 (4 mL) 및 DMF (3 mL) 중의 부분 A로부터 얻은 에스테르 (0.07 g, 0.144 mmol)에 25% NaOMe/MeOH 1 소적을 첨가하였다. 반응물을 48시간 동안 교반한 후, EtOAc 및 물 사이에서 분배하였다. EtOAc로 추출하고 건조하고 (MgSO₄) HPLC로 정제하여 표제 화합물 25 mg (38%)을 수득하였다;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.49 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.96 (d, j=9.2Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d, j=8.8Hz, 1H), 6.27 (t, j=6Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.19 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm.

<1107>

<1108> 실시예 28

<1109> 1-(4-메톡시페닐)-3-(메틸술폰닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1110> 부분 A. 농축 HCl (9.2 mL) 및 물 (20 mL) 중의 p-아니시딘 (4.39 g, 3.6 mmol)에 물 (20 mL) 중의 아질산나트륨 (2.58 g, 3.7 mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 차갑게 교반하였다. 상기 혼합물을 3-클로로메탄술폰닐 아세톤 [Grossert et. al., Can. J. Chem. 62, 1984, 798] (6.1 g, 3.5 mmol), 아세톤 (50 mL), 아세트산나트륨 (6.7 g, 8.2 mmol) 및 물 (100 mL)의 혼합물에 부었다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 침전물을 여과해 내고 건조시켜 히드라존을 적색 고체 (5.28 g, 57%)로서 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.12 (d, j=9.2Hz, 2H), 6.91 (d, j=8.8Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (s, 3H) ppm.

<1111>

<1112> 부분 B. 톨루엔 (30 mL) 중의 부분 A로부터 얻은 히드라존 (0.78 g, 2.9 mmol) 및 3-(4-모르폴리닐)-1-(4-니트로페닐)-5,6-디히드로-2(1H)-피리디논 (0.9 g, 2.9 mmol)에 트리에틸아민 (1 mL, 7.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 과량의 TFA를 첨가하였다. 24시간 후에 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 포화 NaHCO₃로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 1:1 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔상에서 정제하여 황갈색 발포체 0.63 g (48%)을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.26 (d, j=9.1Hz, 2H), 7.52 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.46 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.97 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.24 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.32 (s, 3H) ppm; 질량 분석 ESI(M+H)⁺ 556.1.

<1113>

<1114> 부분 C. 부분 B의 니트로 화합물 (0.63 g)을 45 psi에서 에탄올/에틸 아세테이트/HCl 및 10% 탄소상 팔라듐 20 mg 중에서 3시간 동안 수소첨가하였다. 반응물을 여과하고 농축하여 아민을 수득하였다. THF (20 mL) 중의 상기 아민 (400 mg)에 5-브로모발레릴 클로라이드 (0.14 mL, 1.0 mmol) 및 트리에틸아민 (0.32 mL, 2.2 mmol)을 첨가하고 24시간 동안 교반하였다. 칼륨 t-부톡시드 (0.33 g, 2.6 mmol)를 첨가하고 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 1:2 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔상에서 2% MeOH/에틸 아세테이트로 정제하고 이소프로필 알콜로부터 재결정화하여 0.1 g (23%)을 수득하였다;

M.P.=243-245 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.49 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.34 (d, j=9.1Hz, 2H), 7.27 (d, j=8.7Hz, 2H), 6.95 (d, j=8.8Hz, 2H), 4.16 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (t, j=5.9Hz, 2H), 3.57 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.57 (t, j=5.5Hz, 2H), 1.95 (m, 4H) ppm.

<1115>

<1116> 실시예 29

<1117> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(2-피리디닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염

<1118> 부분 A. H₂O (28 mL) 중의 4-메톡시페닐 히드라진 히드로클로라이드 (3 g, 17 mmol)를 농축 HCl (1.8 mL)을 함유하는 H₂O (20 mL) 중의 글리옥실산 일수화물 (1.6 g, 17 mmol)로 처리하였다. 2시간 후에 적색 침전물을 여과해 내고 건조시켜 히드라존 3 g (89%)을 수득하였다.

<1119> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 히드라존 (1 g, 5.0 mmol)을 DMF (10 mL)에 두고, -5°C로 냉각시키고 DMF (10 mL) 중의 NBS (1.8 g, 10 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 방치한 후, 3-(4-모르폴리닐)-1-(4-요오도페닐)-5,6-디히드로-2(1H)-피리디논 (1.97 g, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 톨루엔 (25 mL) 중의 TEA (1.4 mL, 32 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 모르폴린 중간체를 EtOAc로 추출하고 H₂O로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 모르폴린 중간체를 CH₂Cl₂ (30 mL) 중의 TFA (5 mL)로 24시간 동안 처리하였다. CH₂Cl₂로 희석하고, H₂O, 포화 NaCl로 세척하고 건조시켜 (Na₂SO₄) 발포체를 수득하였다. 2:1 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔상에서 정제하고 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 1.4 g (55%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 524-526.

<1120> 부분 C. 부분 B로부터 얻은 화합물 (0.32 g, 0.6 mmol), 2-히드록시피리딘 (35 mg, 0.36 mmol), K₂CO₃ (0.135 g, 0.97 mmol)을 DMSO (5 mL) 중에서 합하고 N₂로 탈기시켰다. 요오드화구리(I) (23 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 130°C로 가열하였다. 반응물을 NH₄OH 희석 용액으로 급냉시키고 여과하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용출액으로서 0-2% MeOH/CH₂Cl₂를 이용하여 실리카 겔상에서 정제하여 브로모 화합물 130 mg (43%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 513.3-515.2.

<1121> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 화합물 (0.13 g, 0.26 mmol)에 2-트리부틸스타닐피리딘 (0.16 g, 0.34 mmol) 및 톨루엔 (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시킨 후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (10 mg)을 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 냉각된 반응물을 에틸 아세테이트로 희석한 후, 포화 수성 KF, 염수로 연속적으로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용출액으로서 0-5% MeOH/CH₂Cl₂ (1% NH₃)를 이용하는 실리카 겔 크로마토그래피, 그 후 HPLC로 정제하고 동결-건조하여 표제 화합물 0.20 mg (12%)을 수득하였다: C₂₉H₂₄N₅O₃에 대한 HRMS (M+H)⁺는 490.1880이었다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.57 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, j=9.1Hz, 2H), 7.42 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.97 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.84 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.42 (m, 1H), 4.24 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm.

<1122>

<1123> 실시예 30

<1124> 1-[3-아미노메틸페닐]-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염

<1125> 일반적인 [3+2] 방법에 따라 실시예 3에 기재된 모르폴린-에나민 및 상응하는 트리플루오로메틸 히드라존 부분을 이용하여 니트릴 전구체를 제조하였다. δ-발레로락탐과 울만 (Ullman) 커플링시켜 원하는 니트릴 전구체를 수득하였다. 실시예 4 부분 B에서와 같이 벤조니트릴을 환원시킨 후 예비 HPLC를 통해 정제하여 원하는 벤질아민 유사체를 수득하였다. LRMS 484 (M+H).

- <1126> 실시예 31
- <1127> 3-[7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일]벤즈아미드
- <1128> 실시예 30로부터 얻은 벤조니트릴 전구체를 수산화나트륨 중의 과산화수소로 가수분해하여 표제 화합물을 수득하고, 이를 예비 HPLC를 통해 정제하여 순수한 화합물을 수득하였다. LRMS 498 (M+H).
- <1129> 실시예 32
- <1130> 1-(3-클로로페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드
- <1131> 상기 기재된 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
- HRMS (ESI⁺): 464.1497.
- (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39-7.25 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.96-1.93 (m, 4H).
- <1132>
- <1133> 실시예 33
- <1134> 1-(3-클로로페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드
- <1135> 상기 기재된 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
- HRMS (ESI⁺): 460.1156.
- (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71-7.44 (m, 8H), 6.64 (d, 1H), 6.48 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.37 (t, 2H).
- <1136>
- <1137> 실시예 34
- <1138> 1-(3-클로로페닐)-N,N-디메틸-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드
- <1139> 상기 기재된 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
- HRMS (ESI⁺): 492.1807.
- (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.32 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.53 (t, 2H), 1.97-1.95 (m, 4H).
- <1140>
- <1141> 실시예 35
- <1142> 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드
- <1143> 상기 기재된 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
- LRMS (ESI⁺): 482.3. (M+H)⁺.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.96-1.94 (m, 4H).
- <1144>
- <1145> 실시예 36
- <1146> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘

-3-카르보니트릴

<1147> CH₃CN (20 mL) 중의 디메틸포름아미드 (0.2 mL, 2.6 mmol)에 염화옥살릴 (0.23 mL, 2.6 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 반응물을 0.5시간 동안 교반하였다. 실시예 27로부터 얻은 아미드를 첨가하고, 반응물을 0.5시간 동안 차갑게 교반하였다. 피리딘 (0.37 mL, 4.6 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온하고 24시간 동안 교반하였다. 용매를 스트리핑하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1N HCl 사이에서 분배하고 층을 분리하였다. 수성층을 1N NaOH로 염기화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하고 건조시켰다 (MgSO₄). CH₂Cl₂ 중의 3% MeOH를 이용하여 실리카 겔상 크로마토그래피로 정제하고 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 117 mg (89%)을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.31 (m, 1H), 6.97 (d, j=9.2Hz, 2H), 6.71 (d, j=9.5Hz, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.24 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.24 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm; LRMS (M+H)⁺ 438.4.

<1148>
<1149> 실시예 37

<1150> 1-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드

<1151> 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-6-[4-요오도페닐]-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드 (58 mg, 실시예 3-5에 대해 기재된 일반적인 방법에 따라 제조함)을 1-부탄올 (5 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 히드라진 일수화물 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각하고 용매를 제거하였다. HPLC (RP 구배)을 이용하여 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 그의 TFA 염 (25 mg, 42%)으로서 수득하였다.

HRMS (ESI⁺): 485.2050 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.98-1.96 (m, 4H).

<1152>
<1153> 실시예 38

<1154> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복스아미드

<1155> 그의 상응하는 4-플루오로-3-시아노 중간체 (실시예 3-5에 대해 상기 기재함)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

HRMS (ESI⁺): 486.1885 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.30 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.96-1.94 (m, 4H).

<1156>
<1157> 실시예 39

<1158> 5-클로로-N-[5-클로로-3-메톡시-2-({[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드

<1159> 부분 A. 4-요오도메틸벤조에이트 용액에 δ-발레로락탐 (1 당량), 탄산세슘 (1.5 당량)을 첨가한 후 촉매량의 CuI를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하고 냉각시키고 물로 급냉시켰다. 유기물을 에틸아세테이트로 추출하고 건조하고 (황산마그네슘) 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트)를 통해 정제하여 커플링된 생성물을 수득하였다.

<1160> 부분 B. THF 중의 부분 A로부터 얻은 생성물에 LiOH (1 당량의 과량) 및 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 희석 HCl로 급냉시켰다. 원하는 카르복실산 중간체를 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시키고 증발시켜 생성물을 수득하였다.

<1161> 부분 C. 디클로로메탄 중의 부분 B로부터 얻은 생성물에 촉매량의 DMF와 함께 염화티오닐 1 당량을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하여 4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-벤조일 클로라이드를 수득하였다.

<1162> 부분 D. 디클로로메탄 중 2-니트로-5-클로로-벤조일 클로라이드의 용액에 2-아미노-5-클로로피리딘 (1 당량) 및 DMAP (2 당량의 과량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물로 급냉시키고 유기물을 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시켰다 (황산마그네슘). 증발시켜 커플링된 생성물을 수득하였다.

<1163> 부분 E. 부분 A로부터 얻은 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 상기 용액에 염화주석 3 당량을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수산화암모늄 포화 용액으로 급냉시키고, 유기물을 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시키고 증발시켜 아닐리노 유도체를 수득하였다.

<1164> 부분 F. 부분 B로부터 얻은 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 상기 용액에 4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-벤조일 클로라이드 (1 당량) 및 DMAP (2 당량의 과량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하고 역상 예비 HPLC (아세트니트릴/물/TFA)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1165> 실시예 40

<1166> 5-클로로-N-[5-클로로-3-메톡시-2-({[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-2-피리딘카르복스아미드

<1167> 부분 A. 4-요오도메틸벤조에이트 용액에 2-히드록시피리딘 (1 당량), 탄산세슘 (1.5 당량)을 첨가하고 촉매량의 CuI를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하고, 냉각시키고 물로 급냉시켰다. 유기물을 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시키고 증발시켜 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (hexan:에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 커플링된 생성물을 수득하였다.

<1168> 부분 B. THF 중의 부분 A로부터 얻은 생성물에 LiOH (1 당량의 과량) 및 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 희석 HCl로 급냉시켰다. 원하는 카르복실산 중간체를 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시키고 증발시켜 생성물을 수득하였다.

<1169> 부분 C. 디클로로메탄 중의 부분 B로부터 얻은 생성물에 촉매량의 DMF와 함께 염화티오닐 1 당량을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 농축하여 4-(2-옥소-피리딘-1-일)-벤조일 클로라이드를 수득하였다.

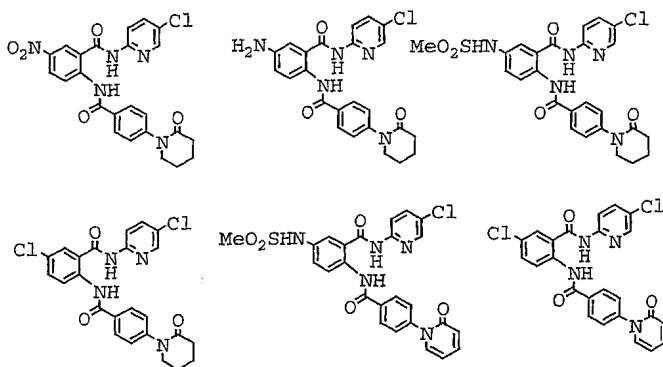
<1170> 부분 D. 디클로로메탄 중 2-니트로-5-클로로-벤조일 클로라이드의 용액에 2-아미노-5-클로로피리딘 (1 당량) 및 DMAP (2 당량의 과량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 물로 급냉시키고, 유기물을 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시켰다 (황산마그네슘). 증발시켜 커플링된 생성물을 수득하였다.

<1171> 부분 E. 부분 A로부터 얻은 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 상기 용액에 염화주석 3 당량을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수산화암모늄 포화 용액으로 급냉시키고, 유기물을 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시키고 증발시켜 아닐리노 생성물을 수득하였다.

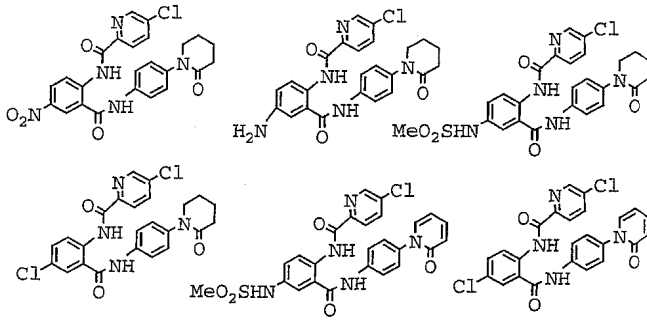
<1172> 부분 F. 부분 B로부터 얻은 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 상기 용액에 4-(2-옥소-피리딘-1-일)-벤조일 클로라이드 (1 당량) 및 DMAP (2 당량의 과량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하고 역상 예비 HPLC (아세트니트릴/물/TFA)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1173> 실시예 41-53

<1174> 하기에 나타낸 실시예 41-53은 실시예 37-38의 방법에 따라 제조할 수 있다.



<1175>



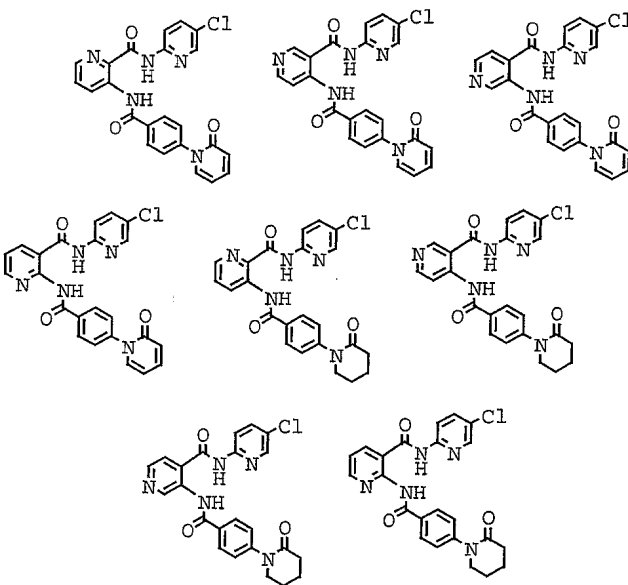
<1176>

<1177>

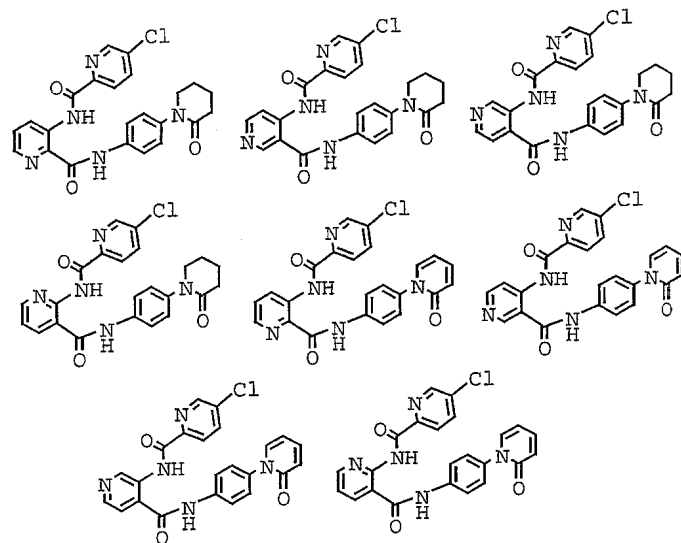
실시예 54-70

<1178>

하기에 나타난 실시예 54-70은 시판되는 아미노-니코틴 산을 이용하여 실시예 37-38의 방법에 따라 제조할 수 있다.



<1179>



<1180>

<1181>

실시예 71

<1182>

메틸 2-[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-옥소프로파노에이트

<1183> 부분 A. 화염-건조된 1-L 플라스크에서 무수 메틸 알콜 (1.4 L), 4-메톡시페닐히드라진 히드로클로라이드 (25 g, 140 mmol), 4,4,4-트리플루오로-1-(2-푸릴)-1,3-부탄디온 (30 g, 140 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1.1 mL, 14 mmol)을 합하였다. 생성된 적색 슬러리를 실온에서 14시간 동안 유지하였다. 이어서, 이소프로필 알콜/물 (500 mL) 50% 용액을 첨가하고 혼합물을 격렬하게 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 방치하여 여액으로부터 추가의 물질을 침전시키고, 신규 혼합물을 여과하였다. 또다른 3시간 후, 생성된 여액을 3회 여과하고, 합한 베이지색 고체를 진공하에서 오븐 건조시켜 5-(2-푸릴)-1-(4-메톡시-페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 (42 g, 96%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.42(m, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.90 (d, 1H), 3.88 (s, 3H).

<1184>

<1185> 부분 B. 부분 B로부터 얻은 생성물 (20 g, 65 mmol)에 물 (410 mL), 5% 수성 이수소인산나트륨 (270 mL) 및 tert-부탄올 (410 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온하고 과망간산칼륨 (63,400 mmol)을 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 추가의 10분 후에, 생성된 자색 슬러리를 0°C로 냉각하고, 포화 수성 중아황산나트륨 400 mL를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 갈색 슬러리를 여과하고, 물 500 mL로 세척하고, 여액을 농축 수성 염화수소로 pH 1로 산성화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (6 x 150 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 여과하였다. 농축하여 1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 (16 g, 85%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

MS (APCI⁺): 328.2 (M+H+CH₃CN)⁺. $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.37 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 3.88 (s, 3H).

<1186>

<1187> 부분 C. 무수 아세톤 (490 mL) 중 2-플루오로-4-요오도-1-메틸벤젠 (50 g, 210 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (42 g, 230 mmol) 및 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (100 mg, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 환류 가열하고, 환류 조건하에서 5시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고 농축하고 여과하였다. 여액을 농축하고, 생성된 암적색 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-요오도벤젠 (49 g, 73%) 및 2-플루오로-4-요오도-1-메틸벤젠 (9 g, 17%)의 4:1 혼합물 (58 g)을 적색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR (생성물) (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.40-7.49 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.45 (s, 2H).

<1188>

<1189> 부분 D. 톨루엔 (500 mL) 및 물 (500 mL) 중의 부분 C로부터 얻은 생성물 (58 g, 140 mmol)에 시안화나트륨 (34 g, 700 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (23 g, 70 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 가열하고 환류 조건하에서 14시간 동안 유지하였다. 이어서, 암갈색 혼합물을 냉각시키고 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하고 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 유기층을 농축하고, 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (2-플루오로-4-요오도페닐)-아세토니트릴 (20 g, 54%)을 황색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.54 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 3.72 (s, 2H).

<1190>

<1191> 부분 E. 부분 D로부터 얻은 생성물 (20 g, 77 mmol)에 에틸 알콜 (470 mL), 물 (230 mL) 및 수산화나트륨 (31 g, 770 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 가열하고 환류 조건하에서 2시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고 농축하고, 농축 수성 염산으로 pH 1로 산성화하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 진공 오븐에서 건조시켜 (2-플루오로-4-요오도페닐)아세트산 (21 g, 96%)을 황색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.43-7.48 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 3.67 (s, 2H).

<1192>

<1193> 부분 F. 부분 E로부터 얻은 생성물 (10 g, 36 mmol)에 메틸 알콜 (25 mL) 및 벤젠 (250 mL)을 첨가하였다. 생

성된 용액을 0℃로 냉각하고, (트리메틸실릴)디아조메탄 (9 mL, 38 mmol; 헥산 중의 2.0 M)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, 반응물을 농축하고 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 (2-플루오로-4-요오도페닐)아세테이트 (6.9 g, 66%)를 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42-7.47

(m, 2H), 7.00 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 2H).

<1194>

<1195>

부분 G. 디메틸술폭시드 (68 mL) 중의 메틸 (2-플루오로-4-요오도페닐)아세테이트 (1.0 g, 3.4 mmol)에 탄산칼륨 (1.9 g, 14 mmol) 및 2-히드록시피리딘 (650 mg, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기시키고 (진공/질소 3회 교대함) 요오드화구리(I) (650 mg, 3.4 mmol)를 한번에 첨가하였다. 밝은 녹색 혼합물을 다시 탈기시키고 (진공/N₂) 125℃로 가온하였다. 14시간 후, 갈색-흑색 혼합물을 냉각시키고, 포화 수성 수산화암모늄 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)에 부었다. 층을 분리하고, 유기층을 물 (2 x 50 mL) 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다. 유기층을 농축하고, 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (헥산 중의 20-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 [2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아세테이트 (340 mg, 39%)를 녹색-갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS

(ESI⁺): 262.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22-7.36 (m, 3H),

7.08 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.18 (t, 1H), 3.63 (s, 5H).

<1196>

<1197>

부분 H. 화염-건조된 플라스크에서, 트리메틸아세틸 클로라이드 (0.026 mL, 0.21 mmol), 트리에틸아민 (0.058 mL, 0.42 mmol) 및 디에틸 에테르 (2.6 mL)의 교반 용액에 1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 (60 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 23℃로 가온하고 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르 (2 mL) 중에 부분적으로 재용해시키고 다시 여과하였다. 여액을 농축하여 2,2-디메틸프로파노익 1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 무수물을 점성의 오일로서 수득하였다.

<1198>

화염-건조된 분별 플라스크에서 테트라히드로푸란 (0.80 mL), 헥사메틸포스포르아미드 (0.80 mL) 및 디소프로필아민 (0.050 mL, 0.36 mmol)을 합하였다. 용액을 -78℃로 냉각시키고 n-부틸리튬 (0.176 mL, 0.44 mmol)을 한번에 첨가하였다. 20분 후에 테트라히드로푸란 (1.0 mL) 중의 메틸 (2-플루오로-4-요오도페닐)아세테이트 (110 mg, 0.42 mmol; 부분 F)를 캐놀라를 통해 첨가하고, 생성된 적색 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 유지하였다. 이어서, 미리 제조된 2,2-디메틸프로파노익 1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 무수물을 테트라히드로푸란 (1.5 mL) 중의 용액으로서 캐놀라를 통해 첨가하고, 생성된 밝은 황색 혼합물을 23℃로 가온하였다. 2시간 후에 반응물을 1N 수성 염산 (50 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 세척하고, 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 1-5% 메틸 알콜)로 정제하여 메틸 2-[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-옥소프로파노에이트 (54 mg, 49%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺): 530.1 (M+H)⁺.

<1199>

실시예 72

<1200>

1-(3-플루오로-4-{2-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소에틸}페닐)-2(1H)-피리디논

<1201>

부분 A. 메틸 2-[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-3-옥소프로파노에이트 (부분 H, 실시예 71) (24 mg, 0.045 mmol)에 메틸 알콜 (2.3 mL) 및 농축된 수성 이수소황산염 (0.048 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 환류 가온하였다. 48시간 후에, LC/MS (C18 역상, 아세토니트릴/물 중의 0.05% TFA로 용출함)로 모니터링한 결과, 출발 물질 90%가 남아있는 것으로 나타났다. 4M 수성 이수소황산염의 추가의 0.80 mL 부분을 첨가하고, 반응물을 환류 조건하에서 6시간 동안 유지하였다. 반응물을 0℃로 냉각하고, 생성된 백색 침전물을 여과하여 1-(3-플루오로-4-{2-[1-(4-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소에틸}페닐)-2(1H)-피리디논 (11 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS

(ESI⁺): 472.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (에놀 형태) (CD₃OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.44 (t, 1H), 4.42 (s, 0.5H), 4.39 (br s, 0.5H), 3.81 (s, 3H).

<1202>

<1203> 실시예 73

<1204> 1-(4-{2-[1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소에틸}-3-플루오로페닐)-2(1H)-피리디논 트리플루오로아세테이트

<1205> 부분 A. 화염-건조된 플라스크에서 트리메틸아세틸 클로라이드 (0.021 mL, 0.17 mmol), 트리에틸아민 (0.071 mL, 0.51 mmol) 및 디에틸 에테르 (3.4 mL)의 교반 용액에 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 (51 mg, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 23°C로 가온하고 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 부분적으로 디에틸 에테르 (5 mL) 중에 재용해시키고 다시 여과하였다. 여액을 농축하여 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실릭 2,2-디메틸프로파노산 무수물을 수득하였다.

<1206> 화염-건조된 분배 플라스크에서 테트라히드로푸란 (2.0 mL), 헥사메틸포스포르아미드 (1.4 mL) 및 디이소프로필아민 (0.052 mL, 0.37 mmol)을 합하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고 n-부틸리튬 (0.142 mL, 0.35 mmol)을 한번에 첨가하였다. 20분 후에 메틸 [2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)-페닐]아세테이트 (88 mg, 0.34 mL; 부분 G, 실시예 71)를 테트라히드로푸란 (1.5 mL) 중의 용액으로서 캐놀라를 통해 첨가하고, 생성된 적색 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 유지하였다. 이어서, 미리 제조된 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복실릭 2,2-디메틸프로파노산 무수물을 테트라히드로푸란 (1.5 mL) 중의 용액으로서 캐놀라를 통해 첨가하고 생성된 밝은 황색 혼합물을 23°C로 가온하였다. 1시간 후, 반응물을 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트에 붓고, 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (헥산 중의 15-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 3-[1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-옥소프로파노에이트 (22 mg, 23%)를 맑은 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺): 543.0 (M+H)⁺.

<1207> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (22 mg, 0.040 mmol)에 메틸 알콜 (0.72 mL) 및 4M 수성 이수소황산염 (0.24 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 환류 가열하였다. 24시간 후에, 반응물을 0°C로 냉각하고, 생성된 백색 침전물을 여과하여 2-플루오로-5-[5-{[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아세틸}-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤조니트릴 (12 mg, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS

(ESI⁺): 485.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62-7.71 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 4.30 (s, 2H).

<1208>

<1209> 부분 C. 부분 B로부터 얻은 생성물 (10 mg, 0.040 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드 (0.50 mL), 물 (0.50 mL) 및 탄산칼륨 (29 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 아세트히드록삼산 (3.5 mg, 0.046 mmol)을 한번에 첨가하고 생성된 황색 혼합물을 50°C로 가온하였다. 2시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 예비 LC/MS (C18 역상, CH₃CN/H₂O 중의 0.05% TFA로 용출함)로 정제하여 1-(4-{2-[1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)]-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소에틸}-3-플루오로페닐)-2(1H)-피리디논 트리플루오로아세테이트 (8.0 mg, 67%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

LC/MS

(ESI⁺): 498.0 (M+H-TFA)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.83 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.40 (t, 1H), 4.46 (s, 2H).

<1210>

<1211> 실시예 74

<1212> 5-{{2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아세틸}-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드

<1213> 부분 A. 1-L 화염-건조된 플라스크를 LiHMDS (130 mmol; THF 중의 1.0 M) 130 mL 및 에틸 에테르 410 mL로 충전하였다. 생성된 용액을 -78°C로 냉각시키고 2-아세틸푸란 (14 g, 12 mmol)을 한번에 첨가하였다. 5분 후에 디-tert-부틸 옥살레이트를 에테르 100 mL 중의 용액으로서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 3시간에 걸쳐 23°C로 가온하고 실온에서 20시간 동안 유지하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 생성된 베이지색 침전물을 에테르 100 mL로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 오븐에서 1시간 동안 건조시켜 리튬 1-tert-부톡시-4-(2-푸릴)-1,4-디옥소-2-부텐-2-올레이트 (25 g, 83%)를 크림색의 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 7.75 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

<1214>

<1215> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (1.0 g, 4.6 mmol)에 4-메톡시페닐히드라진 히드로클로라이드 (480 mg, 2.8 mmol) 및 빙초산 (15 mL)을 첨가하였다. 생성된 오렌지색 혼합물을 40°C로 가온한 후, 1.5시간 후에 실온으로 냉각하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 (100 mL)에 붓고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 건조물로 농축하였다. 생성된 적색-흑색 잔류물을 헥산으로부터 재결정시켜 tert-부틸 5-(2-푸릴)-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (870 mg, 93%)를 황색-오렌지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40 (br

s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.30 (m, 1H), 5.86 (d, 9H), 3.86 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

<1216>

<1217> 부분 C. tert-부틸 5-(2-푸릴)-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (1.0 g, 3.0 mmol)에 디클로로메탄 (7 mL) 및 트리플루오로아세트산 (7 mL)을 첨가하였다. 생성된 흑색 용액을 질소하에 실온에서 2시간 동안 유지한 후, 건조물로 농축하였다. 생성된 혼합물 클로로포름으로 연화처리하고, 잔류 고체를 클로로포름 중의 50% 헥산으로 세척하여 5-(2-푸릴)-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복실산 (800 mg, 96%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

¹H

NMR (d₆-DMSO) δ 7.75 (br m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.51 (br m, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.84 (s, 3H).

<1218>

<1219> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 생성물 (800 mg, 2.8 mmol)에 디클로로메탄 (50 mL) 및 디클로로메탄 중의 2.0 M 염화옥살릴 (2.1 mL, 4.2 mmol)을 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 (2 소적)를 갈색 혼합물에 적가한 후, 기체를 발생시키고 혼합물을 30분에 걸쳐 막아지게 하였다. 갈색 용액을 농축하고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (50 mL)에 재용해시키고, 디옥산 중의 0.5 M 암모니아 (23 mL, 11 mmol)를 캐놀라를 통해 첨가하였다. 30분 후, 생성된 베이지색 현탁액을 물 (80 mL)에 부었다. 수성층을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 세척하고, 합한 유기층을 황산나트륨상에서 건조하고 농축하여 5-(2-푸릴)-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (650 mg, 82%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 284.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.39 (br m, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.88 (s, 3H).

<1220>

<1221> 부분 E. 5-(2-푸릴)-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (2.0 g, 6.6 mmol)에 피리딘 (1.6 mL, 20 mmol) 및 디옥산 (66 mL)을 첨가하였다. 트리플루오로아세트산 무수물 (1.9 mL, 13 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하고, 생성된 현탁액을 40분 동안 교반하였다. 이제 맑은 적색 용액을 물 (70 mL) 및 에틸 아세테이트 (70 mL)에 부었다. 층을 분리하고, 유기층을 1N 수성 염산 (2 x 50 mL), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 유기층을 농축하고, 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (헥산 중의 20-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(2-푸릴)-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (1.4 g, 74%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 266.0

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44 (br m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.34 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 3.85 (s, 3H).

<1222>

<1223>

부분 F. 부분 E로부터 얻은 생성물 (1.4 g, 4.9 mmol)에 물 (30 mL), 5% 수성 이수소인산나트륨 (21 mL) 및 tert-부탄올 (30 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온하고 과망간산칼륨 (4.7 g, 29 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 추가의 5분 후에, 생성된 자색 슬러리를 0°C로 냉각하고, 포화 수성 중아황산나트륨 50 mL를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 갈색 혼합물을 여과하고 물 100 mL로 세척하고, 여액을 6N 수성 염화수소로 산성화하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 3-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (300 mg, 25%)을 황색 고체로서 수득하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하여 불순한 3-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산의 추가의 215 mg (18%)을 황색 오일로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 244.1

(M+H)⁺. ¹H NMR (침전물) (CDCl₃) δ 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 3.87 (s, 3H).

<1224>

<1225>

부분 G. 화염-건조된 플라스크에서 트리메틸아세틸 클로라이드 (0.087 mL, 0.70 mmol), 트리에틸아민 (0.290 mL, 2.1 mmol) 및 디에틸 에테르 (14 mL)의 교반 용액에 3-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (170 mg, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 23°C로 가온하고 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르 (15 mL)에 부분적으로 재용해시키고 다시 여과하였다. 여액을 농축하여 3-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카르복실릭 2,2-디메틸프로파노산 무수물을 점성의 오일로서 수득하였다.

<1226>

화염-건조된 분별 플라스크에서 테트라히드로푸란 (8.0 mL), 헥사메틸포스포르아미드 (6.0 mL) 및 디이소프로필 아민 (0.200 mL, 1.5 mmol)을 합하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고 n-부틸리튬 (0.560 mL, 1.4 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 20분 후에, 테트라히드로푸란 (5 mL) 중의 [2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아세테이트 (360 mg, 1.4 mL; 부분 G, 실시예 71)를 캐놀라를 통해 첨가하고, 생성된 적색 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 유지하였다. 이어서, 미리 제조된 3-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-카르복실릭 2,2-디메틸프로파노산 무수물을 테트라히드로푸란 (5 mL) 중의 용액으로서 캐놀라를 통해 첨가하고, 생성된 밝은 황색 혼합물을 23°C로 가온하였다. 12시간 후, 반응물을 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (75 mL)에 붓고, 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (헥산 중의 50-60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-[3-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]-2-[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-옥소프로파노에이트 (131 mg, 40%)를 발포성 고체로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺): 487.0 (M+H)⁺.

<1227>

부분 H. 3-[3-시아노-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-5-일]-2-[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-옥소프로파노에이트 (100 mg, 0.210 mmol)에 메틸 알콜 (1.5 mL) 및 4M 수성 이수소황산염 (0.50 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 환류 가온하였다. 4일 후, 반응물을 23°C로 냉각시키고, 생성된 백색 현탁액을 포화 수성 탄산수소염 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)에 부었다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 농축하여 5-{[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아세틸}-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (75 mg, 85%)을 담황색 오일로서 수득하였다. LC/MS (ESI⁺): 429.0 (M+H)⁺.

<1228>

부분 I. 5-{[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아세틸}-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르보니트릴 (75 mg, 0.175 mmol)에 농축된 수성 이수소황산염 (4.5 mL)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (50 mL)에 붓고, 층을 분리하였다. 유기층을 포화 수성 염화나트륨 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 건조물로 농축하였다. 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2% 메틸 알콜)로 정제하여 물 중의 10% 아세트니트릴로부터 동결건조한 후 5-{[2-플루오로-4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]아세틸}-1-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (32 mg, 41%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 448.2 (M+H)⁺. ¹H NMR. (CD₃OD) δ 7.70

(s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.16-7.32 (m, 4H),
6.97 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.40 (s, 2H),
3.83 (s, 3H).

<1229>

<1230> 실시예 75

<1231> 1-(3-아미노-1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-([5-(2-옥소-1(2H)피리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복스아미드

<1232> 부분 A. 리튬 1-tert-부톡시-4-(2-푸틸)-1,4-디옥소-2-부텐-2-올레이트 (13 g, 54 mmol; 실시예 74, 부분 A)에 2-플루오로-5-히드라지노벤조니트릴 히드로클로라이드 (10 g, 54 mmol) 및 빙초산 250 mL를 첨가하였다. 생성된 오렌지색 혼합물을 실온에서 20시간 동안 유지한 후 건조물로 농축하였다. 생성된 잔류물을 핵산 중의 30% 클로로포름에 취하고 여과하여 tert-부틸 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-(2-푸틸)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (18 g, 95%)를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 354.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64-7.78(m,
3H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s,
1H), 1.61 (s, 9H).

<1233>

<1234> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (10 g, 28 mmol)에 디클로로메탄 125 mL 및 트리플루오로아세트산 125 mL를 첨가하였다. 생성된 흑색 용액을 질소하에 실온에서 2시간 동안 유지한 후 건조물로 농축하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 연화처리한 후 진공 오븐에서 4시간 동안 건조시켜 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-(2-푸틸)-1H-피라졸-3-카르복실산 (5.3 g, 63%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 298.1 (M+H)⁺. ¹H NMR
(CD₃OD) δ 7.90(m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (t,
1H), 6.98 (s, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.35 (m, 1H).

<1235>

<1236> 부분 C. 부분 B로부터 얻은 생성물 (4.1 g, 14 mmol)에 디클로로메탄 23 mL 및 디클로로메탄 중의 2.0 M 염화옥살릴 (10 mL, 21 mmol)을 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드 (10 소적)를 적가한 후, 갈색 혼합물은 30분에 걸쳐 맑은 용액으로 되었다. 용액을 농축하고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄 100 mL에 재용해시키고 디옥산 중의 0.5 M 암모니아 (110 mL, 55 mmol)를 케놀라를 통해 첨가하였다. 30분 후에 생성된 현탁액을 농축하고 물에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 70 mL)로 세척하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 10 mL에 용해시키고, 핵산 50 mL를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 핵산 50 mL로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-(2-푸틸)-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (2.5 g, 62%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 297.1 (M+H)⁺. ¹H NMR
(CDCl₃) δ 7.75(m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (t,
1H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.46(m, 1H), 6.36 (m,
1H), 5.50 (br s, 1H).

<1237>

<1238> 부분 D. 부분 C로부터 얻은 생성물 (2.5 g, 8.3 mmol)에 물 (51 mL), 5% 수성 이수소인산나트륨 (35 mL) 및 tert-부탄올 (51 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온하고 과망간산칼륨 (8.0 g, 51 mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 추가의 10분 후에, 생성된 자색 슬러리를 0°C로 냉각하고, 포화 수성 중아황산나트륨 200 mL를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고 물 300 mL로 세척하고, 여액을 농축 염화수소로 산성화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (6 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 여과하였다. 농축하여 3-(아미노카르보닐)-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (1.6 g, 71%)을 황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS
(ESI⁺): 275.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.03 (m, 1H), 7.90
(m, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.44 (s, 1H).

<1239>

<1240> 부분 E. 시아노수소화붕소나트륨 (1.54 g, 25 mmol)을 빙초산 (350 mL) 중 5-요오도-1H-인돌 (6.0 g, 25 mmol)의 오렌지색 교반 용액에 한번에 첨가하였다. 24시간 후에, 오렌지색 용액을 농축하였다. 생성된 적색 잔류물에 테트라히드로푸란 (250 mL) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (16 g, 74 mmol)를 첨가한 후 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 교반한 후 수성 1N 염화수소 (70 mL)에 부었다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 THF (100 mL)에 용해시키고 벤질 아민 (6 mL, 55 mol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 1.5시간 동안 교반한 후 1N 염화수소 (70 mL)에 부었다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 포화 수성 염화나트륨 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 5-요오도-1-인돌린카르복실레이트 (3.9 g, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS

(ESI⁺): 346.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.89 (dt, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.08 (t, 1H), 3.05 (t, 1H) 1H), 1.55 (s, 9H).

<1241>

<1242> 부분 F. 부분 E로부터 얻은 생성물 (1.65 g, 4.8 mmol)에 디메틸술폭사이드 (59 mL), 2-히드록시피리딘 (910 mg, 9.6 mmol) 및 탄산칼륨 (2.6 g, 19 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기시키고 (진공 & 질소 3회 교대함), 요오드화구리(I) (910 mg, 4.8 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이제 밝은 녹색 혼합물을 다시 탈기시키고 (진공/N₂) 122°C로 가온하였다. 3시간 후, 혼합물을 냉각시키고 포화 수성 수산화암모늄 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)에 부었다. 층을 분리하고 수성층을 50 mL-부분의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서, 합한 유기층을 물 (2 x 50 mL), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 유기층을 농축하고, 생성된 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 10-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 5-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)-1-인돌린카르복실레이트 (660 mg, 44%)를 황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 313.2

(M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.41 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.68 (s, 9H).

<1243>

<1244> 부분 G. 부분 F로부터 얻은 생성물 (610 mg, 2.0 mmol)에 디클로로메탄 (6 mL) 및 트리플루오로아세트산 (6 mL)을 첨가하였다. 20분 후에, 반응물을 건조물로 농축하고 포화 수성 중탄산나트륨 (15 mL)으로 처리하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조하고 농축하여 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-2(1H)-피리디논 (410 mg, 99%)을 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 213.1 (M+H)⁺. ¹H

NMR (CDCl₃) δ 7.55-8.09 (br m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.19 (dt, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.08 (t, 2H).

<1245>

<1246> 부분 H. 부분 G로부터 얻은 생성물 (274 mg, 1.30 mmol)에 3-(아미노카르보닐)-1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-카르복실산 (390 mg, 1.4 mmol)을 첨가하고, 피리딘 (11 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (4.0 mL)를 첨가하였다. 이어서, 1,3-디이소프로필카르보디이미드 (0.242 mL, 1.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 14시간 동안 교반하였다. 적색 혼합물을 1N 수성 염산 (70 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (60 mL)로 세척하였다. 유기층을 1N 수성 염산 (3 x 25 mL), 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 유기층을 농축하고 생성된 잔류물을 방사형 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 5% 메틸 알콜)로 정제하여 부분적 순수로 1-(3-시아노-4-플루오로페닐)-5-([5-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (620 mg, 62%)를 적색 오일로서 수득하였다 (LC/MS (ESI⁺): 469.0 (M+H)⁺). 상기 물질을 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (910 mg, 6.6 mmol) 및 물 (3.0 mL)을 첨가하였다. 아세트히드록삼산 (110 mg, 1.5 mmol)을 한번에 첨가하고, 생성된 황색 혼합물을 50°C로 가온하였다. 1.5시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축하고 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하였다. 여과하여 1-(3-아미노-

1,2-벤즈이속사졸-5-일)-5-([5-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]카르보닐)-1H-피라졸-3-카르복사아미드 (100 mg, 16%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS (ESI⁺): 482.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (d₆-DMSO)

δ 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.46-7.62 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (br d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.29 (t, 1H), 4.34 (br t, 2H), 3.22 (br t, 2H).

<1247>

<1248> 실시예 76

<1249> 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염

<1250> 부분 A. 1-벤질-6-인돌린아민 (2.40 g, 10.85 mmol)을 농축 HCl (25 mL) 중에서 N₂하에 0°C에서 교반하였다. 미리-냉각된 H₂O (2 mL) 중의 NaNO₂ 용액 (0.749 g, 10.85 mmol)을 서서히 적가하였다. 첨가 후, 이어서 혼합물을 0°C에서 40분 동안 교반하였다. 농축 HCl (7 mL) 중 SnCl₂·2H₂O (6.10 g, 2.5 당량)의 용액을 0°C에서 서서히 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 격렬하게 교반하였다. MeOH (30 mL) 중 1-(4-요오도페닐)-4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-2,3-트리온 (4.20 g, 1.02 mmol)의 슬러리를 0°C에서 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 점차적으로 가온하고 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 수성 NaOH로 염기화하고 EtOAc로 추출하고 H₂O, 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH₂Cl₂)로 정제하여 1-(1-벤질-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-(4-요오도페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (2.05 g, 31%)의 밝은 오렌지색-황색 결정을 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (dd,

J=8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.08 (dd, J=6.9, 2.2 Hz, 2H), 6.76 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.13 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 156.4, 152.9, 141.4, 138.8, 137.9, 137.8, 132.9, 131.3, 128.6, 127.9, 127.3, 127.2, 124.0, 122.0, 115.0, 104.0, 91.0, 53.6, 53.1, 50.6, 28.3, 20.4, 14. ¹⁹F

NMR (CDCl₃) δ -61.4. LC-MS (ESI) 615.2(M+H).

<1251>

<1252> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (0.33 g, 0.54 mmol), 2-히드록시피리딘 (0.13 g, 1.37 mmol) 및 K₂CO₃ (0.20 g, 1.45 mmol)을 N₂하에 실온에서 DMSO (1.5 mL)에서 교반하였다. CuI (44 mg, 0.23 mmol) 및 1,10-펜안트롤린 (40 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂하에 140°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 부분 A로부터 얻은 출발 물질의 소실을 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc를 첨가하였다. 이를 H₂O, 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 농축하였다. 1-(1-벤질-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온의 조 화합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50-1.22 (m, 9H), 7.09 (d,

J=8.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.37 (td, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.39 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.5 Hz, 2H).

LC-MS (ESI) 582.2 (M+H).

<1253>

<1254> 부분 C. 부분 B로부터 얻은 생성물 (0.33 g, 0.57 mmol), NaI (0.17 g, 1.14 mmol) 및 1-클로로에틸 클로로포

르메이트 (0.10 mL, 1.8 당량)를 N₂하에 실온에서 아세톤 (2 mL) 중에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH (4 mL)에 용해시켰다. 1시간 동안 환류하였다. 잔류물을 예비 LC-MS (H₂O 중의 5-98% CH₃CN, t_R = 10분 작동 중 4.18분)로 정제하였다. 분획을 수집하고 동결건조하여 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온을 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃COCD₃) δ 7.56-7.41 (m, 6H), 7.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 6.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.28 (td, J=7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.25 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J =8.1 Hz, 2H), 3.17 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.1 Hz, 2H). LC-MS (ESI) 492.4 (M+H).

<1255>

<1256> 실시예 77

<1257> 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염

<1258> 부분 A. 실시예 71의 부분 A로부터 얻은 생성물 (0.89 g, 1.45 mmol), δ-발레로락탐 (0.20 g, 2.02 mmol) 및 K₂CO₃ (0.41 g, 2.97 mmol)을 N₂하에 실온에서 DMSO (5 mL)에서 교반하였다. CuI (86 mg, 0.45 mmol) 및 1,10-펜안트롤린 (80 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂하에 130°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc를 첨가하였다. 이를 염수로 세척하고 (2회) MgSO₄상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH₂Cl₂, 이 후 CH₂Cl₂:EtOAc = 10:3)로 정제하여 원하는 생성물 1-(1-벤질-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (0.51 g, 회수된 출발 물질을 기준으로 68%)을 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.22

(m, 8H), 7.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.34 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.12 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.93 (m, 4H).

<1259>

LC-MS (ESI) 586.4 (M+H).

<1260>

부분 B. 부분 A로부터 얻은 생성물 (0.51 g, 0.87 mmol), NaI (0.26 g, 1.74 mmol) 및 2-클로로에틸 클로로포르메이트 (0.16 mL, 1.8 당량)를 N₂하에 실온에서 4시간 동안 아세톤 (5 mL) 중에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH₂Cl₂, 이 후 EtOAc, 이 후 EtOAc:MeOH = 10:1)로 정제하여 중간체 카르바메이트를 수득하였다. 분획을 농축하고 진공하에서 10분 동안 건조시켰다. 이를 MeOH (30 mL)에 용해시키고 N₂하에 1시간 동안 환류하였다. 잔류물을 예비 LC-MS (H₂O 중의 35-98% CH₃CN, t_R = 10분 작동 중의 2.24분)로 정제하였다. 분획을 수집하고 동결건조하여 1-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃COCD₃) δ 7.33 (AA'BB', J=9 Hz, 4H), 6.82 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.68 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.67 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J=8.1 Hz), 2.40 (t, J=6.1 Hz, 2H), 1.91 (m, 4H).

LC-MS (ESI) 496.4 (M+H).

<1261>

<1262> 실시예 78

<1263> 1-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]-3-트리플루오로메틸-1,4,5,6-테트라

히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염

<1264>

부분 A. 4-니트로-*o*-크실렌 (38.64 g, 255.9 mmol), NBS (91.1 g, 511.8 mmol), 벤조일 퍼옥사이드 (1.239 g, 5.118 mmol) 및 CCl₄ (400 mL)의 용액을 1시간 동안 환류 가열한 후, 실온에서 2일 동안 가열하였다. 고체를 여과해 내고 CCl₄로 세척하였다. 여액을 증발시켜 조 디브로모 생성물 (80 g)을 수득하였다. 상기 생성물 일부 (20 g)를 아세톤 (170 mL) 및 물 (45 mL)에 용해시킨 후, Na₂CO₃ (43.1 g, 407 mmol), 그 후 아세톤 (22 mL) 중의 BnNH₂ (7.05 mL, 64.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 10시간 후에, 용액을 그 부피의 1/4로 농축하고, 고체를 여과해 내고 여액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 2-벤질-5-니트로-2,3-디히드로-1H-이소인돌 (2단계에 걸쳐 5.41 g, 33%)을 제조하였다:

<1265>

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48-7.20 (m, 6H), 4.02 (s, 4H), 3.92 (s, 2H).

<1266>

부분 B. EtOH (266 mL) 중 상기 제조한 이소인돌린 (5.40 g, 21.3 mmol)의 용액에 20% Pd(OH)₂/C (3.00 g, 4.25 mmol)를 N₂하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 psi에서 1시간 동안 수소첨가하였다. TLC 분석은 니트로 관능기가 환원되고 Bn 기가 여전히 손상되지 않음을 나타내었다. 그러므로, 농축 HCl (1.6 mL, 19.1 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 밤새 수소첨가 (50 psi)를 계속하였다. 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고 MeOH로 세척하고, 여액을 부피의 1/4로 농축하였다. 침전물을 여과하여 5-아미노이소인돌린·HCl (1.32 g, 36% 수율)을 제조하였다:

<1267>

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, br, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.54 (m, 2H), 5.44 (s, br, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (s, 2H); ESI MS *m/z* 135 (M-HCl+H)⁺.

<1268>

부분 C. 상기 제조된 5-아미노이소인돌린 (700 mg, 4.11 mmol)을 실온에서 6 M HCl (4.6 mL)에 용해시킨 후, 0 °C로 냉각하였다. 반응 온도를 5 °C 미만으로 유지하면서, 물 (0.8 mL) 중 NaNO₂ (340 mg, 4.93 mmol)의 용액을 적가하였다. 40분 후에, AcOH (1.4 mL)를 혼합물에 첨가한 후, 농축 HCl (2.7 mL) 중의 SnCl₂ (1.79 g, 9.44 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 혼합물을 10 °C로 가온하고 2시간 동안 교반한 후, MeOH (16 mL) 중 3-히드록시-1-(4-요오도페닐)-4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-5,6-디히드로-1H-피리딘-2-온 (1.78 g, 4.31 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 진공하에서 메틸 알콜을 제거하고, 고체를 여과로 수집하여 1-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-6-메틸-3-트리플루오로메틸-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온; 요오도-벤젠과의 화합물을 AcOH 염 (2.07 g, 86% 수율)으로서 수득하였다:

<1269>

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (s, br, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 4.56 (m, 4H), 4.11 (t, 2H), 3.12 (t, 2H); ESI MS *m/z* 585 (M+H)⁺.

<1270>

부분 D. 부분 C로부터 얻은 생성물 (540 mg, 1.03 mmol)을 실온에서 THF (5.2 mL) 중 Boc₂O (225 mg, 1.03 mmol) 및 Et₃N (143 mL, 1.03 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 2.5시간 후에, 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 보호된 이소인돌린 5-(6-메틸-7-옥소-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르; 요오도-벤젠과의 화합물 (272 mg, 42% 수율)을 제조하였다:

<1271>

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 2H), 7.45-7.26 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 4.68 (m, 4H), 4.13 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 1.51 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -61.8.

<1272>

부분 E. 부분 D로부터 얻은 생성물 (102 mg, 163 μmol), 2-히드록시-피리딘 (19 mg, 196 μmol), K₂CO₃ (25

mg, 180 μmol), 1,10-펜안트롤린 (3 mg, 18 mmol), CuI (4 mg, 20 μmol) 및 DMSO (0.3 mL)의 혼합물을 아르곤 분위기하에 110-120°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고 1M HCl (2회) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 비아릴 락탐 (17 mg)을 제조하고, 이를 TFA (21 mL)로 처리하고 반-예비 HPLC로 정제한 후에 표제 화합물인 1-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]-3-트리플루오로메틸-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온, 트리플루오로아세트산 염 (3.8 mg, 4% 수율, 3 단계)을 수득하였다:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, br, 2H), 7.63-7.34 (m, 8H), 7.10 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 1.31 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.0, -76.2; ESI MS m/z 492 (M-CF₃CO₂H+H)⁺.

<1273>

<1274> 실시예 79

<1275> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-3-(2-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1276> 부분 A. 교반 막대를 함유하는 250 mL 플라스크를 4-메톡시페닐히드라진 HCl (3 g, 17 mmol) 및 물 25 mL로 충전하였다. 15 mL 물에 용해된 글리옥실산 일수화물 (1.6 g, 17 mmol)의 용액을 제조하고, 첨가 깔대기를 통해 교반 용액에 적가하였다. 시약 용액을 첨가했을 때, 반응물은 적갈색으로 변하였고 실온에서 3시간의 과정에 걸쳐 교반하면서 침전되었다. 고체를 부흐너 (Buchner) 깔대기에서 여과하고 각각 1N HCl 및 물로 3회 세척하였다. 히드라존을 암갈색 고체 (2.7 g, 14 mmol)로서 82% 수율로 단리하였다.

<1277> 부분 B. 교반 막대를 함유하는 250 mL 플라스크를 부분 A로부터 얻은 히드라존 (1.0 g, 5.1 mmol) 및 10 mL DMF로 충전한 후, 0°C로 냉각하였다. 시스템을 N₂로 플러싱하였다. 2 mL DMF 중 N-브로모숙신아미드 (1.8 g, 10 mmol)의 용액을 또한 제조하고 반응 플라스크에 시린지로 적가하였다. 시약을 첨가하였을 때, 기체 발생이 명백하였다. 반응물을 15분 동안 0°C에서 교반하였다. 요오도-모르폴린 에나민 (3 g, 7.7 mmol) 및 20 mL 톨루엔 중 트리에틸아민 (1.4 mL, 10 mmol)의 용액을 0°C에서 반응물에 첨가하였다. 실온으로 가온하면서 반응물을 밤새 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하여 용액을 희석하고 첨가 깔대기로 이동시켰다. 수성상을 분리하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 합하고 염수로 세척한 후에 황산나트륨상에서 건조하였다. 회전 증발로 용매를 제거하여 모르폴린 중간체를 오렌지색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔상에서 용출액 50% 헥산, 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 순수한 요오도-모르폴린 중간체 (1.2 g, 2.0 mmol)를 38% 수율로 수득하였다.

<1278> 부분 C. 교반 막대를 보유하는 100 mL 플라스크를 요오도-모르폴린 중간체 (1.2 g, 2.0 mmol) 및 염화메틸렌 10 mL로 충전한 후, 1 mL TFA를 시린지로 적가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하면서 시스템을 N₂로 플러싱하였다. 용액을 염화메틸렌 및 포화 중탄산나트륨으로 희석한 후, 첨가 깔대기로 이동하였다. 수성상을 분리하고 염화메틸렌으로 3회 추출하였다. 유기물을 합하고 염수로 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 회전 증발로 용매를 제거하여 3-브로모피라졸을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 조 반응 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 3-브로모피라졸 (560 mg, 1.1 mmol)을 53% 수율로 제조하였다.

<1279> 부분 D. 오븐-건조된 100 mL 플라스크 및 교반 막대를 3-브로모피라졸 (860 mg, 1.6 mmol), γ-발레로락탐 (230 mg, 2.5 mmol), 탄산칼륨 (270 mg, 2.0 mmol) 및 10 mL 탈기된 DMF로 충전하였다. 요오드화구리 (62 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고 환류 응축기를 부착시켰다. 반응물을 120°C로 밤새 가열하면서 시스템을 N₂로 플러싱하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 상기 용액을 첨가 깔대기로 이동하고 수성상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 합하고 물로 3회 및 염수로 1회 세척한 후 황산나트륨상에서 건조하였다. 생성물 용액을 여과하고 회전 증발로 건조물로 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 브로모-락탐 (150 mg, 0.3 mmol)을 19% 수율로 수득하였다.

<1280> 부분 E. 교반 막대를 함유하는 오븐-건조된 100 mL 플라스크를 브로모-락탐 (90 mg, 0.18 mmol), 2-포르밀벤젠 보론산 및 탄산나트륨 (60 mg, 0.54 mmol)으로 충전하였다. 고체를 탈기된 THF 및 물의 2:1 혼합물 3 mL에 용해시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (10 mg, 0.01 mmol)을 첨가한 후 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 시스템을 N₂로 플러싱하였다. 밤새 교반하면서 반응물을 110°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시

키고 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 용액을 분별 깔대기로 이동시키고 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 합하고 염수로 세척한 후 황산나트륨상에서 건조시켰다. 회전 증발로 용매를 제거하여 원하는 3-아릴 피라졸 (70 mg, 0.13 mmol)을 74% 조 수율로 수득하였다.

<1281> 부분 F. 교반 막대를 함유하는 오븐-건조된 100 mL 플라스크를 3-아릴 피라졸 (70 mg, 0.13 mmol) 및 1:1 메틸 알콜/THF 용액 30 mL로 충전하였다. 시스템을 N₂로 플러싱한 후, 피롤리딘 60 μl를 시린지로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 용액에 THF (130 μl, 0.06 mmol) 중 2M 염화아연 용액을 첨가한 후 시아노수소화붕소나트륨 (10 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반하면서 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 수성상을 분리하고 염수로 세척한 후 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 진공중에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. HPLC로 정제한 후 동결-건조하여 원하는 아민을 TFA 염으로서 제조하였다. ESI MS m/z 576 (M+H).

<1282> 실시예 80

<1283> 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피페리딘)-1-일]벤조일}아미노)벤즈아미드

<1284> 부분 A: -78°C에서 무수 THF 중 2-아미노-4-클로로피리딘 (129 mg, 1.0 mmol)의 용액에 KHMDS (4.0 mL, 톨루엔 중의 0.5 M 용액)를 첨가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 N₂하에 30분 동안 교반하고, THF 중 5-클로로-이사토 산 무수물 (198.0 mg, 1.0 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 단계적으로 가온하고 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 급냉시키고, 대부분의 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 실리카 겔상 크로마토그래피 (헥산 중의 20% 에틸 아세테이트)하여 원하는 생성물인 2-아미노-5-클로로-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-벤즈아미드를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. MS 측정치: (M+1)⁺ = 282.2.

<1285> 부분 B: DMF (0.1 mL) 및 CH₂Cl₂ 중의 4-[(2-옥소-피페리딘)-1-일]벤조산 (219 mg, 1.0 mmol)의 현탁액에 염화 옥실릴 (2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 진공상에서 건조하여 염화아실을 수득하였다. CH₂Cl₂ 중 부분 A (124 mg, 0.44 mmol), TEA (0.25 mL) 및 DAMP (11.0 mg)의 혼합물에 CH₂Cl₂ 중 상기 염화아실의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 N₂하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 역상 HPLC (20% CH₃CN/H₂O, 40 mL/분)로 정제하여 원하는 생성물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z: (M+1)⁺ = 483.0.

<1286> 실시예 81

<1287> 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)벤즈아미드

<1288> 실시예 80에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)벤즈아미드를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z: (M+1)⁺ = 479.0.

<1289> 실시예 82

<1290> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피페리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메톡시벤즈아미드

<1291> 실시예 80에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z: (M+1)⁺ = 479.1.

<1292> 실시예 83

<1293> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메톡시벤즈아미드

<1294> 실시예 80에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메톡시벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z: (M+1)⁺ = 475.2.

<1295> 실시예 84

<1296> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피페리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메틸벤즈아미드

<1297> 실시예 80에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z:

(M+1)⁺ = 463.2.

<1298> 실시예 85

<1299> N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-({4-[(2-옥소-피리딘)-1-일]벤조일}아미노)-5-메틸벤즈아미드

<1300> 실시예 80에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z: (M+1)⁺ = 459.2.

<1301> 실시예 86

<1302> 1-(3-클로로-페닐)-3-메탄술폰닐-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1303> 부분 A. 3-클로로아닐린 (5.00 g, 39.2 mmol)을 빙냉된 1N 염산 용액에 적가한 후, 12M 염산 4 mL를 첨가하였다. 내부 온도를 5°C 미만으로 유지하면서, 상기 용액에 물 4 mL 중의 아질산나트륨 (3.00 g, 43.1 mmol) 빙냉 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 용액을 45분 동안 0°C에서 교반하였고, 이 시간 동안 침전물이 형성되었다. 빙초산 (1 mL)을 첨가하고, 침전물을 용해시켰다. 상기 용액에 고체 아세트산나트륨 (약 2 g)을 첨가하여 pH를 4로 조정 한 후, 빙냉된 아세톤 10 mL를 첨가하고, 그 후 10 mL 아세톤 중 1-클로로-1-메탄술폰닐-프로판-2-온의 빙냉 용액을 첨가하였다. 반응물을 상온으로 가온하고 14시간 동안 교반하였다. 질소 스트림을 용액에 통과시켜 용매 부피를 약간 감소시켰다. 고체 침전물을 여과로 수집하고 물로 2회 세척하고 진공중에 40°C에서 건조시켜 N-(3-클로로페닐)-1-(메틸술폰닐)-메탄히드라조노일 클로라이드 8.47 g (81%)을 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다.

<1304> 메탄히드라조노일 클로라이드 (8.47 g, 31.7 mmol) 및 1-(4-요오도-페닐)-3-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-1H-피리딘-2-온 (12.17 g, 31.7 mmol)을 무수 톨루엔 중에서 합하였다. 용액을 70°C로 가열하고, 트리에틸아민 (13.2 mL, 95.1 mmol)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후에 반응물을 90°C로 가온하고 상기 온도에서 14시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의한 분석은 1-(4-요오도-페닐)-3-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-1H-피리딘-2-온이 5% 미만으로 잔류하는 것으로 완결되는 1-(3-클로로-페닐)-6-(4-요오도-페닐)-3-메탄술폰닐-7a-모르폴린-4-일-1,3a,4,5,6,7a-헥사히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온의 형성을 나타내었다. 용매를 진공 중에 제거하였다. 점성의 오일에 디클로로메탄 (50 mL), 그 후, 트리플루오로아세트산 (30 mL)을 첨가하고 4시간 동안 환류 가열 하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 헥산 내지 40% 에틸아세테이트/헥산의 구배로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-클로로-페닐)-6-(4-요오도-페닐)-3-메탄술폰닐-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 10.65 g (64%)을 수득하였다.

<1305> 부분 B. 둥근 바닥 플라스크에서 1-(3-클로로-페닐)-6-(4-요오도-페닐)-3-메탄술폰닐-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (1.00 g, 1.89 mmol), δ-발레로락탐 (0.36 g, 3.79 mmol), 무수 분말화된 탄산칼륨 (1.05 g, 7.58 mmol), 요오드화제일구리 (0.072 g, 0.38 mmol) 및 1,10-펜안트롤린 (0.068 g, 0.38 mmol)을 합 하였다. 플라스크를 아르곤으로 퍼징하고 탈기된 메틸술폰사이드 (10 mL)를 첨가한 후 120°C로 가열하였다. TLC 또는 LC/MS에 의해 판단하여 반응을 완료한 후, 반응물을 상온으로 냉각시키고 3M 수산화암모늄 및 디클로로메탄 각각 50 mL를 첨가하였다. 상을 분리하고 수성상을 추가의 디클로로메탄 30 mL로 추출하였다. 합한 디클로로메탄 추출물을 물로 4회 및 염수로 1회 성공적으로 세척하였다. 용액을 황산나트륨상에서 건조하고, 여과하고 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 에틸아세테이트로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(3-클로로-페닐)-3-메탄술폰닐-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 0.424 g (45%)을 무색의 고체로서 수득하였다. 상기 물질을 아세토니트릴로부터 재결정할 수 있었다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.79 (t, 1H, J=2Hz), 7.63-7.49 (m, 3H), 7.32 (ab q, 4H, J=21,9Hz), 4.10 (t, 2H, J=6Hz), 3.58 (t, 2H, J=5Hz), 3.36 (s, 3H), 3.19 (t, 2H, J=6Hz), 2.37 (t, 2H, J=5Hz), 1.83 (m, 4H). LC/MS (ES⁺): 498.9/500.9 (C1 페틴) (ELS에 의해 95% 초과 순수).

<1306> 실시예 87

<1307> 실시예 87

<1308> 3-(5-클로로-피리딘-2-일)-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-3H-퀴나졸린-4-온

<1309> 디옥산 (5 mL) 중에서 4N HCl 중 실시예 82로부터의 생성물 (20 mg, 0.04 mmol)의 혼합물을 3.5시간 동안 환류

교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 HPLC (15% CH₃CN/H₂O, 20 mL/분)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z: (M+1)⁺ = 461.1.

- <1310> 실시예 88
- <1311> 3-(5-클로로-피리딘-2-일)-6-메톡시-2-[4-(2-옥소-피리딘-1-일)-페닐]-3H-퀴나졸린-4-온
- <1312> 실시예 87에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. ESI MS m/z: (M+1)⁺ = 457.1.
- <1313> 실시예 89
- <1314> 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트
- <1315> 표제 화합물을 실시예 27의 부분 A에서 제조하였다. C₂₇H₂₅N₄O₅에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 485.1827.
- <1316> 실시예 90
- <1317> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산
- <1318> 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트 (0.5 g, 1.03 mmol)를 수산화리튬 (0.13 g, 3 mmol) 및 메틸 알콜 (5 mL), THF (25 mL) 및 물 (25 mL)의 혼합물로 24시간 동안 가수분해하였다. 반응물을 농축 HCl로 산성화하고, 생성된 고체를 여과해 내었다. 생성물을 1:1 CH₂Cl₂/헥산에 현탁시키고 여과하고 건조시켜 백색 고체 0.37 g (79%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 457.3.
- <1319> 실시예 91
- <1320> 1-(4-메톡시페닐)-N,N-디메틸-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드
- <1321> CH₂Cl₂ (20 mL) 중의 디메틸아민 히드로클로라이드 (0.35 g, 4.3 mmol)에 헥산 (2.2 mL, 4.3 mmol) 중의 2M 트리메틸알루미늄을 0°C에서 첨가하였다. 0.5시간 후, 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트 (0.42 g, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 교반한 후, 희석된 HCl 및 빙수에 붓고, CH₂Cl₂로 추출하고 염수로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 실리카 겔상 크로마토그래피로 정제하고 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 340 mg (81%)을 수득하였다; C₂₇H₂₆N₅O₄에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 484.1980.
- <1322> 실시예 92
- <1323> N-({1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일}카르보닐)메탄술폰아미드
- <1324> CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 (0.2 g, 0.43 mmol)에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸 카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.1 g, 0.5 mmol) 및 TEA (0.18 mL, 1.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 1-히드록시벤조트리아졸 (71 mg, 0.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반했다. 메탄술폰아미드 (0.125 g, 1.3 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 HPLC로 정제하고 동결-건조한 후에 백색 고체 75 mg (33%)을 수득하였다; C₂₆H₂₄N₅O₆S에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 534.1468.
- <1325> 실시예 93
- <1326> 1-(4-히드록시-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 아미드

- <1327> CH₂Cl₂ (30 mL) 중의 에틸 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실레이트 (0.2 g, 0.4 mmol)에 BBr₃ (0.05 mL, 0.5 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 MeOH (20 mL) 및 농축 HCl (0.1 mL)을 첨가하고, 24시간 동안 환류 가열하여 재-에스테르화하였다. 용매를 제거하고, 조 에스테르를 10% NH₃을 함유하는 에틸렌 글리콜 4 mL에 두고, 85°C에서 1.5시간 동안 밀봉 용기에서 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. HPLC로 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 11 mg (6%)을 수득하였다; C₂₄H₂₄N₅O₄에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 446.1840.
- <1328> 실시예 94
- <1329> 1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-3-(1H-테트라아졸-5-일)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온
- <1330> DMF (2 mL) 중의 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르보닐트릴 (0.1 g, 0.23 mmol)에 NaN₃ (19 mg, 0.29 mmol) 및 NH₄Cl (21 mg, 0.38 mmol)을 첨가하고, 반응물을 105°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (1 mL)을 첨가하고, 생성된 고체를 여과해 내고 건조시켰다. 고체를 DMF (1 mL) 중에 넣고, 트리틸 클로라이드 (60 mg, 0.2 mmol) 및 피리딘 (0.2 mL)을 첨가하고 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고, EtOAc로 추출하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 실리카 겔상 정제는 성공적이지 않았다. 2시간 동안 CH₂Cl₂ 중의 TFA (0.5 mL)로 트리틸기를 제거하였다. 용매를 제거하고 화합물을 HPLC로 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 10 mg (9%)을 수득하였다; C₂₅H₂₁N₈O₃에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 481.1749.
- <1331> 실시예 95
- <1332> 3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1,3-옥사졸-2-일}-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온
- <1333> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드 (0.161 g, 0.35 mmol)에 과량의 1,3-디클로로아세톤 (0.5 g)을 첨가하였다. 반응물을 130°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 물 중의 과량의 40% NMe₂를 첨가하고, 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 1% NH₃을 함유하는 5% MeOH/CH₂Cl₂로 크로마토그래피하여 클로로-중간체로 보이는 황갈색 고체 (36 mg)를 수득하였다. 고체를 에틸렌 글리콜 (1 mL) 및 40% Me₂N/물 (1.5 mL)에 넣고 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 EtOAc로 추출하였다. HPLC로 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 35 mg (19%)을 수득하였다; C₃₀H₂₈N₆O₄에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 537.2268.
- <1334> 실시예 96
- <1335> 3-{4-[(디메틸아미노)메틸]-1,3-옥사졸-2-일}-1-(4-메톡시페닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온
- <1336> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드 (0.142 g, 0.31 mmol)에 과량의 1,3-디클로로아세톤 (0.2 g)을 첨가하였다. 반응물을 130°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 물 중의 과량의 40% NMe₂를 첨가하고, 생성된 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. HPLC로 반복하여 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 2 mg (1.2%)을 수득하였다; C₃₀H₃₃N₆O₄에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 541.2582.
- <1337> 실시예 97
- <1338> 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페라지닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드
- <1339> 부분 A. 에틸-6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로(3,4-c)피리딘-3-카르복사미드 (0.52 g, 1.0 mmol), 4-벤질옥시카르보닐피페라진-2-온 (0.32 g, 1.4 mmol) 및 K₂CO₃ (0.22 g, 1.6 mmol)에 DMSO (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 탈기시켰다. CuI (38 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 반응

물을 130℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc 및 물로 희석하고 EtOAc로 추출하고 건조시켰다 (MgSO₄). 5% MeOH/CH₂Cl₂를 이용하여 실리카 겔상 크로마토그래피로 정제하여 발포체 0.2 g (33%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 624.6.

<1340> 부분 B. 부분 A의 생성물 (0.2 g, 0.32 mmol)을 10% 탄소상 팔라듐의 존재하에 40 psi에서 24시간 동안 수소첨가하였다. 반응물을 여과한 후, 에틸렌 글리콜 중의 5% NH₃와 함께 80℃에서 밀봉된 바이알에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. HPLC로 정제 및 동결-건조하여 백색 고체 30 mg (16%)을 수득하였다; C₂₄H₂₅N₆O₄에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 461.1938.

<1341> 실시예 98

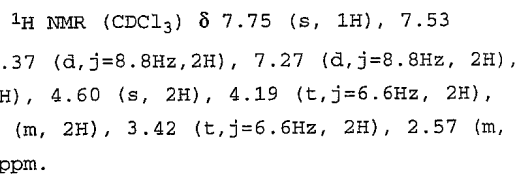
<1342> 1-(4-메톡시페닐)-3-(메틸술포닐)-6-[4-(2-옥소-1-피페라지닐)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1343> 6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-3-(메틸술포닐)-1,4,5,6-테트라히드로-7H-피라졸로(3,4-c)피리딘-7-온 (0.55 g, 1.0 mmol), 4-벤질옥시카르보닐피페라진-2-온 (0.35 g, 1.4 mmol) 및 K₂CO₃ (0.23 g, 1.6 mmol)에 DMSO (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 탈기시켰다. CuI (39 mg, 0.21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 130℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc 및 물로 희석하고 EtOAc로 추출하고 건조시켰다 (MgSO₄). 5% MeOH/CH₂Cl₂를 이용하여 실리카 겔상 크로마토그래피로 중간체를 정제한 후, TFA 환류 중에 탈보호하였다. HPLC로 정제 및 동결-건조하여 백색 고체 175 mg (27%)을 수득하였다; C₂₄H₂₆N₆O₅S에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 496.1650.

<1344> 실시예 99

<1345> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(4-메틸-옥사졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1346> 부분 A. 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드 (1 g, 2 mmol)에 과량의 1,3-디클로로아세톤 (2 g)을 첨가하였다. 반응물을 130℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, CH₂Cl₂ 중의 0-3% MeOH를 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 0.53 g (42%)을 수득하였다;



<1347>

<1348> 부분 B. 부분 A의 생성물 (73 mg, 0.13 mmol)에 10% 탄소상 팔라듐 (15 mg) 및 EtOH (35 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 40 psi에서 1.5시간 동안 수소첨가한 후, 셀라이트 (등록상표)를 통하여 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 HPLC로 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 40 mg (59%)을 수득하였다; C₂₈H₂₈N₅O₄에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 498.2126.

<1349> 실시예 100

<1350> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(4-메틸-옥사졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1351> 부분 A. 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1(2H)-피리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드 (0.1 g, 0.20 mmol)에 과량의 1,3-디클로로아세톤 (0.5 g)을 첨가하였다. 반응물을 130℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, CH₂Cl₂ 중의 0-3% MeOH를 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 황갈색 고체 0.08 g (69%)을 수득하였다.

<1352> 부분 B. 부분 A의 생성물 (80 mg, 0.15 mmol)에 10% 탄소상 팔라듐 (20 mg) 및 EtOH (35 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40 psi에서 0.3시간 동안 수소첨가한 후, 셀라이트 (등록상표)를 통하여 여과하였다. 용매를 증발시

키고 잔류물을 HPLC 로 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 10 mg (13%)을 수득하였다; C₂₈H₂₄N₅O₃에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 494.1829.

<1353> 실시예 101

<1354> 3-아세틸-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1355> 3-브로모-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (0.11 g, 0.22 mmol)에 THF (25 mL), 1-(에톡시비닐)트리부틸주석 (0.078 mL, 0.23 mmol) 및 LiCl (27 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂로 15분 동안 탈기시켰다. 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0) (12 mg, 0.01 mmol)을 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 1N HCl로 24시간 동안 처리하였다. EtOAc로 추출하고 건조한 후 (MgSO₄), 생성물을 CH₂Cl₂ 중의 0-3% MeOH를 이용하는 실리카 겔 (KF와 혼합함) 크로마토그래피 및 HPLC로 정제하여 6 mg (6%)을 수득하였다; C₂₆H₂₃N₄O₄에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 455.1713.

<1356> 실시예 102

<1357> 3-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1358> 톨루엔 (25 mL) 중의 에틸렌 디아민 (0.4 mL, 6 mmol)에 헵탄 중의 2M 트리메틸알루미늄 (1 mL, 2 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 20분 동안 교반한 후에, 1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.1 g, 0.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 및 MeOH로 급냉시키고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 현탁시키고 여과하였다. HPLC로 정제 및 동결-건조하여 백색 고체 15 mg (12%)을 수득하였다; C₂₇H₂₅N₆O₃에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 481.2003.

<1359> 실시예 103

<1360> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(1-메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1361> 톨루엔 (25 mL) 중의 N-메틸에틸렌 디아민 (0.47 mL, 5 mmol)에 헵탄 중의 2M 트리메틸알루미늄 (2.7 mL, 5 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 20분 동안 교반한 후에, 1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.88 g, 1.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 및 MeOH로 급냉시키고 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 현탁시키고 여과하였다. HPLC로 정제 및 동결-건조하여 백색 고체 120 mg (11%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 499.3.

<1362> 포화 수성 KF, 염수로 연속적으로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용출액으로서 0-5% MeOH/CH₂Cl₂ (1% NH₃)를 이용하는 실리카 겔 크로마토그래피, 그 후 HPLC로 정제하고 동결-건조하여 표제 화합물 0.20 mg (12%)을 수득하였다; C₂₉H₂₄N₅O₃에 대한 HRMS (M+H)⁺는 490.1880이었다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.85 (m,

1H), 8.11 (m, 2H), 7.57 (d, j=9.2Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.51

(d, j=9.1Hz, 2H), 7.42 (d, j=8.8Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.97

(d, j=8.8Hz, 2H), 6.84 (d, j=8.8Hz, 2H), 6.42 (m, 1H), 4.24

(t, j=6.6Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, j=6.6Hz, 2H) ppm.

<1364> 실시예 104

<1365> 1-(4-메톡시-페닐)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1366> 디옥산 (15 mL) 중의 실시예 103 (0.085 g, 0.14 mmol)에 KMnO₄ (48 mg, 0.3 mmol)를 첨가하고 반응물을 100°C

로 가열하였다. 2시간 후에 과량의 KMnO_4 를 첨가하여 반응을 가속화하고, 24시간 동안 가열하였다. 여과하고 HPLC로 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 10 mg (11.7%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 497.3.

<1367> 실시예 105

<1368> 1-(4-메톡시-페닐)-3-메틸-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1369> THF (25 mL) 중의 1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.59 g, 1.2 mmol)에 THF 중의 2M LiBH_4 (0.96 mL, 1.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 2.5시간 동안 환류 가열하였다. 조 알콜에 CH_2Cl_2 (25 mL) 및 PBr_3 (0.14 mL)을 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반하였다. CHCl_3 으로 추출하고 물로 세척하고 건조시켜 (Na_2SO_4) 조 브로모-화합물을 수득하였다. 브로모-화합물을 AcOH (15 mL) 및 활성화된 Zn (0.39 g, 6 mmol) 중에서 120°C에서 24시간 동안 가열하였다. HPLC로 정제하고 동결-건조하여 백색 고체 30 mg (58%)을 수득하였다; $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 431.2092.

<1370> 실시예 106

<1371> 3-히드록시메틸-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1372> THF (25 mL) 중의 1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.2 g, 0.4 mmol)에 THF 중의 2M LiBH_4 (0.31 mL, 0.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 환류 가열하였다. EtOAc 로 추출하고 물 및 염수로 세척한 후에, 방치하여 생성물을 결정화하였다; $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 443.1730.

<1373> 실시예 107

<1374> 3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1375> THF (15 mL) 중의 1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.1, 0.2 mmol)에 MeMgBr (0.21 mL, 0.6 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고 HPLC로 정제하여 백색 고체 47 mg (48%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)⁺ 475.

<1376> 실시예 108

<1377> 3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1378> 실시예 27의 부분 A의 생성물을 사용하여 실시예 107에서 이용된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. ESI MS m/z 471 (M+H).

<1379> 실시예 109

<1380> 2-디메틸아미노-N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}-N-메틸아세트아미드 염산 염

<1381> 부분 A. 6-(4-요오도페닐)-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (5 g, 9.7 mmol), K_2CO_3 (1.5 g, 110 mmol), 피페리딘-2-온 (1.2 g, 11.6 mmol), CuI (228 mg, 1.2 mmol) 및 DMSO (10 mL)의 혼합물을 140°C에서 24시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 로 희석하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 아릴 락탐 (1.3 g, 28%)을 제조하였다: ESI MS m/z 489 (M+H)⁺.

<1382> 부분 B. THF (5 mL), MeOH (3 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 상기 에스테르 (500 mg, 1.02 mmol)의 용액에 LiOH (52 mg, 1.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 도웁스-50W-수소 이온-교환 수지

로 산성화시키고, 여과하고 증발시켜 상응하는 산을 추가의 정제 없이 사용되는 백색 고체 (471 mg, 99%)로서 수득하였다: ESI MS m/z 461 (M+H)+.

<1383> 부분 C. THF (10 mL) 중 상기 산 (500 mg, 1.09 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에 Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol)을 첨가하고, 이소부틸 클로로포르메이트 (0.16 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, NaBH₄ (82 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 작은 조각의 얼음을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 더 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.1 N HCl 및 염수로 세척하고 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 정제하여 상응하는 알콜을 백색 고체 (317 mg, 71%)로서 수득하였다: ESI MS m/z 447 (M+H)+.

<1384> 부분 D. CH₂Cl₂ (7 mL) 중 상기 제조된 알콜 (317 mg, 0.71 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 후, CH₂Cl₂ 중의 1M PBr₃ (0.78 mL, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 후 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축시켜 추가의 정제 없이 사용되는 상응하는 브로모메틸 화합물 (369 mg, > 99%)을 수득하였다: ESI MS m/z 509, 511 (M+H)+.

<1385> 부분 E. DMF (10 mL) 중 상기 제조된 브로모메틸 화합물 (489 mg, 0.96 mmol) 및 NaN₃ (67 mg, 1.1 mmol)의 용액을 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 희석하고, 1% 수성 LiCl로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축시켜 상응하는 아지드 (450 mg, 99%)를 백색 발포체로서 수득하였다: ESI MS m/z 472 (M+H)+.

<1386> 부분 F. 상기 제조된 아지드 (213 mg, 0.45 mmol)를 MeOH (5 mL)에 용해시킨 후, 10% Pd/C (30 mg, 10 mol %)를 첨가하고, 반응 혼합물을 H₂ 분위기 (벌룬)에 노출시켰다. 3시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 정제하여 상응하는 아미노메틸 화합물 (151 mg, 75%)을 수득하였다: ESI MS m/z 446 (M+H)+.

<1387> 부분 G. 상기 제조된 아미노메틸 (367 mg, 0.82 mmol)을 N,N-디메틸글리신 (127 mg, 1.2 mmol), 휘닉 염기 (Huenig's base) (0.36 mL, 2.1 mmol), EDCI (237 mg, 1.2 mmol), HOAt (촉매량) 및 CH₂Cl₂ (1.6 mL)를 함유하는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔상 크로마토그래피한 후, 2N HCl로 처리하고 동결건조하여 표제 화합물을 수득하였다: ESI MS m/z 531 (M+H)+.

<1388> 실시예 110

<1389> 2-디메틸아미노-N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}아세트아미드 염산 염

<1390> 실시예 109에 대해 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다: ESI MS m/z 527 (M+H)+.

<1391> 실시예 111

<1392> N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}-2-피리딘-2-일-아세트아미드 염산 염

<1393> 실시예 109에 대해 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다: ESI MS m/z 565 (M+H)+.

<1394> 실시예 112

<1395> N-{1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일메틸}-2-(1-옥시피리딘-2-일)아세트아미드

<1396> 실시예 109에 대해 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다: APCI MS m/z 581 (M+H)+.

<1397> 실시예 113

<1398> 5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시-2-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)-벤조일아미노]벤즈아미드

<1399> 부분 A. DMSO (20 mL) 중 메틸 4-요오도벤조에이트 (10.0 g, 0.038 mol), δ-발레로락탐 (4.53 g, 0.046 mol),

PNT (0.76 g, 4.20 mmol) 및 K₂CO₃ (5.80 g, 0.042 mol)의 혼합물에 CuI (0.87 g, 4.58 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 24시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 CH₂Cl₂로 희석하고, 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (98:2 CH₂Cl₂/MeOH로 용출함)로 정제하여 상응하는 락탐 (3.4 g, 38%)을 수득하였다:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.96 (m, 4H); APCI MS m/z 234 (M+H)⁺.

<1400>

부분 B. THF (16 mL) 및 H₂O (4 mL) 중 상기 제조된 에스테르 (1.0 g, 4.29 mmol)의 용액에 LiOH (198 mg, 4.72 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, EtOAc 및 2M HCl 용액 사이에서 분배하였다. 유기물을 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 상응하는 산을 백색 고체 (525 mg, 56%)로서 수득하였다:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.00 (m, 4H); ESI MS m/z 220 (M+H)⁺.

<1402>

부분 C. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 상기 제조된 산 (0.21 g, 0.96 mmol)의 현탁액에 SOCl₂ (0.21 mL, 2.89 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 조 산 염화물을 백색 고체로서 수득하였다. 조 산 염화물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

<1403>

부분 D. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 2-아미노-5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시-벤즈아미드 (150 mg, 0.48 mmol), DMAP (24 mg, 0.19 mmol) 및 피리딘 (95 mg, 1.21 mmol)의 용액에 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 상기 제조된 조 산 염화물의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고 물, 0.25 M NaOH 용액 및 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조하고 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (99 mg, 40%)로서 수득하였다:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 3.85 (s, 3H) 3.64 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.86 (m, 4H); ESI MS m/z 513 (M+H)⁺.

<1405>

실시예 114

<1406>

5-클로로-N-(5-클로로피리딘-2-일)-3-메톡시-2-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-벤조일아미노]벤즈아미드

<1407>

실시예 113에 대해 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다:

<1408>

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.35 (dt, 1H), 3.89 (s, 3H); ESI MS m/z 509 (M+H)⁺.

<1409>

실시예 115

<1410>

6-[4-(1,1-디옥소-116-이소티아졸리딘-2-일)-페닐]-1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 아마이드

<1411>

부분 A. THF (20 mL) 중의 6-(4-아미노-페닐)-1-(4-메톡시-페닐)-7-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (0.35 g, 0.86 mmol) 및 3-클로로프로판술폰일 클로라이드 (0.125 mL, 1 mmol)에 트리에틸아민 (0.144 mL, 1 mmol)을 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반하였다. 칼럼 tert-

<1412>

부톡시드 (0.31 g, 2.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반하였다. CH₂Cl₂ 중의 1-5% MeOH를 이용하여 에스테르를 크로마토그래피로 정제하였다.

<1413> 부분 B. 부분 A로부터 얻은 에스테르를 에틸렌 글리콜 중의 10% NH₃을 함유하는 밀봉된 튜브에 두고, 80°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. HPLC로 정제하고 동결건조하여 백색 고체 19 mg (4.6%)을 수득하였다; C₂₃H₂₄N₃O₅S에 대한 고분해능 질량 분석 (M+H)⁺ 482.1493.

<1414> 실시예 116

<1415> N-히드록시-3-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤즈아미딘

<1416> 부분 A. 3-[6-(4-요오도-페닐)-7-옥소-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일]-벤조니트릴 (0.403 g, 0.793 mmol)의 용액에 2-히드록시피리딘 (0.226 g, 2.38 mmol), 탄산칼륨 (0.328 g, 2.38 mmol) 및 3 mg CuI를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 환류시키고, 냉각시키고 HCl (1N)로 급냉시켰다. 유기물을 에틸아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고 건조하고 (MgSO₄) 농축시켜 원하는 조 생성물을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼 476 (M+H).

<1417> 부분 B. 무수 메틸 알콜 (10 mL) 중의 부분 A로부터 얻은 조 생성물 (0.18 g, 0.37 mmol)을 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.04 g, 0.57 mmol) 및 과량의 트리에틸아민 (0.5 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고 농축하고 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 78 mg (40%)을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼 509 (M+H).

<1418> 실시예 117

<1419> N-메톡시-3-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤즈아미딘

<1420> 실시예 116에서 부분 A로부터 얻은 생성물 (0.2 g)을 메틸 알콜 (10 mL)에 용해시켰다. HCl 기체를 5분 동안 버블링하고 캐핑하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 농축하고 반고체 덩어리로 증발시켰다. 조 물질을 메틸 알콜 (10 mL)에 재용해시키고, 상기 혼합물에 O-메톡시히드록실아민 히드로클로라이드 0.5 g 및 트리에틸아민 1 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 농축시키고 HPLC를 통해 정제하였다. 표제 화합물의 무색의 결정을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼 523 (M+H).

<1421> 실시예 118

<1422> 1-(3-시아노-4-플루오로페닐-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드

<1423> 3-클로로-4-플루오로-페닐히드라진과 1-(4-요오도-페닐)-3-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-1H-피리딘-2-온을 축합하여 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-(4-요오도-페닐)-3-트리플루오로메틸-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온을 수득하였다. 이어서, 이를 올만 조건하에서 2-히드록시피리딘으로 처리하여 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼 482 (M+H). 시안화아연을 사용하는 팔라듐 촉매화 시안화 방법을 통해 염소의 시아노 기로의 전환을 달성하였다. MS (AP⁺): 473.2 (M+H).

<1424> 실시예 119

<1425> 1-(3-아미노메틸-4-플루오로-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복실산 아마이드

<1426> 수소첨가 (파르 진탕기, MeOH, Pd/C 10%, AcOH)를 통해 실시예 118의 시아노 기를 벤질아민으로 환원시키고 HPLC를 통해 정제하였다. ESI 질량 스펙트럼 477 (M+H).

<1427> 실시예 120

<1428> 2-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤젠술폰아미드

<1429> 4-메톡시히드라진 히드로클로라이드 대신에 2-술폰아미도페닐-히드라진을 사용한 것을 제외하고, 실시예 6과 유

사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. MS (AP+): 534.1 (M+H).

<1430>

실시예 121

<1431>

2-(7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)-벤젠술폰아미드

<1432>

4-메톡시히드라진 히드로클로라이드 대신에 2-술폰아미도페닐-히드라진을 사용한 것을 제외하고, 실시예 6과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. MS (AP+) : 530.1 (M+H).

<1433>

실시예 122

<1434>

N-아세틸-2-(7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)-벤젠술폰아미드

<1435>

실시예 121의 술폰아미드를 아세트산 무수물로 아세틸화하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+): 572.1 (M+H).

<1436>

실시예 123

<1437>

1-(3-클로로-페닐)-3-메탄술폰닐-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1438>

실시예 86, 부분 A 및 B에 기재된 바와 동일한 방식으로, δ -발레로락탐을 2-피리돈으로 치환함으로써 표제 화합물을 합성하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$ 7.61 (t, 1H,

$J=2\text{Hz}$), 7.51-7.28 (m, 9H), 6.66 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.26 (td,

1H, $J=7,1\text{Hz}$), 4.21 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.38 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.33 (s, 3H). LC/MS (ES+): 494.9/496.9.9 (C1 페턴) (

ELSD에 의해 95% 초과 순수).

<1439>

실시예 124

<1441>

1-(4-메톡시-페닐)-3-메틸-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1442>

CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 3-히드록시메틸-1-(4-메톡시-페닐)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온 (65 mg, 0.15 mmol)에 트리에틸실란 (0.1 mL) 및 TFA (0.05 mL)를 첨가하였다. 2시간 후에 추가의 트리에틸실란 (0.2 mL) 및 TFA (0.1 mL)를 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 반응을 진행시키지 않으면서, 용매를 스트리핑하고 아세트산 (10 mL), 트리에틸실란 (0.5 mL) 및 TFA (0.1 mL)로 대체하였다. 반응물을 24시간 동안 80°C에서 가열하였다. 질량 스펙트럼은 아세틸 생성물만이 형성되었음을 나타내었다. 용매를 제거하였다. THF/ H_2O 중의 LiOH (0.1 g)와 3시간 동안 교반함으로써 아세틸기를 제거하였다. 반응물을 1N HCl로 급냉시키고, EtOAc로 추출하고 건조시켜 (MgSO_4) 알콜을 회수하였다. CHCl_3 중의 알콜에 PBr_3 을 첨가하고, 반응물을 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수로 급냉시키고 CHCl_3 로 추출하고 건조시켰다 (Na_2SO_4). 조 브로마이드에 활성화된 Zn (80 mg) 및 아세트산 (10 mL)을 첨가하고 120°C로 24시간 동안 가열하였다. CH_2Cl_2 중의 0-3% MeOH를 이용하여 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 로부터 재결정하여 22 mg (35%)을 수득하였다; 질량 분석 (M+H)+ 427.3.

<1443>

실시예 125

<1444>

3-(4-메톡시-페닐)-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3,5,6,7-테트라히드로-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-온

<1445>

부분 A. 파라-아니시딘 (7 g)을 TFA (10 mL)에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. 상기 빙냉 용액에 아질산나트륨 (4.8 g)을 함유하는 수용액을 적가하였다. 30분 후에 아지드화나트륨 (4.43 g)을 함유하는 수용액을 첨가하였다. 반응은 발열성이 되었고, 이를 2시간 동안 더 교반하고 물 (1 L)로 급냉시키고 유기물을 염화메틸렌 (2 x 100 mL)으로 추출하고 건조시켰다 (황산마그네슘). 농축하여 원하는 아지드를 수득하고 이를 톨루엔

(100 mL)에 즉시 재용해시켰다. 상기 용액에 1-(4-요오도-페닐)-3-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-1H-피리딘-2-온 (21.85 g)을 첨가하고, 용액을 48시간 동안 완만하게 환류시켰다. 톨루엔을 농축하고, 조물질을 실리카 겔 컬럼에 직접 붓고 헥산:에틸 아세테이트 7:3으로 용출하여 5-(4-요오도-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-3,5,6,7-테트라히드로-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-온 대략 1.2 g을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼 m/z 447 (M+H).

<1446> 부분 B. 상기 기재한 바와 같이 부분 A로부터 얻은 화합물 (0.41 g)을 올만 조건하에서 2-히드록시피리딘으로 처리하여 표제 화합물 (50 mg)을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼 m/z 414 (M+H).

<1447> 실시예 126

<1448> 3-(4-메톡시-페닐)-5-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-3,5,6,7-테트라히드로-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-온

<1449> 상기 기재한 δ-발레로락탐을 이용하는 올만 커플링 방법으로 실리카 크로마토그래피를 통한 정제 후 표제 화합물을 수득하였다. ESI 질량 스펙트럼 m/z 418 (M+H).

<1450> 실시예 127

<1451> 3-(3-클로로-페닐)-5-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-3,5,6,7-테트라히드로-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-온

<1452> 파라-메톡시트리아졸로 유사체에 대해 기재된 동일한 방법으로 m-클로로페닐 표제 화합물을 제조하였다. ESI 질량 스펙트럼 m/z 422 (M+H).

<1453> 실시예 128

<1454> 3-(3-클로로-페닐)-5-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3,5,6,7-테트라히드로-[1,2,3]트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-온

<1455> 파라-메톡시트리아졸로 유사체에 대해 기재된 동일한 방법으로 m-클로로페닐 표제 화합물을 제조하였다. ESI 질량 스펙트럼 m/z 418 (M+H).

<1456> 실시예 129

<1457> 1-(3-클로로-페닐)-3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1458> 1-(3-클로로-페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 (0.098 g, 0.216 mmol)를 THF (10 mL)에 용해시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (0.179 mL, 0.539 mmol)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl (100 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트 (4 x 50 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배, 그 후 0%-100% 메탄올/에틸 아세테이트 구배를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 54.6 mg (53%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.59

(s, 1H), 7.48-7.37 (m, 7H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.66 (d, j=9.2Hz, 1H), 6.25 (dt, j=1.1Hz, 6.6Hz, 1H), 4.16 (t, j=6.6Hz, 2H), 3.19 (t, j=6.6Hz, 2H), 1.68 (s, 6H) ppm; ESI 질량 분석 475.3 (M+H)⁺.

<1459>

<1460> 실시예 130

<1461> 1-(3-클로로-페닐)-3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-6-[4-(2-옥소-피페리딘-1-일)-페닐]-1,4,5,6-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온

<1462> 메타-클로로-락탐-에틸 에스테르 (0.036 g, 0.078 mmol)를 THF (6 mL)에 용해시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드 (0.07 mL, 0.196 mmol)를 반응물에 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl (50 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트 (4 x 25 mL)로 추출하고, 염수 (1 x 25 mL)로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용출액으로서 0%-100% 에틸 아세테이트/헥산 구배, 그 후 0%-100% 메탄올/에틸 아세테이트 구배를 이용하여

실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 15.7 mg (42%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 6H), 4.12 (t, $j=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.16 (t, $j=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.60-2.49 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 4H), 1.67 (s, 6H) ppm; 질량 분석 (M+H) $^+$ 479.3.

<1463>

<1464> 실시예 131

<1465> 3-{7-옥소-6-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-페닐]-3-트리플루오로메틸-4,5,6,7-테트라히드로-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}-벤즈아미드

<1466> 실시예 116, 부분 A로부터 얻은 생성물 (0.05 g)을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시켰다. 여기에 수산화나트륨 (1N, 5 mL), 과산화수소 (3 mL) 및 테트라부틸암모늄-히드록시드 (0.01 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 농축시켰다. 물 (50 mL)로 급냉시키고 유기물을 에틸아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고 건조시키고 (MgSO_4) 농축시켰다. 조물질을 예비 HPLC를 통해 무색의 고체로 정제하였다. ESI 질량 스펙트럼 494 (M+H) 및 492 (M-H).

<1467> 실시예 132

<1468> 3-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복스아미드

<1469> 단계 A. 4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)벤조일 클로라이드 (0.44 g, 2.05 mmol)를 N_2 하에 실온에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중에서 교반하였다. 시스-1,2-디아미노시클로헥산 (0.5 mL, 4.17 mmol)을 교반 용액에 신속하게 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이를 수성 희석 HCl로 급냉시킨 후, EtOAc (2회)로 추출하였다. 물 층을 1N NaOH로 염기화한 후 EtOAc (2회)로 추출하였다. 유기층을 H_2O , 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조물로 농축시켰다. FCC (실리카 겔, CH_2Cl_2 , 그 후 EtOAc)로 순수한 N-시스-1,2-(2-아미노-시클로헥실)-4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)벤즈아미드 (0.54 g, 수율: 84%)를 수득하였다.

<1470> 단계 B. DMF (0.5 mL) 중 단계 A로부터 얻은 생성물 (50 mg, 0.16 mmol)의 용액에 3-클로로-1H-인돌-6-카르복실산 (47 mg, 0.24 mmol)을 첨가한 후, HATU (80 mg, 0.21 mmol) 및 DIEA (0.08 mL, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 MeOH로 희석하고, LC/MS로 정제하여 원하는 3-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복스아미드 (14 mg, 수율: 18%)를 수득하였다. LC/MS-ESI, 489.4 (M+H).

<1471> 실시예 133

<1472> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드

<1473> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H) $^+$ 489.6.

<1474> 실시예 134

<1475> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드

<1476> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H) $^+$ 456.6.

<1477> 실시예 135

<1478> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드

<1479> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H) $^+$ 457.4.

<1480> 실시예 136

<1481> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드

<1482> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H) $^+$ 490.4.

<1483> 실시예 137

<1484> 3-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피라진-1(2H)-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복스아미드

<1485> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H)⁺ 490.4.

<1486> 실시예 138

<1487> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)티오펜-2-카르복스아미드

<1488> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H)⁺ 457.4.

<1489> 실시예 139

<1490> 5-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-2-카르복스아미드

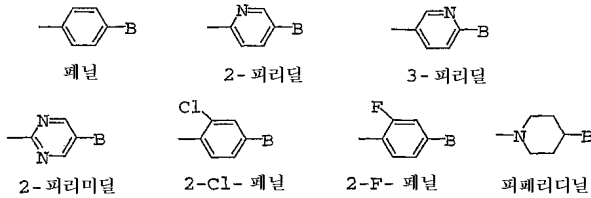
<1491> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H)⁺ 493.4.

<1492> 실시예 140

<1493> 3-클로로-N-(1,2-시스-2-{[4-(2-옥소피페리딘-1-일)벤조일]아미노}시클로헥실)-1H-인돌-6-카르복스아미드

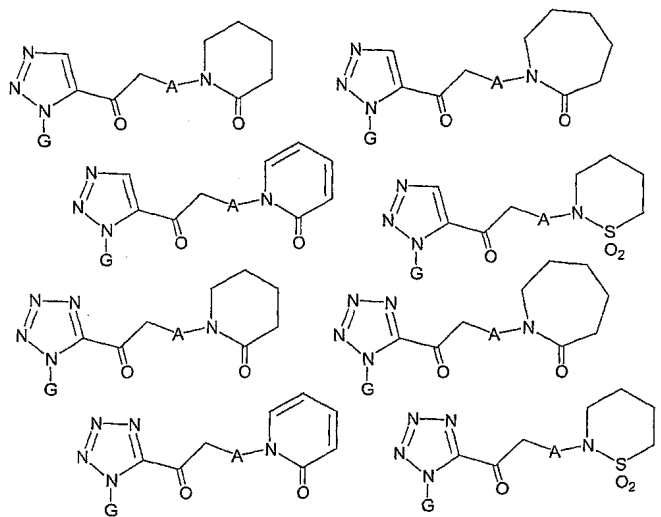
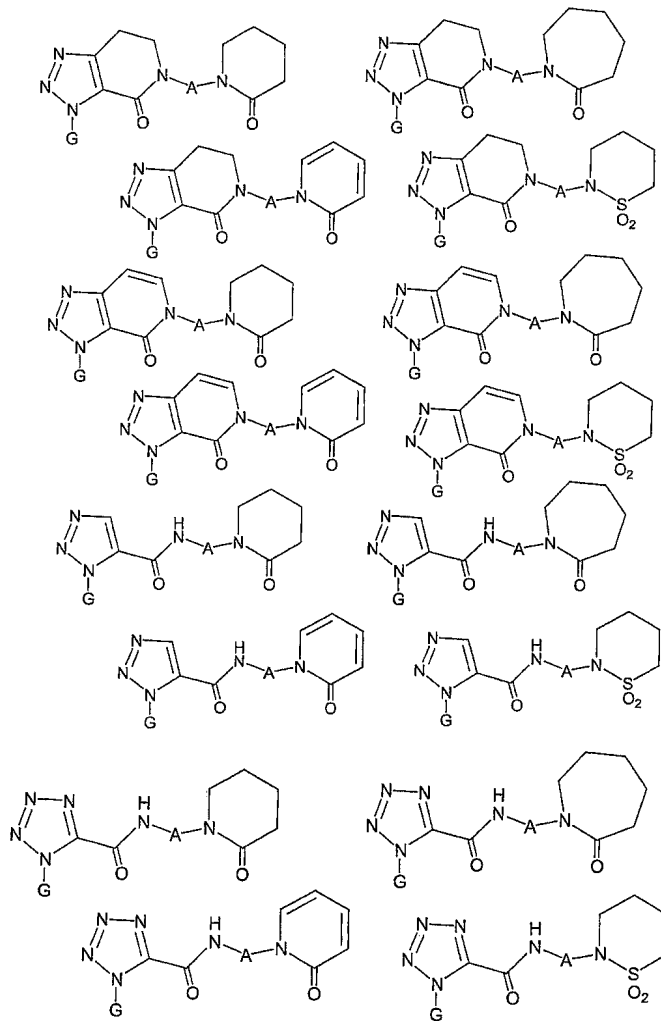
<1494> 실시예 132에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS ESI (M+H)⁺ 493.4.

<1495> 하기 표는 본 발명의 대표적인 실시예를 포함한다. 각 표에서 각 표제어는 표의 시작에서 각 화학식과 쌍을 이룬다. 예를 들면, 표 1에서, 실시예 1-1은 나타난 각각의 화학식과 쌍을 이룬다. 하기 명칭은 하기 표에서의 A기를 나타낸다.



<1496>

표 1



| 실시예 번호 | A | G |
|--------|----------|-------------------|
| 1-1. | 페닐 | 4- 메톡시페닐 |
| 1-2. | 2-피리딜 | 4- 메톡시페닐 |
| 1-3. | 3-피리딜 | 4- 메톡시페닐 |
| 1-4. | 2- 피리미딜 | 4- 메톡시페닐 |
| 1-5. | 2-C1- 페닐 | 4- 메톡시페닐 |
| 1-6. | 2-F- 페닐 | 4- 메톡시페닐 |
| 1-7. | 페닐 | 2- 아미노메틸 페닐 |
| 1-8. | 2-피리딜 | 2- 아미노메틸 페닐 |
| 1-9. | 3-피리딜 | 2- 아미노메틸 페닐 |
| 1-10. | 2-피리미딜 | 2- 아미노메틸 페닐 |
| 1-11. | 2-C1- 페닐 | 2- 아미노메틸 페닐 |
| 1-12. | 2-F- 페닐 | 2- 아미노메틸 페닐 |
| 1-13. | 페닐 | 3- 아미노메틸 페닐 |
| 1-14. | 2-피리딜 | 3- 아미노메틸 페닐 |
| 1-15. | 3-피리딜 | 3- 아미노메틸 페닐 |
| 1-16. | 2-피리미딜 | 3- 아미노메틸 페닐 |
| 1-17. | 2-C1- 페닐 | 3- 아미노메틸 페닐 |
| 1-18. | 2-F- 페닐 | 3- 아미노메틸 페닐 |
| 1-19. | 페닐 | 2- 아미도페닐 |
| 1-20. | 2-피리딜 | 2- 아미도페닐 |
| 1-21. | 3-피리딜 | 2- 아미도페닐 |
| 1-22. | 2-피리미딜 | 2- 아미도페닐 |
| 1-23. | 2-C1- 페닐 | 2- 아미도페닐 |
| 1-24. | 2-F- 페닐 | 2- 아미도페닐 |
| 1-25. | 페닐 | 2- 아미도-4- 메톡시- 페닐 |
| 1-26. | 2-피리딜 | 2- 아미도-4- 메톡시- 페닐 |
| 1-27. | 3-피리딜 | 2- 아미도-4- 메톡시- 페닐 |

<1499>

| | | |
|-------|---------|----------------------------------|
| 1-28. | 2-피리미달 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 1-29. | 2-C1-페닐 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 1-30. | 2-F-페닐 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 1-31. | 페닐 | 3-아미도페닐 |
| 1-32. | 2-피리달 | 3-아미도페닐 |
| 1-33. | 3-피리달 | 3-아미도페닐 |
| 1-34. | 2-피리미달 | 3-아미도페닐 |
| 1-35. | 2-C1-페닐 | 3-아미도페닐 |
| 1-36. | 2-F-페닐 | 3-아미도페닐 |
| 1-37. | 페닐 | 3-클로로페닐 |
| 1-38. | 2-피리달 | 3-클로로페닐 |
| 1-39. | 3-피리달 | 3-클로로페닐 |
| 1-40. | 2-피리미달 | 3-클로로페닐 |
| 1-41. | 2-C1-페닐 | 3-클로로페닐 |
| 1-42. | 2-F-페닐 | 3-클로로페닐 |
| 1-43. | 페닐 | 3-아미도-4-클로로-페닐 |
| 1-44. | 2-피리달 | 3-아미도-4-클로로-페닐 |
| 1-45. | 3-피리달 | 3-아미도-4-클로로-페닐 |
| 1-46. | 2-피리미달 | 3-아미도-4-클로로-페닐 |
| 1-47. | 2-C1-페닐 | 3-아미도-4-클로로-페닐 |
| 1-48. | 2-F-페닐 | 3-아미도-4-클로로-페닐 |
| 1-49. | 페닐 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 1-50. | 2-피리달 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 1-51. | 3-피리달 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 1-52. | 2-피리미달 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 1-53. | 2-C1-페닐 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 1-54. | 2-F-페닐 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 1-55. | 페닐 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 1-56. | 2-피리달 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 1-57. | 3-피리달 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 1-58. | 2-피리미달 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 1-59. | 2-C1-페닐 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 1-60. | 2-F-페닐 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 1-61. | 페닐 | 3-(1', 2', 4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐 |
| 1-62. | 2-피리달 | 3-(1', 2', 4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐 |
| 1-63. | 3-피리달 | 3-(1', 2', 4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐 |
| 1-64. | 2-피리미달 | 3-(1', 2', 4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐 |
| 1-65. | 2-C1-페닐 | 3-(1', 2', 4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐 |
| 1-66. | 2-F-페닐 | 3-(1', 2', 4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐 |
| 1-67. | 페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |

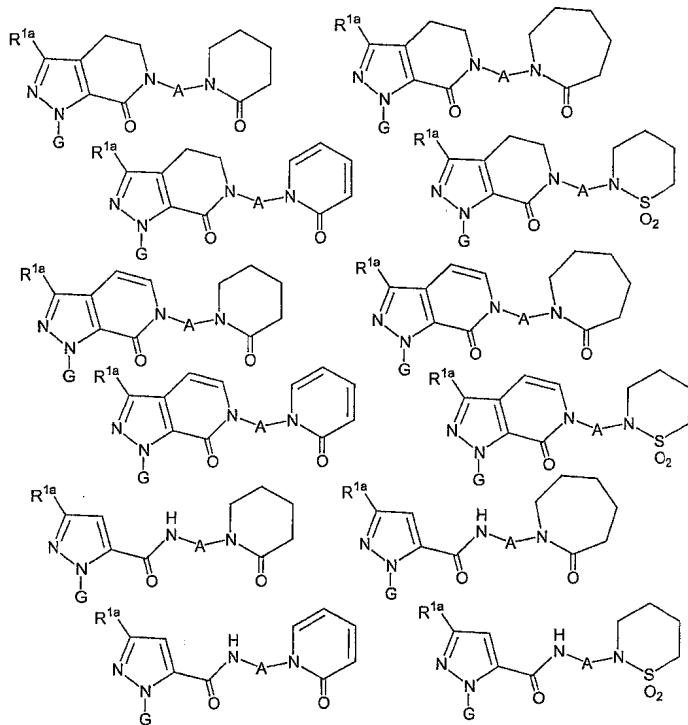
<1500>

| | | |
|--------|---------|-----------------|
| 1-68. | 2-피리딜 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 1-69. | 3-피리딜 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 1-70. | 2-피리미딜 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 1-71. | 2-C1-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 1-72. | 2-F-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 1-73. | 페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 1-74. | 2-피리딜 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 1-75. | 3-피리딜 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 1-76. | 2-피리미딜 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 1-77. | 2-C1-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 1-78. | 2-F-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 1-79. | 페닐 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 1-80. | 2-피리딜 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 1-81. | 3-피리딜 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 1-82. | 2-피리미딜 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 1-83. | 2-C1-페닐 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 1-84. | 2-F-페닐 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 1-85. | 페닐 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 1-86. | 2-피리딜 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 1-87. | 3-피리딜 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 1-88. | 2-피리미딜 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 1-89. | 2-C1-페닐 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 1-90. | 2-F-페닐 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 1-91. | 페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 1-92. | 2-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 1-93. | 3-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 1-94. | 2-피리미딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 1-95. | 2-C1-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 1-96. | 2-F-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 1-97. | 페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 1-98. | 2-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 1-99. | 3-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 1-100. | 2-피리미딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 1-101. | 2-C1-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 1-102. | 2-F-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 1-103. | 페닐 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 1-104. | 2-피리딜 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 1-105. | 3-피리딜 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 1-106. | 2-피리미딜 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 1-107. | 2-C1-페닐 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 1-108. | 2-F-페닐 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 1-109. | 페닐 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 1-110. | 2-피리딜 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 1-111. | 3-피리딜 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 1-112. | 2-피리미딜 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 1-113. | 2-C1-페닐 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 1-114. | 2-F-페닐 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 1-115. | 페닐 | 인돌린-5-일 |
| 1-116. | 2-피리딜 | 인돌린-5-일 |
| 1-117. | 3-피리딜 | 인돌린-5-일 |
| 1-118. | 2-피리미딜 | 인돌린-5-일 |
| 1-119. | 2-C1-페닐 | 인돌린-5-일 |

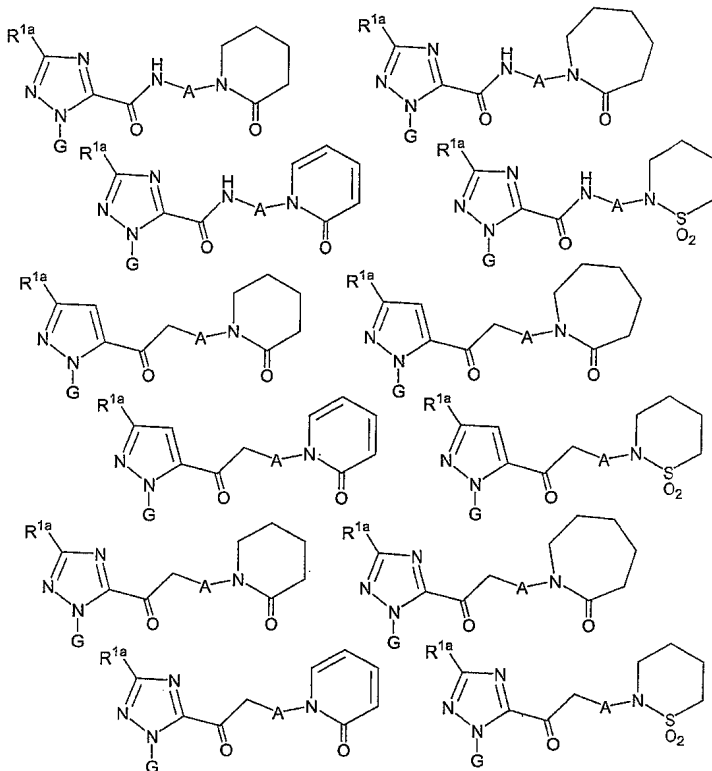
<1501>

| | | |
|--------|---------|------------------|
| 1-120. | 2-F-페닐 | 인돌린-5-일 |
| 1-121. | 페닐 | 인돌린-6-일 |
| 1-122. | 2-피리딜 | 인돌린-6-일 |
| 1-123. | 3-피리딜 | 인돌린-6-일 |
| 1-124. | 2-피리미딜 | 인돌린-6-일 |
| 1-125. | 2-C1-페닐 | 인돌린-6-일 |
| 1-126. | 2-F-페닐 | 인돌린-6-일 |
| 1-127. | 페닐 | 2-나프틸 |
| 1-128. | 2-피리딜 | 2-나프틸 |
| 1-129. | 3-피리딜 | 2-나프틸 |
| 1-130. | 2-피리미딜 | 2-나프틸 |
| 1-131. | 2-C1-페닐 | 2-나프틸 |
| 1-132. | 2-F-페닐 | 2-나프틸 |
| 1-133. | 페닐 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 1-134. | 2-피리딜 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 1-135. | 3-피리딜 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 1-136. | 2-피리미딜 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 1-137. | 2-C1-페닐 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 1-138. | 2-F-페닐 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 1-139. | 페닐 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-140. | 2-피리딜 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-141. | 3-피리딜 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-142. | 2-피리미딜 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-143. | 2-C1-페닐 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-144. | 2-F-페닐 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-145. | 페닐 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 1-146. | 2-피리딜 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 1-147. | 3-피리딜 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 1-148. | 2-피리미딜 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 1-149. | 2-C1-페닐 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 1-150. | 2-F-페닐 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 1-151. | 페닐 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 1-152. | 2-피리딜 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 1-153. | 3-피리딜 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 1-154. | 2-피리미딜 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 1-155. | 2-C1-페닐 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 1-156. | 2-F-페닐 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 1-157. | 페닐 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 1-158. | 2-피리딜 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 1-159. | 3-피리딜 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 1-160. | 2-피리미딜 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 1-161. | 2-C1-페닐 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 1-162. | 2-F-페닐 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 1-163. | 페닐 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-164. | 2-피리딜 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-165. | 3-피리딜 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-166. | 2-피리미딜 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-167. | 2-C1-페닐 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-168. | 2-F-페닐 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 1-169. | 페닐 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 1-170. | 2-피리딜 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 1-171. | 3-피리딜 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 1-172. | 2-피리미딜 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 1-173. | 2-C1-페닐 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 1-174. | 2-F-페닐 | 6-클로로-나프트-2-일 |

표 2



<1503>



<1504>

R^{1a}는 CH₃;

| 실시예 번호 | A | G |
|--------|---------|-----------|
| 2-1. | 페닐 | 4-메톡시페닐 |
| 2-2. | 2-피리딜 | 4-메톡시페닐 |
| 2-3. | 3-피리딜 | 4-메톡시페닐 |
| 2-4. | 2-피리미딜 | 4-메톡시페닐 |
| 2-5. | 2-C1-페닐 | 4-메톡시페닐 |
| 2-6. | 2-F-페닐 | 4-메톡시페닐 |
| 2-7. | 피페리디닐 | 4-메톡시페닐 |
| 2-8. | 페닐 | 2-아미노메틸페닐 |
| 2-9. | 2-피리딜 | 2-아미노메틸페닐 |
| 2-10. | 3-피리딜 | 2-아미노메틸페닐 |
| 2-11. | 2-피리미딜 | 2-아미노메틸페닐 |
| 2-12. | 2-C1-페닐 | 2-아미노메틸페닐 |
| 2-13. | 2-F-페닐 | 2-아미노메틸페닐 |
| 2-14. | 피페리디닐 | 2-아미노메틸페닐 |
| 2-15. | 페닐 | 2-아미노메틸페닐 |

<1505>

| | | |
|-------|---------|------------------|
| 2-16. | 2-피리딜 | 3-아미노메틸페닐 |
| 2-17. | 3-피리딜 | 3-아미노메틸페닐 |
| 2-18. | 2-피리미딜 | 3-아미노메틸페닐 |
| 2-19. | 2-C1-페닐 | 3-아미노메틸페닐 |
| 2-20. | 2-F-페닐 | 3-아미노메틸페닐 |
| 2-21. | 피페리디닐 | 3-아미노메틸페닐 |
| 2-22. | 페닐 | 2-아미도페닐 |
| 2-23. | 2-피리딜 | 2-아미도페닐 |
| 2-24. | 3-피리딜 | 2-아미도페닐 |
| 2-25. | 2-피리미딜 | 2-아미도페닐 |
| 2-26. | 2-C1-페닐 | 2-아미도페닐 |
| 2-27. | 2-F-페닐 | 2-아미도페닐 |
| 2-28. | 피페리디닐 | 2-아미도페닐 |
| 2-29. | 페닐 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 2-30. | 2-피리딜 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 2-31. | 3-피리딜 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 2-32. | 2-피리미딜 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 2-33. | 2-C1-페닐 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 2-34. | 2-F-페닐 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 2-35. | 피페리디닐 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 2-36. | 페닐 | 3-아미도페닐 |
| 2-37. | 2-피리딜 | 3-아미도페닐 |
| 2-38. | 3-피리딜 | 3-아미도페닐 |
| 2-39. | 2-피리미딜 | 3-아미도페닐 |
| 2-40. | 2-C1-페닐 | 3-아미도페닐 |
| 2-41. | 2-F-페닐 | 3-아미도페닐 |
| 2-42. | 피페리디닐 | 3-아미도페닐 |
| 2-43. | 페닐 | 3-클로로페닐 |
| 2-44. | 2-피리딜 | 3-클로로페닐 |
| 2-45. | 3-피리딜 | 3-클로로페닐 |
| 2-46. | 2-피리미딜 | 3-클로로페닐 |
| 2-47. | 2-C1-페닐 | 3-클로로페닐 |
| 2-48. | 2-F-페닐 | 3-클로로페닐 |
| 2-49. | 피페리디닐 | 3-클로로페닐 |
| 2-50. | 페닐 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 2-51. | 2-피리딜 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 2-52. | 3-피리딜 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 2-53. | 2-피리미딜 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 2-54. | 2-C1-페닐 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 2-55. | 2-F-페닐 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 2-56. | 피페리디닐 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 2-57. | 페닐 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 2-58. | 2-피리딜 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 2-59. | 3-피리딜 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 2-60. | 2-피리미딜 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 2-61. | 2-C1-페닐 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 2-62. | 2-F-페닐 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 2-63. | 피페리디닐 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 2-64. | 페닐 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 2-65. | 2-피리딜 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |

<1506>

| | | |
|--------|---------|------------------------------------|
| 2-66. | 3- 피리달 | 2-아미노술폴닐-4-메톡시페닐 |
| 2-67. | 2- 피리미달 | 2-아미노술폴닐-4-메톡시페닐 |
| 2-68. | 2-C1-페닐 | 2-아미노술폴닐-4-메톡시페닐 |
| 2-69. | 2-F-페닐 | 2-아미노술폴닐-4-메톡시페닐 |
| 2-70. | 피페리디닐 | 2-아미노술폴닐-4-메톡시페닐 |
| 2-71. | 페닐 | 3-(1', 2', 4'- 트리아졸린-5'-온-3'-일) 페닐 |
| 2-72. | 2- 피리달 | 3-(1', 2', 4'- 트리아졸린-5'-온-3'-일) 페닐 |
| 2-73. | 3- 피리달 | 3-(1', 2', 4'- 트리아졸린-5'-온-3'-일) 페닐 |
| 2-74. | 2- 피리미달 | 3-(1', 2', 4'- 트리아졸린-5'-온-3'-일) 페닐 |
| 2-75. | 2-C1-페닐 | 3-(1', 2', 4'- 트리아졸린-5'-온-3'-일) 페닐 |
| 2-76. | 2-F-페닐 | 3-(1', 2', 4'- 트리아졸린-5'-온-3'-일) 페닐 |
| 2-77. | 피페리디닐 | 3-(1', 2', 4'- 트리아졸린-5'-온-3'-일) 페닐 |
| 2-78. | 페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 2-79. | 2- 피리달 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 2-80. | 3- 피리달 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 2-81. | 2- 피리미달 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 2-82. | 2-C1-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 2-83. | 2-F-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 2-84. | 피페리디닐 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 2-85. | 페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 2-86. | 2- 피리달 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 2-87. | 3- 피리달 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 2-88. | 2- 피리미달 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 2-89. | 2-C1-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 2-90. | 2-F-페닐 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 2-91. | 피페리디닐 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 2-92. | 페닐 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 2-93. | 2- 피리달 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 2-94. | 3- 피리달 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 2-95. | 2- 피리미달 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 2-96. | 2-C1-페닐 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 2-97. | 2-F-페닐 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 2-98. | 피페리디닐 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 2-99. | 페닐 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 2-100. | 2- 피리달 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 2-101. | 3- 피리달 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 2-102. | 2- 피리미달 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 2-103. | 2-C1-페닐 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 2-104. | 2-F-페닐 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 2-105. | 피페리디닐 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |

<1507>

| | | |
|--------|---------|-----------------|
| 2-106. | 페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 2-107. | 2-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 2-108. | 3-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 2-109. | 2-피리미딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 2-110. | 2-C1-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 2-111. | 2-F-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 2-112. | 피페리디닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 2-113. | 페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 2-114. | 2-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 2-115. | 3-피리딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 2-116. | 2-피리미딜 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 2-117. | 2-C1-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 2-118. | 2-F-페닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 2-119. | 피페리디닐 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 2-120. | 페닐 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 2-121. | 2-피리딜 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 2-122. | 3-피리딜 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 2-123. | 2-피리미딜 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 2-124. | 2-C1-페닐 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 2-125. | 2-F-페닐 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 2-126. | 피페리디닐 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 2-127. | 페닐 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 2-128. | 2-피리딜 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 2-129. | 3-피리딜 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 2-130. | 2-피리미딜 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 2-131. | 2-C1-페닐 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 2-132. | 2-F-페닐 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 2-133. | 피페리디닐 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 2-134. | 페닐 | 인돌린-5-일 |
| 2-135. | 2-피리딜 | 인돌린-5-일 |
| 2-136. | 3-피리딜 | 인돌린-5-일 |
| 2-137. | 2-피리미딜 | 인돌린-5-일 |
| 2-138. | 2-C1-페닐 | 인돌린-5-일 |
| 2-139. | 2-F-페닐 | 인돌린-5-일 |
| 2-140. | 피페리디닐 | 인돌린-5-일 |
| 2-141. | 페닐 | 인돌린-6-일 |
| 2-142. | 2-피리딜 | 인돌린-6-일 |
| 2-143. | 3-피리딜 | 인돌린-6-일 |
| 2-144. | 2-피리미딜 | 인돌린-6-일 |
| 2-145. | 2-C1-페닐 | 인돌린-6-일 |
| 2-146. | 2-F-페닐 | 인돌린-6-일 |
| 2-147. | 피페리디닐 | 인돌린-6-일 |
| 2-148. | 페닐 | 2-나프틸 |
| 2-149. | 2-피리딜 | 2-나프틸 |
| 2-150. | 3-피리딜 | 2-나프틸 |
| 2-151. | 2-피리미딜 | 2-나프틸 |
| 2-152. | 2-C1-페닐 | 2-나프틸 |
| 2-153. | 2-F-페닐 | 2-나프틸 |
| 2-154. | 피페리디닐 | 2-나프틸 |
| 2-155. | 페닐 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 2-156. | 2-피리딜 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 2-157. | 3-피리딜 | 3-아미도-나프트-2-일 |

<1508>

| | | |
|--------|---------|------------------|
| 2-158. | 2-피리미딜 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 2-159. | 2-C1-페닐 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 2-160. | 2-F-페닐 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 2-161. | 피페리디닐 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 2-162. | 페닐 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-163. | 2-피리딜 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-164. | 3-피리딜 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-165. | 2-피리미딜 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-166. | 2-C1-페닐 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-167. | 2-F-페닐 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-168. | 피페리디닐 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-169. | 페닐 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 2-170. | 2-피리딜 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 2-171. | 3-피리딜 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 2-172. | 2-피리미딜 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 2-173. | 2-C1-페닐 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 2-174. | 2-F-페닐 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 2-175. | 피페리디닐 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 2-176. | 페닐 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 2-177. | 2-피리딜 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 2-178. | 3-피리딜 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 2-179. | 2-피리미딜 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 2-180. | 2-C1-페닐 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 2-181. | 2-F-페닐 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 2-182. | 피페리디닐 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 2-183. | 페닐 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 2-184. | 2-피리딜 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 2-185. | 3-피리딜 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 2-186. | 2-피리미딜 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 2-187. | 2-C1-페닐 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 2-188. | 2-F-페닐 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 2-189. | 피페리디닐 | 3-시아노-나프트-2-일 |
| 2-190. | 페닐 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-191. | 2-피리딜 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-192. | 3-피리딜 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-193. | 2-피리미딜 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-194. | 2-C1-페닐 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-195. | 2-F-페닐 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-196. | 피페리디닐 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 2-197. | 페닐 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 2-198. | 2-피리딜 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 2-199. | 3-피리딜 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 2-200. | 2-피리미딜 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 2-201. | 2-C1-페닐 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 2-202. | 2-F-페닐 | 6-클로로-나프트-2-일 |
| 2-203. | 피페리디닐 | 6-클로로-나프트-2-일 |

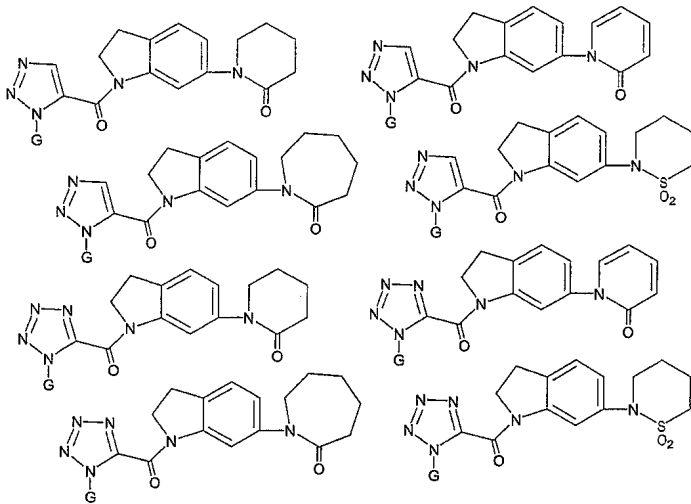
<1509>

표 3

<1510>

| |
|--|
| <p>실시예 3-1 내지 3-6090은 표 2로부터의 구조를 사용하고, 표 2의 실시예 1-203으로부터의 상응하는 A 및 G 기를 사용한다:</p> <p>실시예 3-1 내지 3-203, R^{1a}는 CH₂CH₃;</p> <p>실시예 3-204 내지 3-406, R^{1a}는 CF₃;</p> <p>실시예 3-407 내지 3-609, R^{1a}는 SCH₃;</p> <p>실시예 3-610 내지 3-812, R^{1a}는 SOCH₃;</p> <p>실시예 3-813 내지 3-1015, R^{1a}는 SO₂CH₃;</p> <p>실시예 3-1016 내지 3-1218, R^{1a}는 Cl;</p> <p>실시예 3-1219 내지 3-1421, R^{1a}는 F;</p> <p>실시예 3-1422 내지 3-1624, R^{1a}는 CO₂CH₃;</p> <p>실시예 3-1625 내지 3-1827, R^{1a}는 CH₂OCH₃;</p> <p>실시예 3-1828 내지 3-2030, R^{1a}는 CONH₂;</p> <p>실시예 3-2031 내지 3-2233, R^{1a}는 -CN;</p> <p>실시예 3-2234 내지 3-2436, R^{1a}는 CH₂NHCH₃;</p> <p>실시예 3-2437 내지 3-2639, R^{1a}는 CH₂NHSO₂CH₃;</p> <p>실시예 3-2640 내지 3-2842, R^{1a}는 1-이미다졸릴-CH₂;</p> <p>실시예 3-2843 내지 3-3045, R^{1a}는 Br;</p> <p>실시예 3-3046 내지 3-3248, R^{1a}는 5-테트라졸릴;</p> <p>실시예 3-3249 내지 3-3451, R^{1a}는 N(CH₃)₂;</p> <p>실시예 3-3452 내지 3-3654, R^{1a}는 NHCH₃;</p> <p>실시예 3-3655 내지 3-3857, R^{1a}는 SO₂NH₂;</p> <p>실시예 3-3858 내지 3-4060, R^{1a}는 2-피리딘;</p> <p>실시예 3-4061 내지 3-4263, R^{1a}는 3-피리딘;</p> <p>실시예 3-4264 내지 3-4466, R^{1a}는 4-피리딘;</p> <p>실시예 3-4467 내지 3-4872, R^{1a}는 2-피리딘-N-옥시드;</p> <p>실시예 3-4873 내지 3-5075, R^{1a}는 3-피리딘-N-옥시드;</p> <p>실시예 3-5076 내지 3-5287, R^{1a}는 4-피리딘-N-옥시드;</p> <p>실시예 3-5288 내지 3-5481, R^{1a}는 OCH₃;</p> <p>실시예 3-5482 내지 3-5684, R^{1a}는 CH₂OC(O)NHCH₃;</p> <p>실시예 3-5685 내지 3-5887, R^{1a}는 CH₂NHCO₂CH₃;</p> <p>실시예 3-5888 내지 3-6090, R^{1a}는 CH₂NHC(O)NHCH₃; 및,</p> <p>실시예 3-6091 내지 3-6293, R^{1a}는 H.</p> |
|--|

표 4

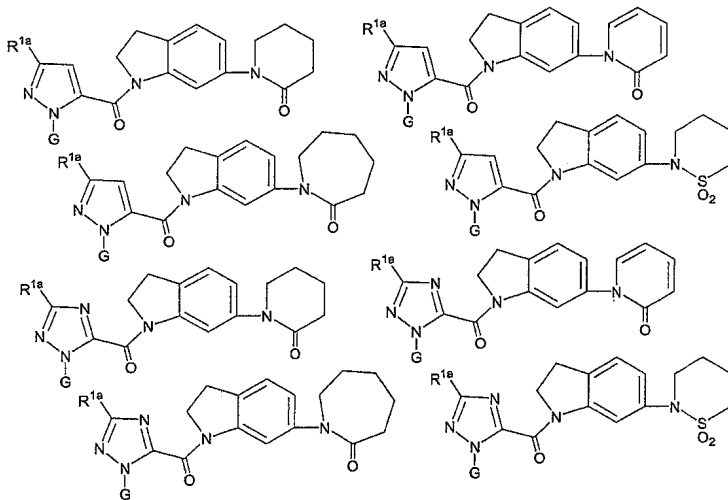


<1511>

<1512>

| 실시예 번호 | G |
|--------|--------------------------------|
| 4-1 | 4-메톡시페닐 |
| 4-2 | 2-아미노메틸페닐 |
| 4-3 | 3-아미노메틸페닐 |
| 4-4 | 2-아미도페닐 |
| 4-5 | 2-아미도-4-메톡시-페닐 |
| 4-6 | 3-아미도페닐 |
| 4-7 | 3-클로로페닐 |
| 4-8 | 3-아미노-4-클로로-페닐 |
| 4-9 | 2-아미노술폰닐-페닐 |
| 4-10 | 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐 |
| 4-11 | 3-(1',2',4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐 |
| 4-12 | 1-아미노이소퀴놀린-6-일 |
| 4-13 | 1-아미노이소퀴놀린-7-일 |
| 4-14 | 4-아미노퀴나졸-6-일 |
| 4-15 | 4-아미노퀴나졸-7-일 |
| 4-16 | 3-아미노벤즈이속사졸-5-일 |
| 4-17 | 3-아미노벤즈이속사졸-6-일 |
| 4-18 | 3-아미노인다졸-5-일 |
| 4-19 | 3-아미노인다졸-6-일 |
| 4-20 | 인돌린-5-일 |
| 4-21 | 인돌린-6-일 |
| 4-22 | 2-나프틸 |
| 4-23 | 3-아미도-나프트-2-일 |
| 4-24 | 3-메틸술폰닐-나프트-2-일 |
| 4-25 | 3-아미노메틸-나프트-2-일 |
| 4-26 | 3-플루오로-나프트-2-일 |
| 4-27 | 3-클로로-나프트-2-일 |
| 4-28 | 3-아미노술폰닐-나프트-2-일 |
| 4-29 | 6-클로로-나프트-2-일 |

표 5



<1513>

| 실시에 번호 | R ^{1a} | G |
|--------|---|---------|
| 5-1. | CH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-2. | CH ₂ CH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-3. | CF ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-4. | SCH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-5. | SOCH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-6. | SO ₂ CH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-7. | Cl | 4-메톡시페닐 |
| 5-8. | F | 4-메톡시페닐 |
| 5-9. | CO ₂ CH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-10. | CH ₂ OCH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-11. | CONH ₂ | 4-메톡시페닐 |
| 5-12. | CN | 4-메톡시페닐 |
| 5-13. | CH ₂ NH ₂ | 4-메톡시페닐 |
| 5-14. | CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-15. | 1-이미다졸릴 -CH ₂ | 4-메톡시페닐 |
| 5-16. | 1-테트라졸릴 -CH ₂ - | 4-메톡시페닐 |
| 5-17. | Br | 4-메톡시페닐 |
| 5-18. | 5-테트라졸릴 | 4-메톡시페닐 |
| 5-19. | N(CH ₃) ₂ | 4-메톡시페닐 |
| 5-20. | NHCH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-21. | SO ₂ NH ₂ | 4-메톡시페닐 |
| 5-22. | 2-피리딘 | 4-메톡시페닐 |
| 5-23. | 3-피리딘 | 4-메톡시페닐 |
| 5-24. | 4-피리딘 | 4-메톡시페닐 |
| 5-25. | 2-피리딘 -N-옥시드 | 4-메톡시페닐 |
| 5-26. | 3-피리딘 -N-옥시드 | 4-메톡시페닐 |
| 5-27. | 4-피리딘 -N-옥시드 | 4-메톡시페닐 |
| 5-28. | OCH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-29. | CH ₂ OC(O)NHCH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-30. | CH ₂ NHCO ₂ CH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-31. | CH ₂ NHC(O)NHCH ₃ | 4-메톡시페닐 |
| 5-32. | H | 4-메톡시페닐 |

<1514>

<1515> 실시예 5-33 내지 5-64에서, G는 2-아미노메틸페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.

<1516> 실시예 5-65 내지 5-96에서, G는 3-아미노메틸페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.

<1517> 실시예 5-97 내지 5-128에서, G는 2-아미도페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.

<1518> 실시예 5-129 내지 5-160에서, G는 2-아미도-4-메톡시페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.

<1519> 실시예 5-161 내지 5-192에서, G는 3-아미도페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.

- <1520> 실시예 5-193 내지 5-224에서, G는 3-클로로페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1521> 실시예 5-225 내지 5-256에서, G는 3-아미노-4-클로로페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1522> 실시예 5-257 내지 5-288에서, G는 2-아미노술폰닐페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1523> 실시예 5-289 내지 5-320에서, G는 2-아미노술폰닐-4-메톡시페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1524> 실시예 5-321 내지 5-352에서, G는 3-(1',2',4'-트리아졸린-5'-온-3'-일)페닐, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1525> 실시예 5-353 내지 5-384에서, G는 1-아미노이소퀴놀린-6-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1526> 실시예 5-385 내지 5-416에서, G는 1-아미노이소퀴놀린-7-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1527> 실시예 5-417 내지 5-448에서, G는 4-아미노퀴나졸-6-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1528> 실시예 5-449 내지 5-480에서, G는 4-아미노퀴나졸-7-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1529> 실시예 5-481 내지 5-512에서, G는 3-아미노벤즈이속사졸-5-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1530> 실시예 5-513 내지 5-544에서, G는 3-아미노벤즈이속사졸-6-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1531> 실시예 5-545 내지 5-576에서, G는 3-아미노인다졸-5-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1532> 실시예 5-577 내지 5-608에서, G는 3-아미노인다졸-6-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1533> 실시예 5-609 내지 5-640에서, G는 인돌린-5-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1534> 실시예 5-641 내지 5-672에서, G는 인돌린-6-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1535> 실시예 5-673 내지 5-704에서, G는 2-나프틸, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1536> 실시예 5-705 내지 5-736에서, G는 3-아미도-나프트-2-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1537> 실시예 5-737 내지 5-768에서, G는 3-메틸술폰닐-나프트-2-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1538> 실시예 5-769 내지 5-800에서, G는 3-아미노메틸-나프트-2-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1539> 실시예 5-801 내지 5-832에서, G는 3-플루오로-나프트-2-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1540> 실시예 5-833 내지 5-864에서, G는 3-클로로-나프트-2-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1541> 실시예 5-865 내지 5-896에서, G는 3-아미노술폰닐-나프트-2-일, R^{1a}는 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1542> 실시예 5-897 내지 5-928에서, G는 6-클로로-나프트-2-일, R^{1a}는 실시예 5-1 내지 5-32에 나타난 바와 같다.
- <1543> 상기 교시에 비추어 본 발명의 수많은 변경 및 변형이 가능하다. 그러므로, 부가되는 청구항의 범위 내에서 본원에서 구체적으로 기재한 것과 달리 본 발명을 실행할 수 있음을 이해해야 한다.