



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년03월15일  
(11) 등록번호 10-0947185  
(24) 등록일자 2010년03월05일

(51) Int. Cl.  
C07D 401/12 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2003-7008397  
(22) 출원일자 2001년12월19일  
심사청구일자 2006년12월19일  
(85) 번역문제출일자 2003년06월20일  
(65) 공개번호 10-2003-0061467  
(43) 공개일자 2003년07월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/050312  
(87) 국제공개번호 WO 2002/68415  
국제공개일자 2002년09월06일  
(30) 우선권주장  
60/257,887 2000년12월21일 미국(US)  
60/286,949 2001년04월27일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO200039101 A1  
WO200021955 A1  
전체 청구항 수 : 총 32 항

(73) 특허권자  
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드  
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠프리지 웨이벌리 스트리트 130  
(72) 발명자  
베빙턴데이비드  
영국버크셔셔알6141큐에이뉴베리턴든클로즈6  
샤리에장-다미앵  
영국옥스포드셔셔브이472큐비비샵스잇칭턴서덤스 테이션로드콧티지워  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
이병호, 장훈

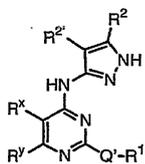
심사관 : 김종호

(54) 단백질 키나제 억제제로서 유용한 피라졸 화합물 및 이를 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명에는 다음 화학식 I'의 신규한 피라졸 화합물이 기재되어 있다:

화학식 I'



상기식에서,

Q'는 -O-, -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>-, 1,2-사이클로프로판디일, 1,2-사이클로부탄디일 또는 1,3-사이클로부탄디일이고,

R<sup>1</sup>은 T-(환 D)(여기서, 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다)이고,

R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 T-R<sup>3</sup> 및 L-Z-R<sup>3</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 0 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하며;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

당해 화합물은 암, 당뇨병 및 알츠하이머병 등의 질병을 치료하기 위한 단백질 키나제 억제제, 특히 오로라-2 및 GSK-3의 억제제로서 유용하다.

(72) 발명자

**폴렉줄리안**

영국윌트셔에스엔68엘에스애쉬베리채플로드매너팜8

**그린제레미**

미국매사추세츠주01803벨링턴그레이스톤코트21

**케이데이비드**

영국윌트셔에스엔59디알퍼톤처치패스4

**넥텔로날드**

영국윌트셔오엑스145엔더블유애빙돈앤더시웨이92

**밀러앤드류**

영국옥스포드셔오엑스119제이엘업톤칠튼로드체리콧  
티지

**툼리슨로날드**

미국매사추세츠주01752말보로디센조블러바드317

**리판**

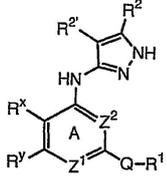
미국매사추세츠주02474알링턴미스틱뷰테라스15

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

다음 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



상기식에서,

Z<sup>1</sup>은 질소이고,

Z<sup>2</sup>는 질소이고,

R<sup>x</sup>는 수소 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬이고,

R<sup>y</sup>는 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬, (C<sub>1-3</sub> 알킬)(C<sub>1-3</sub> 알콕시), 벤조, 피페라지닐, (C<sub>1-3</sub> 알킬)피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 -NH(C<sub>1-3</sub> 알킬)(C<sub>1-3</sub>알콕시)이며, 여기서 벤조 그룹은 치환되지 않거나 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub>알콕시 및 -NHCO(C<sub>1-3</sub> 알킬) 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나,

R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 사이클로헥소, 사이클로헥토, 또는 테트라하이드로피리디닐을 형성하며, 여기서 테트라하이드로피리디닐은 치환되지 않거나 벤조(C<sub>1-3</sub> 알킬)그룹으로 치환되며;

Q는 -O-, -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>-, 사이클로프로판디일 및 사이클로부탄디일 중에서 선택되며;

R<sup>1</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 T-(환 D)이며;

환 D는 벤조, 나프탈레닐, 또는 테트라하이드로나프탈레닐이며, 여기서 벤조는 치환되지 않거나 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub>알콕시, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), 할로젠, (C<sub>1-3</sub> 알킬)디옥시, -NHCO(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHCO(사이클로프로필), -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) 및 -NHCO(C<sub>1-3</sub> 알킬)N(C<sub>1-3</sub> 알킬)<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며,

T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠이고, 여기서, C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠의 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O-, -S-, -(사이클로부틸)- 또는 -(사이클로프로필)-로 대체되며;

R<sup>2'</sup>는 수소이며;

R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬, 사이클로프로필, 푸릴 또는 페닐이거나,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조 환을 형성하며, 여기서 융합된 벤조 환은 치환되지 않거나 하나 이상의 할로겐으로 치환되며;

R<sup>6'</sup>은 각각 수소 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

Q가 -O-이며;

$R^x$ 가 수소 또는  $C_{1-3}$  알킬 그룹이며;

$R^y$ 가 수소,  $C_{1-3}$  알킬, 벤조, 메틸-치환된 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는  $-NH(C_{1-3} \text{ 알킬})(C_{1-3} \text{ 알콕시})$ 이며, 여기서 벤조 그룹은 치환되지 않거나  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시 및  $-NHCO(C_{1-3} \text{ 알킬})$  중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되며;

다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

- (a)  $R^1$ 이  $C_{1-3}$  알킬 또는 T-(환 D)이며, 여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다;
- (b) 환 D가 벤조 또는 나프탈레닐이며, 여기서 벤조는 치환되지 않거나 할로젠,  $-NHCO(C_{1-4} \text{ 알킬})$ ,  $-NHCO(\text{사이클로프로필})$ ,  $-CO_2(C_{1-3} \text{ 알킬})$ ,  $-NHSO_2(C_{1-4} \text{ 알킬})$  및  $-NHCO(C_{1-3} \text{ 알킬})N(C_{1-3} \text{ 알킬})_2$  중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다;
- (c)  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  알킬 또는 사이클로프로필이고,  $R^{2'}$ 는 수소이다.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

- (a)  $R^1$ 이  $C_{1-3}$  알킬이거나 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이고;
- (b) 환 D가 벤조 또는 나프탈레닐이며, 여기서 벤조는 치환되지 않거나 할로젠,  $-NHCO(C_{1-4} \text{ 알킬})$ ,  $-NHCO(\text{사이클로프로필})$ ,  $-CO_2(C_{1-3} \text{ 알킬})$ ,  $-NHSO_2(C_{1-4} \text{ 알킬})$  및  $-NHCO(C_{1-3} \text{ 알킬})N(C_{1-3} \text{ 알킬})_2$  중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;
- (c)  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  알킬 또는 사이클로프로필이고,  $R^{2'}$ 는 수소인 화합물.

### 청구항 4

제2항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

- (a)  $R^x$ 가 수소 또는 메틸이고  $R^y$ 가 수소, 메틸, 벤조, 메틸-치환된 피페라지닐, 모르폴리닐 또는  $-NH(CH_2)_2OCH_3$ 이며, 여기서 벤조 그룹은 치환되지 않거나 메틸, 메톡시 및  $-NHCOCH_3$  중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다;
- (b)  $R^1$ 이 메틸 또는 T-(환 D)이며, 여기서, T는 원자가 결합이다;
- (c) 환 D가 벤조 또는 나프탈레닐 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 -할로젠,  $-CO_2CH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHCO(C_3H_7)$ ,  $-NHCO(C_2H_5)$ ,  $-NHCO(\text{사이클로프로필})$ ,  $-NHSO_2(C_3H_7)$ ,  $-NHSO_2(C_2H_5)$ ,  $-NHCO(C_4H_9)$  및  $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$  중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

### 청구항 5

제4항에 있어서,

- (a)  $R^x$ 가 수소 또는 메틸이고  $R^y$ 가 수소, 메틸, 벤조, 메틸-치환된 피페라지닐, 모르폴리닐 또는  $-NH(CH_2)_2OCH_3$ 이며, 여기서 벤조 그룹은 치환되지 않거나 메틸, 메톡시 및  $-NHCOCH_3$  중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- (b)  $R^1$ 이 메틸 또는 T-(환 D)이며, 여기서, T는 원자가 결합이고;
- (c) 환 D가 벤조 또는 나프탈레닐 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 -할로젠,  $-CO_2CH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,

-NHCO(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), -NHCO(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -NHCO(사이클로프로필), -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), -NHCO(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 및 -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물.

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

제1항에 있어서, Q가 -O-이고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조 환을 형성하며, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

- (a) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서, T는 원자가 결합이다;
- (b) 환 D가 벤조, 나프탈레닐 또는 테트라하이드로나프탈레닐 환이며, 여기서 벤조는 치환되지 않거나 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬) 및 (C<sub>1-2</sub> 알킬)디옥시 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다;
- (c) R<sup>2</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 사이클로프로필이고, R<sup>2'</sup>는 수소이다.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

- (a) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서, T는 원자가 결합이고;
- (b) 환 D가 벤조, 나프탈레닐 또는 테트라하이드로나프탈레닐 환이며, 여기서 벤조는 치환되지 않거나 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬) 및 (C<sub>1-2</sub> 알킬)디옥시 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되고;
- (c) R<sup>2</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 사이클로프로필이고, R<sup>2'</sup>가 수소인 화합물.

**청구항 10**

제8항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

- (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 함께 벤조 환을 형성한다;
- (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 벤조, 나프탈레닐 또는 테트라하이드로나프탈레닐 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 메틸, 메톡시, 메틸렌디옥시 및 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다;
- (c) R<sup>2</sup>가 메틸 또는 사이클로프로필이고, R<sup>2'</sup>는 수소이다.

**청구항 11**

제10항에 있어서,

- (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 함께 벤조 환을 형성하고;
- (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 벤조, 나프탈레닐 또는 테트라하이드로나프탈레닐 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 메틸, 메톡시, 메틸렌디옥시 및 CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

(c)  $R^2$ 가 메틸 또는 사이클로프로필이고,  $R^{2'}$ 는 수소인 화합물.

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제1항에 있어서, Q가  $-C(R^{6'})_2-$ , 사이클로프로판디일 및 사이클로부탄디일 중에서 선택되고,  $R^x$ 가 수소 또는  $C_{1-3}$  알킬 그룹이고,  $R^y$ 가  $C_{1-3}$  알킬 또는  $-(C_{1-3} \text{ 알킬})(C_{1-3} \text{ 알콕시})$ 이며, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

- (a)  $R^1$ 이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이며, 여기서 상기 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O- 또는 -S-에 의해 대체된다;
- (b) 환 D가 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로젠 및  $C_{1-3}$  알킬 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다;
- (c)  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  알킬, 페닐 또는 푸릴 그룹이고,  $R^{2'}$ 는 수소이다.

**청구항 15**

제14항에 있어서,

- (a)  $R^1$ 이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이며, 여기서 상기 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O- 또는 -S-에 의해 대체되고;
- (b) 환 D가 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로젠 및 ( $C_{1-3}$  알킬) 중에서 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 치환되고;
- (c)  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  알킬, 페닐 또는 푸릴 그룹이고,  $R^{2'}$ 는 수소인 화합물.

**청구항 16**

제14항에 있어서, Q가 메틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부타닐 또는 이소부타닐이고, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

- (a)  $R^y$ 가 에틸 또는 메틸이다;
- (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합이다;
- (c) 환 D가 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 하나 이상의 할로젠으로 치환된다;
- (d)  $R^2$ 가 메틸 그룹이다.

**청구항 17**

제16항에 있어서,

- (a)  $R^y$ 가 에틸 또는 메틸이고;
- (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합이고;

(c) 환 D가 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 하나 이상의 할로겐으로 치환되고;

(d) R<sup>2</sup>가 메틸 그룹인 화합물.

**청구항 18**

제14항에 있어서, Q가 -CH<sub>2</sub>-이고, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

(a) R<sup>x</sup>가 수소이다;

(b) R<sup>y</sup>가 메틸, 에틸 또는 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다;

(c) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이고, 여기서 상기 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O- 또는 -S-로 대체되고, 환 D는 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 -할로겐 및 메틸 중에서 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 치환된다;

(d) R<sup>2</sup>가 메틸, 페닐 또는 푸릴이다.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

(a) R<sup>x</sup>가 수소이고;

(b) R<sup>y</sup>가 메틸, 에틸 또는 CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이고;

(c) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이고, 여기서 상기 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O- 또는 -S-로 대체되고, 환 D는 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 -할로겐 및 메틸 중에서 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 치환되고;

(d) R<sup>2</sup>가 메틸, 페닐 또는 푸릴인 화합물.

**청구항 20**

제1항에 있어서, Q가 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- 및 사이클로프로판디일 중에서 선택되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 사이클로헥소, 사이클로헵토 또는 테트라하이드로피리디닐을 형성하며, 여기서 테트라하이드로피리디닐은 치환되지 않거나 벤조(C<sub>1-3</sub> 알킬) 그룹으로 치환되며, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

(a) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이며, 여기서 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O-, -(사이클로부틸)-, -(사이클로프로필)- 또는 -S-에 의해 대체된다;

(b) 환 D가 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로겐 및 C<sub>1-3</sub> 알킬 중에서 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 치환된다;

(c) R<sup>2</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 사이클로프로필이고, R<sup>2'</sup>는 수소이거나; R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조 환을 형성하며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로겐으로 치환된다.

**청구항 21**

제20항에 있어서,

(a) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이며, 여기서 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O-, -(사이클로부틸)-, -(사이클로프로필)- 또는 -S-에 의해 대체되고;

(b) 환 D가 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로겐 및 C<sub>1-3</sub> 알킬 중에서 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환되고;

(c) R<sup>2</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 사이클로프로필이고, R<sup>2'</sup>는 수소이거나; R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조 환을 형성하며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로겐으로 치환되는 화합물.

**청구항 22**

제20항에 있어서, Q가 메틸, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, 1,1-사이클로프로판디일, 또는 1,2-사이클로프로판디일이고, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

(a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 사이클로헥소, 사이클로헥토, 테트라하이드로피리디닐 환을 형성하며, 여기서 테트라하이드로피리디닐은 치환되지 않거나 벤조(메틸) 그룹으로 치환된다;

(b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 메틸렌 단위이고, 상기 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O- 또는 -S에 의해 대체되며, 환 D는 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 메틸 및 할로겐 중에서 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환된다;

(c) R<sup>2</sup>가 메틸 또는 사이클로프로필이고, R<sup>2'</sup>는 수소이다.

**청구항 23**

제22항에 있어서,

(a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 사이클로헥소, 사이클로헥토, 테트라하이드로피리디닐 환을 형성하며, 여기서 테트라하이드로피리디닐은 치환되지 않거나 벤조(메틸) 그룹으로 치환되고;

(b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)이며, 여기서 T는 메틸렌 단위이고, 상기 메틸렌 단위는 대체되지 않거나 -O- 또는 -S에 의해 대체되며, 환 D는 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 메틸 및 할로겐 중에서 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 치환된다;

(c) R<sup>2</sup>가 메틸 또는 사이클로프로필이고, R<sup>2'</sup>는 수소인 화합물.

**청구항 24**

제1항에 있어서, Q가 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-이고, 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상을 갖는 화합물:

(a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 사이클로헥소, 사이클로헥토 또는 테트라하이드로피리디닐을 형성하며, 여기서 테트라하이드로피리디닐은 치환되지 않거나 벤조(C<sub>1-3</sub> 알킬) 그룹으로 치환된다;

(b) R<sup>1</sup>이 T-환 D이며, 여기서 T는 원자가 결합이고, 환 D는 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로겐 및 메틸 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다;

(c) R<sup>2</sup>가 메틸 또는 사이클로프로필이고 R<sup>2'</sup>는 수소이다.

**청구항 25**

제24항에 있어서,

(a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가, 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 사이클로헥소, 사이클로헥토 또는 테트라하이드로피리디닐을 형성하며, 여기서 테트라하이드로피리디닐은 치환되지 않거나 벤조(C<sub>1-3</sub> 알킬) 그룹으로 치환되고;

(b) R<sup>1</sup>이 T-환 D이며, 여기서 T는 원자가 결합이고, 환 D는 벤조 환이며, 여기서 벤조 환은 치환되지 않거나 할로겐 및 메틸 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

(c) R<sup>2</sup>가 메틸 또는 사이클로프로필이고 R<sup>2'</sup>는 수소인 화합물.

**청구항 26**

다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물:

- (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-아민;
- (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페녹시-퀴나졸린-4-일)-아민;
- (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-아민;
- (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페녹시)-퀴나졸린-4-일]-아민;
- [2-(3-메톡시페녹시)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(3,4-디메톡시페녹시)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(3-메톡시카보닐페녹시)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페녹시메틸-퀴나졸린-4-일)-아민;
- (2-벤질옥시메틸-퀴나졸린-4-일)-[5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일]-아민;
- (2-벤질-퀴나졸린-4-일)-[5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일]-아민;
- 2-((4-클로로페닐티오)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [2-(4-클로로페녹시메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(2-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(2-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민;
- (6-메틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일)-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[6-메틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일]-아민;
- [5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[6-메틸-2-페닐설파닐메틸-피리미딘-4-일]-아민;
- [6-메틸-2-(4-메틸-페닐설파닐메틸)-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[6-메틸-2-(4-메틸-페닐설파닐메틸)-피리미딘-4-일]-아민;
- [2-(4-플루오로-페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(4-플루오로-페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민;
- (6-에틸-2-페닐설파닐메틸-피리미딘-4-일)-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- (6-에틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일)-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [6-에틸-2-(4-플루오로페녹시메틸)-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [6-에틸-2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민;
- [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민;

- (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐설파닐메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴나졸린-4-일)-아민;  
 [2-(4-메틸페닐설파닐메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [2-(2,6-디클로로벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [7-벤질-2-(2,6-디클로로벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [6-벤질-2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [2-(2,6-디클로로벤질)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [2-(2,6-디클로로벤질)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 (1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민;  
 (7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민;  
 (5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민;  
 (5-메틸-1H-피라졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민;  
 [6-에틸-2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민;  
 [6-메틸-2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민;  
 [6-메틸-2-(1-페닐-사이클로프로필)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민 및  
 [6-에틸-2-(1-메틸-1-페닐-프로필)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아민.

**청구항 27**

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 또는 제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 결장암, 유방암, 위암 및 난소암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 치료용 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 부가의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 29**

사람을 제외한 동물로부터 수득된, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 시험관내 검정에 적합한 효소 제제; 포유류로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 배설물, 정액, 눈물 또는 기타 체액, 또는 이의 추출물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 생물학적 샘플을 제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 또는 제14항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하여, 당해 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법.

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

제28항에 있어서, 부가의 치료제가 화학요법제인 조성물.

**청구항 36**

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 또는 제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 파킨슨병, AIDS-관련 치매, 근위축성 측색 경화증(AML), 다발성 경화증(MS), 정신분열증, 심근 비대증, 재관류/허혈증 및 대머리로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환 치료용 조성물.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 부가의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

제36항에 있어서, 질환이 당뇨병인 조성물.

**청구항 41**

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 또는 제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 글리코겐 합성의 증가 또는 혈중 글루코즈 수준의 저하에 의한 당뇨병 치료용 조성물.

**청구항 42**

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 또는 제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 과인산화된 Tau 단백질 생성 억제에 의한 알츠하이머병 치료용 조성물.

**청구항 43**

제1항 내지 제5항, 제8항 내지 제11항, 또는 제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는,  $\beta$ -카테닌의 인산화 억제에 의한 정신분열증 치료용 조성물.

**명세서**

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 본원에 참고로 인용된 미국 가출원 제60/257,887호(2000. 12. 21자 출원) 및 미국 가출원 제60/286,949호(2001. 4. 27자 출원)를 우선권으로 주장하고 있다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 의학 화학 분야에 속하는 것으로서, 단백질 키나제 억제제인 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 오로라(Aurora)-2 단백질 키나제의 억제제인 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 단백질 키나제와 연관된 질병, 특히 오로라-2와 연관된 질병, 예를 들면, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0005] 발명의 배경

[0006] 새로운 치료제에 대한 연구 개발은 최근 수 년간, 표적 질병과 연관된 효소와 기타 생체 분자의 구조를 보다 잘 이해함으로써 상당한 진전이 있었다. 광범위한 연구 대상이 되어 온 중요한 부류의 효소 중의 하나가 단백질 키나제이다.

[0007] 단백질 키나제는 세포내 신호 전환을 매개한다. 이러한 작용을 하기 위해서는, 단백질 키나제가 포스포릴기를 뉴클레오시드 트리포스페이트로부터, 신호화 경로에 관계하는 단백질 수용체로 전이시킨다. 수 많은 키나제와 경로를 통하여 세포외 자극 및 기타 자극을 줌으로써, 각종 세포성 반응이 해당 세포 내부에서 일어나도록 할 수 있다. 이러한 자극의 예에는 환경적 및 화학적 스트레스 신호(예: 삼투압 쇼크, 열 쇼크, 자외선 조사, 세균성 내독소, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 사이토킨[예: 인터루킨-1(IL-1) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)], 및 성장 인자[예: 과립구 매크로파아지-콜로니 자극 인자(GM-CSF) 및 섬유아세포 성장 인자(FGF)]가 포함된다. 세포외 자극은 세포 성장, 전이(migration), 분화, 호르몬 분비, 전사 인자의 활성화, 근수축, 글루코즈 대사, 단백질 합성 제어 및 세포 주기 조절과 관련된 한 가지 이상의 세포성 반응을 유발시킬 수 있다.

[0008] 많은 질병이 단백질 키나제-매개된 사건에 의해 촉발된 비정상적인 세포성 반응과 연관이 있다. 이들 질병으로는 자가면역 질병, 염증 질병, 신경학적 및 신경변성 질병, 암, 심혈관계 질병, 알레르기 및 천식, 알츠하이머 병 또는 호르몬-관련 질병이 있다. 따라서, 치료제로서 유효한 단백질 키나제 억제제를 밝혀내고자 하는 상당한 노력들이 의학 화학 분야에서 있어 왔다.

[0009] 오로라-2는 사람 암, 예를 들면, 결장, 유방 및 기타 고형 종양에 밀접한 영향을 미치는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. 이러한 키나제는 세포 주기를 조절하는 단백질 인산화 사건과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 구체적으로 언급하면, 오로라-2는 유사분열 동안 염색체의 정확한 분리를 제어하는 역할을 할 수 있다. 세포 주기를 잘못 조절하면, 세포성 증식과 기타 비정상적인 사건이 유발될 수 있다. 사람 결장 암 조직에서는, 오로라-2 단백질이 과발현되는 것으로 밝혀졌다[참조: Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771].

[0010] 글리코젠 신타제 키나제-3(GSK-3)은 각각 별개의 유전자에 의해 암호화되는 α 및 β 이소형으로 구성된 세린/트레오닌 단백질 키나제이다[참조: Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]. GSK-3은 당뇨병, 알츠하이머병, CNS 장애, 예를 들면, 조울병 및 신경변성 질병, 및 심근 비대증을 포함한 각종 질병에 밀접한 영향을 미치고 있다[참조: WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. 이들 질병은 GSK-3이 일정 역할을 하는 특정한 세포 신호화 경로의 비정상적인 작동에 의해 야기될 수 있거나 또는 이러한 비정상적인 작동을 초래할 수 있다. GSK-3은 인산화시킴으로써 수 많은 조절성 단백질의 활성을 조정하는 것으로 밝혀졌다. 이들 단백질에는 글리코젠 합성에 필요한 속도 제한 효소인 글리코젠 신타제, 미세소관(microtubule) 관련 단백질 Tau, 유전자 전사 인자 β-카테닌, 해독 개시 인자 e1F2B 뿐만 아니라, ATP 시트레이트 리아제, 악신, 열 쇼크 인자-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB 및 CEPB α가 포함된다. 이들 다양한 단백질 표적은 세포 대사, 증식, 분화 및 발생과 관련된 많은 국면에 있어서 GSK-3과 밀접한 관련이 있다.

[0011] 유형 II 당뇨병 치료와 관련된 GSK-3 매개된 경로에서는, 인슐린-유도된 신호화가 세포성 글루코즈 흡수와 글리코젠 합성을 유발시킨다. 이러한 경로를 따라, GSK-3은 인슐린-유도된 신호의 네가티브 조절인자 역할을 한다. 보통, 인슐린이 존재하면, GSK-3 매개된 인산화가 억제되고 글리코젠 신타제가 불활성화된다. 이러한 GSK-3의 억제로 인해, 글리코젠 합성과 글루코즈 흡수가 증가된다[참조: Klein et al., PNAS, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567 (1993);

Massillon et al., Biochem J. 299, 123-128 (1994)]. 그러나, 인슐린 반응에 있어 손상을 입은 당뇨병 환자의 경우에는, 비교적 높은 혈중 인슐린 농도에도 불구하고 글리코겐 합성과 글루코즈 흡수가 증가하지 못한다. 이로써, 급속하고도 오랜 기간에 걸쳐 혈중 글루코즈 농도가 비정상적으로 높아져, 결국에는 심혈관계 질병, 신부전증 및 실명을 초래할 수 있다. 이러한 환자에게는 GSK-3의 정상적인 인슐린-유도 억제가 발생되지 못한다. 유형 II 당뇨병 환자에서 GSK-3이 과발현되는 것으로 또한 보고되었다[참조: WO 00/38675]. 따라서, GSK-3의 치료학적 억제제가 인슐린 반응에 있어 손상된 당뇨병 환자를 치료하는데 상당히 유용하다.

[0012] GSK-3 활성은 또한, 알츠하이머병과 연관이 있어 왔다. 이러한 질병은 널리 공지된  $\beta$ -아밀로이드 펩티드 및 세포내 신경원섬유 엉킴 형성을 특징적으로 나타낸다. 이러한 신경원섬유 엉킴은 과인산화된 Tau 단백질을 함유하는데, 여기서 Tau는 비정상적인 부위에서 인산화된다. GSK-3은 세포 및 동물 모델에서 이들 비정상적인 부위를 인산화시키는 것으로 밝혀졌다. 더우기, GSK-3의 억제가 세포에서의 Tau의 과인산화를 방지시키는 것으로 밝혀졌다[참조: Lovestone et al., Current Biology 4, 1077-86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251-55 (1997)]. 따라서, GSK-3 활성은 신경원섬유 엉킴 발생과 알츠하이머병 진행을 촉진시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

[0013] GSK-3의 또 다른 기질은  $\beta$ -카테닌인데, 이는 GSK-3에 의해 인산화된 후에 분해된다. 정신분열증 환자의 경우에는  $\beta$ -카테닌의 수준이 감소되는 것으로 보고되었으며, 이는 또한 신경원 세포 사멸 증가와 관련된 기타 질병과 연관이 있어 왔다[참조: Zhong et al., Nature, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997)].

[0014] GSK-3이 생물학적으로 중요해짐에 따라, 치료학적으로 유효한 GSK-3 억제제에 대한 관심이 현재 집중되고 있다. GSK-3을 억제하는 작은 분자가 최근에 보고되었다[참조: WO 99/65897 (Chiron) and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

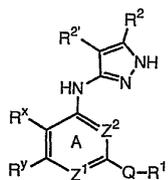
[0015] 비정상적인 GSK-3 활성과 연관된 전술된 많은 질병의 경우, 이러한 질병을 치료하기 위해 다른 단백질 키나제를 표적으로 연구하기도 하였다. 그러나, 이러한 각종 단백질 키나제는 종종 상이한 생물학적 경로로 작용된다. 예를 들면, 특정의 퀴나졸린 유도체가 p38 키나제의 억제제로서 최근 보고되었다[참조: WO 00/12497(Scios)]. 이 화합물은 p38- $\alpha$  활성 증강 및/또는 TGF- $\beta$  활성 증강을 특징적으로 나타내는 질병을 치료하는데 유용한 것으로 보고되었다. p38 활성이 당뇨병을 포함한 광범위한 질병에 밀접한 영향을 미치기는 하지만, p38 키나제는 글리코겐 합성 또는 글루코즈 흡수를 조절하는 인슐린 신호화 경로의 한 구성분으로 보고되지 않았다. 따라서, GSK-3과는 달리, p38 억제가 글리코겐 합성 및/또는 글루코즈 흡수를 증강시키는 것으로 예상할 수 없다.

[0016] 사람 질병을 치료하기 위한 새로운 치료제 개발에 대한 요망이 지속적으로 대두되고 있다. 단백질 키나제 오로라-2 및 GSK-3은 각각 암 및 당뇨병에 있어서의 이들의 중요한 역할로 인해, 새로운 치료제 개발에 특히 관심이 집중되고 있는 연구 대상(표적)이다.

[0017] 발명의 설명

[0018] 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적 조성물이 단백질 키나제 억제제, 특히 오로라-2의 억제제로서 유효하다는 사실이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 이들 화합물은 다음 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이다:

**화학식 I**



[0019]

[0020] 상기식에서,

[0021] Z<sup>1</sup>은 질소 또는 C-R<sup>8</sup>이고,

[0022] Z<sup>2</sup>는 질소 또는 CH이며, 여기서 Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup> 중의 하나 이상은 질소이고;

- [0023]  $R^x$  및  $R^y$ 는  $T-R^3$  및  $L-Z-R^3$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환 상의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 상기 환 상의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0024] Q는  $-N(R^4)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(R^6)_2-$ , 1,2-사이클로프로판디일, 1,2-사이클로부탄디일 및 1,3-사이클로부탄디일 중에서 선택되고;
- [0025]  $R^1$ 은 T-(환 D)이며;
- [0026] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $-R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0027] T는 원자가 결합 또는  $C_{1-4}$  알킬리덴쇄인데, 여기서 Q가  $-C(R^6)_2-$ 이면, 상기  $C_{1-4}$  알킬리덴쇄의 메틸렌 단위는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)NH-$  또는  $-NHCO_2-$ 에 의해 임의로 대체되며;
- [0028] Z는  $C_{1-4}$  알킬리덴쇄이고;
- [0029] L은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;
- [0030]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들의 삽입 원자와 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 상기 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0031]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;
- [0032] R은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0033]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;
- [0034]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,

$-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0035]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

[0036]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0037]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0038]  $R^{6'}$ 은 각각 수소 및  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 탄소 원자 상의 2개의  $R^{6'}$ 은 함께, 3 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성하며;

[0039]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

[0040]  $R^8$ 은  $-R$ ,  $-할로$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 선택된다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같은 용어들은 달리 지시되지 않는 한 다음 정의가 적용될 것이다. "임의로 치환된"이란 "치환되거나 치환되지 않은" 또는 "치환된(되지 않은)" 표현과 상호교환적으로 사용된다. 달리 지시되지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 해당 그룹의 각 치환 가능한 위치에 하나의 치환체를 가질 수 있으며, 각 치환은 서로 독립적이다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "지방족"은 완전하게 포화되거나 또는 방향족이 아닌 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄, 측쇄 또는 환형  $C_1-C_{12}$  탄화수소를 의미한다. 예를 들면, 적합한 지방족 그룹에는 치환되거나 치환되지 않은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 이의 하이브리드, 예를 들면, (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 사이클로알킬(알케닐)이 포함된다. 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "알킬", "알콕시", "하이드록시알킬", "알콕시알킬" 및 "알콕시카보닐"에는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및 측쇄 모두가 포함된다. 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "알케닐" 및 "알키닐"에는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 및 측쇄 모두가 포함된다. 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "사이클로알킬"에는 완전하게 포화되거나 또는 방향족이 아닌 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 환형  $C_3-C_{12}$  탄화수소가 포함된다.

[0043] 용어 "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환될 수 있는 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0044] 용어 "헤테로 원자"는 질소, 산소 또는 황을 의미하고, 이에 는 산화된 형태의 질소 및 황, 및 4급화 형태의 모든 염기성 질소가 포함된다. 또한, 용어 "질소"에는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소가 포함된다. 한 예로서, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 환에서는, 질소가 N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴의 경우), NH(피롤리디닐의 경우) 또는  $NR^+(N-치환된 피롤리디닐의 경우)$ 일

수 있다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클로" 또는 "카보사이클릭"은 3 내지 14개의 구성원을 갖는 지방족 환 시스템을 의미한다. 용어 "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클로" 또는 "카보사이클릭"은 포화되거나 부분 불포화되든지 간에, 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다. 용어 "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클로" 또는 "카보사이클릭"에는 또한, 테카하이드로나프틸 또는 테트라하이드로나프틸에서와 같이, 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 환에 융합되는 지방족 환이 포함되는데, 해당 라디칼 또는 부착점이 상기 지방족 환 위에 있다.

[0046] 단독으로 사용되거나 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은 5 내지 14개의 구성원을 갖는 방향족 환 그룹을 지칭하고, 예를 들면, 페닐, 벤질, 펜틸, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실이다. 용어 "아릴"은 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. "아릴"에는 또한, 방향족 환이 하나 이상의 환과 융합되는 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템이 포함된다. 이의 예로는 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실이 있다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"의 범주에 포함되는 것은 인다닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸에서와 같이, 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환과 융합되는 그룹인데, 해당 라디칼 또는 부착점이 상기 방향족 환 위에 있다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"에는 하나 이상의 환 탄소, 바람직하게는 1 내지 4개의 환 탄소가 각각 N, O 또는 S 등의 헤테로 원자로 대체되는 5 내지 14원, 바람직하게는 5 내지 10원의 비-방향족 환 시스템이 포함된다. 헤테로사이클릭 환의 예로는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, (1-치환된)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 2-테트라하이드로푸라닐, 3-테트라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로피라닐, 3-테트라하이드로피라닐, 4-테트라하이드로피라닐, [1,3]-디옥살라닐, [1,3]-디티올라닐, [1,3]-디옥사닐, 2-테트라하이드로티오펜, 3-테트라하이드로티오펜, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환된 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐, 벤족사닐, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤조솔라닐, 벤조티올라닐 및 벤조티아닐이 있다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"의 범주에 포함되는 것은 인돌리닐, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐에서와 같이, 비-방향족 헤테로 원자-함유 환이 하나 이상의 방향족 또는 비-방향족 환과 융합되는 그룹인데, 해당 라디칼 또는 부착점이 상기 비-방향족 헤테로 원자-함유 환 위에 있다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은 포화되거나 부분 불포화되든지 간에, 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다.

[0048] 단독으로 사용되거나 또는 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14원의 헤테로 방향족 환 그룹을 지칭한다. 헤테로아릴 환의 예로는 2-푸라닐, 3-푸라닐, 3-푸라자닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 1-피라졸릴, 2-피라졸릴, 3-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 5-테트라졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 또는 벤조이속사졸릴이 있다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"의 범주에 포함되는 것은 헤테로 방향족 환이 하나 이상의 방향족 또는 비-방향족 환과 융합되는 그룹인데, 해당 라디칼 또는 부착점이 상기 헤테로 방향족 환 위에 있다. 이의 예로는 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 피리도[3,4-d]피리미디닐이 있다. 용어 "헤테로아릴"은 임의로 치환되는 환을 지칭하기도 한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환" 또는 용어 "헤테로 방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0049] 아릴(아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등을 포함함) 또는 헤테로아릴(헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등을 포함함) 그룹은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬 그룹의 불포화 탄소 원자 상의 적합한 치환체의 예에는 할로젠,  $-R^0$ ,  $-OR^0$ ,  $-SR^0$ , 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 보호된 OH(예: 아실옥시), 페닐(Ph), 치환된 Ph,  $-O(Ph)$ , 치환된  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , 치환된  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , 치환된  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-NR^0C(O)R^0$ ,  $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ ,  $-NR^0CO_2R^0$ ,  $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ,

$-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ,  $-\text{NR}^0\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^0$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ ,  $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ ,  $-\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^0)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^0)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$ ,  $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{V}-\text{R}^0)(\text{R}^0)$ [여기서,  $\text{R}^0$ 는 각각 수소, 치환되거나 치환되지 않은 지방족 그룹, 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐(Ph), 치환된 Ph,  $-\text{O}(\text{Ph})$ , 치환된  $-\text{O}(\text{Ph})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{Ph})$  및 치환된  $-\text{CH}_2(\text{Ph})$  중에서 독립적으로 선택되고;  $y$ 는 0 내지 6이며;  $V$ 는 연결 그룹(linker group)이다]이 포함된다.  $\text{R}^0$ 의 페닐 환 또는 지방족 그룹 상의 치환체의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬이 있다.

[0050] 지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화 탄소 상의 적합한 치환체의 예에는 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소에 대해 상기 열거된 것들과 다음이 포함된다:  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NNHR}^*$ ,  $=\text{N}(\text{R}^*)_2$ ,  $=\text{N}$ -,  $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $=\text{NNHCO}_2(\text{알킬})$ ,  $=\text{NNHSO}_2(\text{알킬})$  또는  $=\text{NR}^*$ [여기서,  $\text{R}^*$ 은 각각 수소, 치환되지 않은 지방족 그룹 및 치환된 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택된다]. 상기 지방족 그룹 상의 치환체의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬이 있다.

[0051] 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소 상의 적합한 치환체의 예에는  $-\text{R}^+$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^+$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ , 및  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$ [여기서,  $\text{R}^+$ 는 각각 수소, 지방족 그룹, 치환된 지방족 그룹, 페닐(Ph), 치환된 Ph,  $-\text{O}(\text{Ph})$ , 치환된  $-\text{O}(\text{Ph})$ ,  $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ , 치환된  $-\text{CH}_2(\text{Ph})$  및 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환 중에서 독립적으로 선택된다]이 포함된다. 상기 페닐 환 또는 지방족 그룹 상의 치환체의 예로는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬이 있다.

[0052] 용어 "연결 그룹" 또는 "연결체"는 특정 화합물의 두 부분을 연결해주는 유기 잔기를 의미한다. 연결 그룹은 전형적으로, 산소 또는 황 등의 원자,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  등의 단위, 또는 알킬리텐 쇠 등의 원자 쇠로 구성된다. 연결 그룹의 분자량은 전형적으로 약 14 내지 200, 바람직하게는 14 내지 96의 범위이고 길이는 약 6개 원자 이하이다. 연결 그룹의 예에는 임의로 치환된 포화 또는 불포화  $\text{C}_{1-6}$  알킬리텐 쇠가 포함되는데, 상기 쇠의 1개 또는 2개의 포화 탄소가  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{CONHNH}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{NHCO}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NHCONH}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHNH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}-$  또는  $-\text{NHSO}_2-$ 에 의해 임의로 치환된다.

[0053] 용어 "알킬리텐 쇠"는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 가질 수 있는, 임의로 치환된 탄소 직쇄 또는 측쇄를 지칭한다. 임의의 치환체는 지방족 그룹에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0054] 치환체 또는 변수의 조합은, 이러한 조합으로 인해 안정적이거나 화학적으로 적합한 화합물을 생성시킬 수 있는 경우에만 허용될 수 있다. 안정한 화합물 또는 화학적으로 적합한 화합물은 습기 또는 기타 화학적으로 반응성인 조건의 부재 하에서 40°C 이하의 온도 하에 1주 이상 동안 유지될 때 화학 구조가 실질적으로 변형되지 않는 것이다.

[0055] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 제시된 구조는 이러한 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위를 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 에난티오머 및 부분입체이성체성 혼합물이 본 발명의 범위 내에 속한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제시된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 강화된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 수소가 이중 수소 또는 삼중 수소로 대체되거나 또는 탄소가  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -강화된 탄소로 대체되는 경우를 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 속한다.

- [0056] 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 조성물로 제형화할 수 있다. 바람직한 양태에서는, 상기 조성물은 약제학적 조성물이다. 한 양태에서는, 상기 조성물은 생물학적 샘플 또는 환자에게서, 단백질 키나제, 특히 오로라-2를 억제시키기에 유효한 양의 단백질 키나제 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물, 및 오로라-2-매개된 질환을 치료 또는 예방하기에 유효한 양의 단백질 키나제 억제제와 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 환자 투여에 적합하도록 제형화할 수 있다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0058] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "오로라-2-매개된 질병" 또는 "오로라-2-매개된 상태"는 오로라가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 질환 상태를 의미한다. 용어 "오로라-2-매개된 질병" 또는 "오로라-2-매개된 상태"는 또한, 오로라-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 상태를 의미한다. 이러한 상태에는 결장암, 유방암, 위암 및 난소암이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0059] 본 발명의 또 다른 국면은 생물학적 샘플을 화학식 I의 오로라-2 억제제 또는 이의 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 상기 생물학적 샘플에서의 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0060] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0061] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "GSK-3-매개된 질병" 또는 "GSK-3-매개된 상태"는 GSK-3이 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 질환 상태를 의미한다. 이러한 질병 또는 상태에는 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병(Huntington's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), AIDS-관련 치매, 근위축성 측색 경화증(AML), 다발성 경화증(MS), 정신분열증, 심근 비대증, 재관류/허혈증 및 대머리가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0063] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코젠 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0064] 본 발명의 또 다른 국면은 생물학적 샘플을 화학식 I의 GSK-3 억제제와 접촉시키는 것을 포함하여, 상기 생물학적 샘플에서의 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0065] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0066] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 사용하여 CDK-2-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0067] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CDK-2-매개된 질병" 또는 "CDK-2-매개된 상태"는 CDK-2가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 질환 상태를 의미한다. 용어 "CDK-2-매개된 질병" 또는 "CDK-2-매개된 상태"는 또한, CDK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. 이러한 상태에는 암, 알츠하이머병, 재발협착증, 혈관형성, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 탈모증 및 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다[참조: Fischer, P. M. and Lane, D. P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. and Garrett, M. D., Current Opinion in Oncologic Endocrine & Metabolic Investigation Drugs, 2, 40-59 (2000)].

- [0068] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0069] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, ERK-2 억제제를 사용하여 ERK-2-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0070] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "ERK-2-매개된 질병" 또는 "ERK-2-매개된 상태"는 ERK-2가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 질환 상태를 의미한다. 용어 "ERK-2-매개된 질병" 또는 "ERK-2-매개된 상태"는 또한, ERK-2 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. 이러한 상태에는 암, 발작, 당뇨병, 간비대증, 심장비대증을 포함한 심혈관계 질병, 알츠하이머병, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질병, 자가면역 질병, 아테롬성 동맥경화증, 재발협착증, 건선, 천식을 포함한 알레르기성 장애, 염증, 신경학적 장애 및 호르몬-관련 질병이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 "암"에는 다음 암이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 유방암, 난소암, 경부암, 전립선암, 고환암, 비뇨생식기암, 식도암, 후두암, 신경교아종, 신경아세포종, 위암, 피부암, 각질가시세포종, 폐암, 유포피암, 큰 세포 암종, 작은 세포 암종, 폐 선암종, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 포상 암종, 미분화 암종, 유두 암종, 생식세포종, 흑색종, 육종, 방광 암종, 간 암종 및 담즙 통로암, 신장 암종, 골수성 장애, 림프계 장애, 호지킨병 (Hodgkin's), 모발 세포, 협강 및 입인두(경구), 입술, 혀, 입, 인두, 소장, 결장직장, 대장, 직장, 뇌 및 중추 신경계, 및 백혈병. ERK-2 단백질 키나제와, 이것이 각종 질병에 밀접한 영향을 미친다는 것이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589].
- [0071] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 ERK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0072] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, AKT 억제제를 사용하여 AKT-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0073] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "AKT-매개된 질병" 또는 "AKT-매개된 상태"는 AKT가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 상태를 의미한다. 용어 "AKT-매개된 질병" 또는 "AKT-매개된 상태"는 또한, AKT 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 상태를 의미한다. AKT 매개된 질병 또는 상태에는 증식성 장애, 암 및 신경변성 장애가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 단백질 키나제 B로서 공지되기도 하는 AKT가 각종 질병에 연관되어 있다는 것이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: Khwaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al., *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].
- [0074] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 AKT 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0075] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Src 억제제를 사용하여 Src-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0076] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Src-매개된 질병" 또는 "Src-매개된 상태"는 Src가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 상태를 의미한다. 용어 "Src-매개된 질병" 또는 "Src-매개된 상태"는 또한, Src 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 상태를 의미한다. 이러한 상태에는 과칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 암, 골 전이의 증상 치료 및 파제트병(Paget's disease)이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. Src 단백질 키나제와, 이것이 각종 질병에 밀접한 영향을 미친다는 것이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999) ; Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717, (2000); Talamonti, J.

Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999) ; Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)].

- [0077] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0078] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Lck 억제제를 사용하여 Lck-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0079] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Lck-매개된 질병" 또는 "Lck-매개된 상태"는 Lck가 일정 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 또는 기타 불리한 상태를 의미한다. 용어 "Lck-매개된 질병" 또는 "Lck-매개된 상태"는 또한, Lck 억제제를 이용한 치료에 의해 완화되는 질병 또는 상태를 의미한다. Lck-매개된 질병 또는 상태에는 자가면역 질병, 예를 들면, 이식 거부, 알레르기, 류마티스성 관절염 및 백혈병이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. Lck가 각종 질병에 연관되어 있다는 것이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)].
- [0080] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서의 Lck 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0081] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클"은 본 발명의 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고 이의 약리학적 활성을 파괴시키지 않는 비-독성 담체, 보조제 또는 비히클을 지칭한다.
- [0082] 용어 "환자"에는 사람과 수의학적 대상이 포함된다.
- [0083] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"에는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 시험관내 검정에 적합한 효소 제제; 포유류로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 배설물, 정액, 눈물 또는 기타 체액, 또는 이의 추출물이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0084] 단백질 키나제, 예를 들면, 오로라-2 및 GSK-3을 억제시키는데 유효한 양은 억제제의 부재하에서 해당 효소의 활성을 억제시키는 것과 비교해서 측정 가능한 수준으로 키나제 활성을 억제시키는 양이다. 어떠한 방법을 이용해서도 억제를 측정할 수 있는데, 예를 들면, 다음에 기재된 생물학적 시험 실시예를 이용할 수 있다.
- [0085] 당해 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다. 이에에는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소 이나트륨, 인산수소 칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로즈계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0086] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국부, 직장, 비내, 볼내, 질내 또는 이식된 저장기를 통하여 투여할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"에는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 포막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술이 포함된다. 바람직하게는, 당해 조성물을 경구, 복강내 또는 정맥내 투여한다.
- [0087] 본 발명의 조성물의 멸균성의 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁제일 수 있다. 이들 현탁제는 적합한 분산제 또는 습윤제와 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라서 제형화할 수 있다. 이러한 멸균성의 주사 가능한 제제는 또한, 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균성의 주사 가능한 용액제 또는 현탁제일 수 있는데, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액제일 수 있다. 이용될 수 있는, 허용되는 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성의 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 이용된다. 이를 위하여, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한 임의의 블랜드 고정유를 이용할 수도 있다. 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 특히 이의 폴리옥시에틸화 변형물로서의 상기 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유와 같이, 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체가 주사용 제제에 유용하다. 이들 오일 용액제 또는 현탁제는 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시

메틸 셀룰로즈, 또는 에멀션 및 현탁제를 포함한 약제학적으로 허용되는 투여형 형성에 통상 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수도 있다. 기타 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈, 스팬, 및 약제학적으로 허용되는 고형, 액상 또는 기타 투여형의 제조에 통상 사용되는 기타 유화제 또는 생체내 이용 효율 증강제가 또한 제형화에 사용될 수 있다.

[0088] 본 발명의 약제학적 조성물은 캡셀제, 정제, 수성 현탁제 또는 용액제를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 경구적으로 허용되는 어떠한 투여형으로도 경구 투여할 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락토즈 및 옥수수 전분이 있다. 운할제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트가 전형적으로 부가되기도 한다. 캡셀제 형태로 경구 투여하는 경우에 유용한 희석제로는 락토즈 및 건조된 옥수수 전분이 있다. 수성 현탁제가 경구용으로 요구되는 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 조합한다. 경우에 따라, 특정한 감미제, 향미제 또는 착색제를 가할 수도 있다.

[0089] 또 다른 한편, 본 발명의 약제학적 조성물을 직장 투여용 좌제 형태로 투여할 수 있다. 이들은, 실온에서는 고형이지만 직장 온도에서는 액상이므로 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는데 적합한 비-자극성 부형제를 해당 제제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질로는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

[0090] 본 발명의 약제학적 조성물은, 특히 치료하고자 하는 표적이 국부 적용(안과, 피부 또는 하부 장기 질병 포함)에 의해 용이하게 접근 가능한 부위 또는 기관인 경우에 국부 투여할 수도 있다. 적합한 국부 투여용 제형은 이들 부위 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조할 수 있다.

[0091] 하부 장기에 대한 국부 적용은 직장 좌제(상기 참조) 또는 적합한 관장용 제형으로 수행할 수 있다. 국부-경피용 패치를 사용할 수도 있다.

[0092] 국부 적용하는 경우, 당해 약제학적 조성물은, 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화시킬 수 있다. 본 발명의 화합물을 국부 투여하는데 적합한 담체에는 광유, 액체 바셀린, 화이트 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화성 왁스 및 물이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또 다른 한편, 당해 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화시킬 수 있다. 적합한 담체에는 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0093] 안과용으로 사용하는 경우, 당해 약제학적 조성물은 벤질알코늄 클로라이드 등의 방부제를 함유하거나 함유하지 않는, 등장성의 pH 조정된 멸균성 식염수 중의 미분된 현탁제로서 제형화되거나, 또는 바람직하게는 등장성의 pH 조정된 멸균성 식염수 중의 용액제로서 제형화시킬 수 있다. 또 다른 한편, 안과용인 경우, 당해 약제학적 조성물을 바셀린 등의 연고로 제형화시킬 수 있다.

[0094] 본 발명의 약제학적 조성물은 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수도 있다. 이러한 조성물은 약제 제형화 분야에 널리 공지된 기술에 따라서 제조하며, 벤질 알콜 또는 기타 적합한 방부제, 생체내 이용 효율을 증강시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 통상적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여 식염수 중의 용액제로서 제조할 수 있다.

[0095] 본 발명의 화합물 이외에도, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭을 당해 조성물에 이용하여, 상기 언급된 질병 또는 장애를 치료 또는 예방할 수 있다.

[0096] "약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은, 수용자에게 투여될 때, 본 발명의 화합물 또는 이의 억제성 활성 대사물 또는 잔사를 직접 또는 간접적으로 제공해 줄 수 있는, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 기타 유도체를 의미한다. 특히 선호되는 유도체 또는 프로드럭은, 본 발명의 화합물이 환자에게 투여될 때 이러한 화합물의 생체내 이용 효율을 증가시키거나(예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈액 내로 보다 용이하게 흡수되도록 한다) 또는 모 중에 비해 모 화합물이 생물학적 구획(예: 뇌 또는 림프계)으로 전달되는 것을 증강시키는 것이다.

[0097] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 프로드럭에는 본 발명의 화합물의 다음 유도체가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속 염, 설포네이트 에스테르, 카바메이트 및 아마이드.

[0098] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들이 포함된다. 적합한 산 염의 예에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이

트, 벤젠설포네이트, 비설포이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로콜로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설포이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트가 포함된다. 그 자체로는 약제학적으로 허용되지 않지만 기타 산, 예를 들면, 옥살산을 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 이용할 수 있다.

[0099] 적당한 염기로부터 유도된 염에는 알칼리 금속(예: 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속(예: 마그네슘), 알루미늄 및  $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$  염이 포함된다. 본 발명은 또한, 본원에 기재된 화합물의 모든 염기성 질소 함유 그룹의 4급 화물도 포함한다. 이러한 4급화에 의해, 수용성, 지용성 또는 분산성 생성물을 수득할 수도 있다.

[0100] 단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 단백질 키나제 억제제의 양은 치료받는 환자와 특정한 투여 방식에 따라서 다양할 것이다. 바람직하게는, 당해 조성물은 억제제 0.01 내지 100mg/체중 kg/일의 투여량이, 본 조성물이 투여되는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화시켜야 한다.

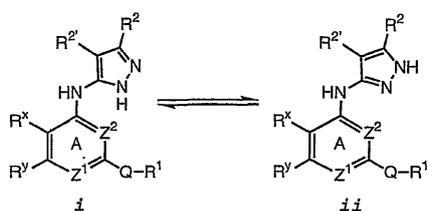
[0101] 특정한 모든 환자에 대한 특이적 투여량 및 치료 섭생은 이용된 특이적 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출율, 약물 조합, 및 담당의의 판단 및 치료받는 특정한 질병의 중증도에 따라서 결정될 것이다. 해당 억제제의 양은 또한, 조성물 내의 특정한 화합물에 따라서 결정될 것이다.

[0102] 치료 또는 예방하고자 하는 특정한 단백질 키나제 매개된 질환에 따라서, 이러한 질환을 치료 또는 예방하기 위해 통상 투여되는 부가의 치료제를, 본 발명의 억제제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들면, 암을 치료하는데 있어서, 기타 화학요법제 또는 기타 항증식제를 본 발명의 화합물과 조합하여 암을 치료할 수 있다. 이들 제제에는 아드리아마이신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론 및 백금 유도체가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0103] 본 발명의 억제제와 조합될 수도 있는 제제의 기타 예에는 당뇨병 치료제, 예를 들면, 주사 가능한 형태 또는 흡입 형태의 인슐린 또는 인슐린 동족체, 글리타존, 알파 글루코시다제 억제제, 비구아니드, 인슐린 감작제 및 설포닐 우레아; 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 향신경성 인자, 예를 들면, 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸 및 항파킨슨제; 심혈관계 질병 치료제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴; 간 질병 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항백혈병제 및 성장 인자; 및 면역결핍증 치료제, 예를 들면, 감마 글로블린이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

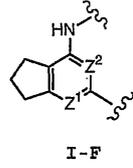
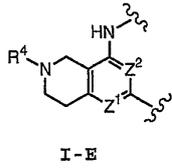
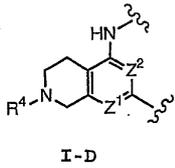
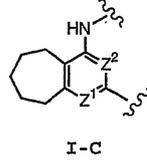
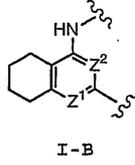
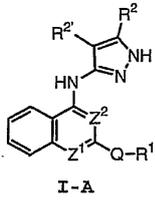
[0104] 이들 부가의 제제는 다중 투여 섭생의 일부로서, 당해 단백질 키나제 억제제 함유 조성물과 별도로 투여할 수 있다. 또 다른 한편, 이들 제제는 단일 조성물 내에 본 발명의 단백질 키나제 억제제와 함께 혼합된, 단일 투여형의 일부일 수 있다.

[0105] 본 발명의 화합물은 다음에 제시된 호변이성체 i 및 ii와 같이, 선택적인 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 어느 한 호변이성체로 나타낸 것은 다른 호변이성체도 포함하는 것으로 이해되어야 한다:

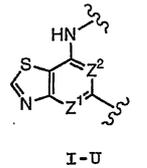
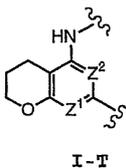
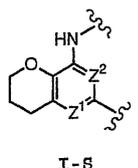
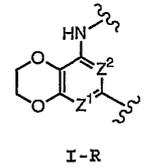
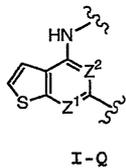
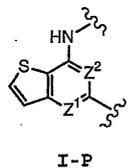
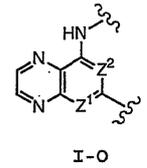
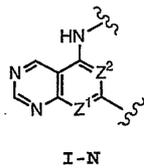
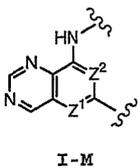
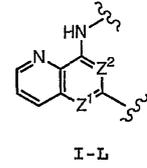
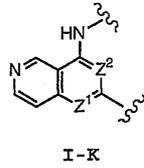
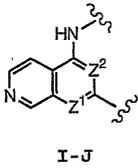
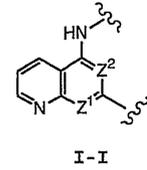
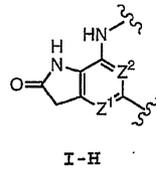
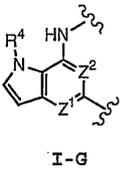


[0106]

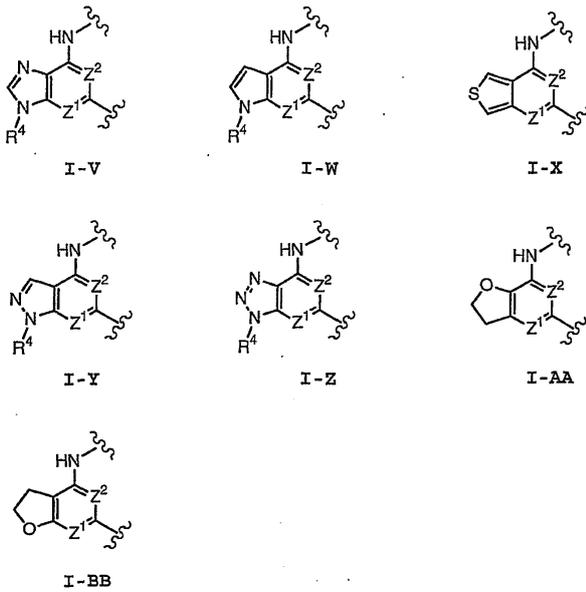
[0107] 상기식에서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 함께, 융합된 환을 형성함으로써, 환 A를 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한  $R^x/R^y$  환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $R^x/R^y$  환은 임의로 치환된다. 환 A를 함유하는 바이사이클릭 시스템의 예가 화합물 I-A 내지 I-BB로서 다음에 제시된다:



[0108]



[0109]



[0110]

[0111]

[0112]

[0113]

[0114]

[0115]

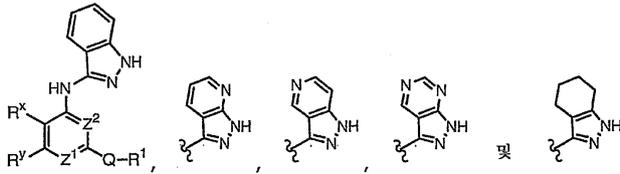
(여기서,  $Z^1$ 은 질소 또는  $C(R^8)$ 이고,  $Z^2$ 는 질소 또는  $C(H)$ 이다)

바람직한 바이사이클릭 환 A 시스템에는 I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V 및 I-U, 보다 바람직하게는 I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P 및 I-V, 가장 바람직하게는 I-A, I-B, I-D, I-E 및 I-J가 포함된다.

모노사이클릭 환 A 시스템에서, 존재하는 경우, 바람직한  $R^x$  그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다. 존재하는 경우, 바람직한  $R^y$  그룹에는  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, L은 -O-, -S-,  $-C(R^6)_2O-$ , -CO- 또는  $-N(R^4)-$ 이며,  $R^3$ 은 -R,  $-N(R^4)_2$  또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한  $R^y$  그룹에는 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환, 예를 들면, 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 피페라지닐;  $C_{1-6}$  지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

바이사이클릭 환 A 시스템에서,  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로,  $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}R$ , -OR,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ , -COCOR,  $-NO_2$ , -CN, -S(O)R,  $-SO_2R$ , -SR,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  또는  $-OC(=O)N(R^4)_2$ [여기서, R 및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한  $R^x/R^y$  환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ , -CN,  $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}R$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹이다]가 포함된다.

$R^2$  및  $R^2$ 는 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함되며, 이러한 융합 환은 임의로 치환된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 I 화합물에 예시되어 있다:



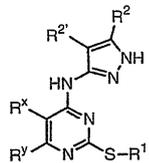
[0116]

[0117]  $R^2/R^{2'}$  융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로 알킬,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-3}$  알킬),  $-CO_2(C_{1-3}$  알킬),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-3}$  알킬),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-3}$  알킬),  $-NHC(O)(C_{1-3}$  알킬),  $-C(O)NH_2$  및  $-CO(C_{1-3}$  알킬)[여기서,  $(C_{1-3}$  알킬)은 가장 바람직하게는 메틸이다].

[0118] 상기 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한  $R^2$  그룹에는 수소,  $C_{1-4}$  지방족, 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 모노- 또는 디알킬아미노카보닐, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 페닐아미노카보닐 및 (N-헤테로사이클릴)카보닐이 포함된다. 이러한 바람직한  $R^2$  치환체의 예로는 메틸, 사이클로프로필, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸, 사이클로펜틸, 페닐,  $CO_2H$ ,  $CO_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ ,  $CONHCH(CH_3)_2$ ,  $CONHCH_2CH=CH_2$ ,  $CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $CONHCH_2Ph$ ,  $CONH$ (사이클로헥실),  $CON(Et)_2$ ,  $CON(CH_3)CH_2Ph$ ,  $CONH(n-C_3H_7)$ ,  $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ ,  $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CON(n-C_3H_7)_2$ ,  $CO$ (3-메톡시메틸피롤리딘-1-일),  $CONH$ (3-톨릴),  $CONH$ (4-톨릴),  $CONHCH_3$ ,  $CO$ (모르폴린-1-일),  $CO$ (4-메틸피페라진-1-일),  $CONHCH_2CH_2OH$ ,  $CONH_2$  및  $CO$ (피페리딘-1-일)이 있다. 바람직한  $R^{2'}$  그룹은 수소이다.

[0119] 오토라-2-매개된 질병을 치료하는데 특히 유용한 양태는 다음 화학식 IIa의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

**화학식 IIa**



[0120]

[0121] 상기식에서,

[0122]  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0123]  $R^1$ 은 T-(환 D)이며;

[0124] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $-R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되고;

[0125] T는 원자가 결합 또는  $C_{1-4}$  알킬리덴 쇠이며;

[0126] Z는  $C_{1-4}$  알킬리덴 쇠이고;

[0127] L은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,

$-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;

[0128]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0129]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$ ( $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;

[0130]  $R$ 은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0131]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0132]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

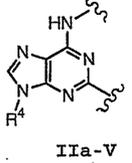
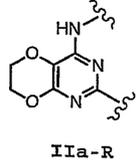
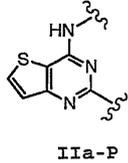
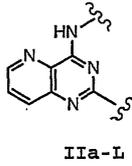
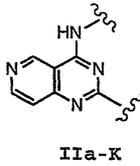
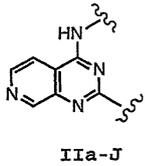
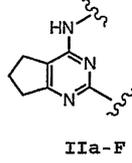
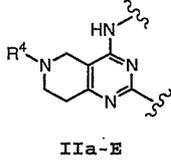
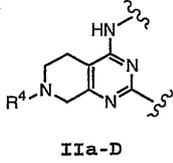
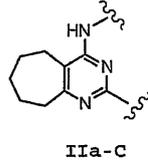
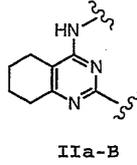
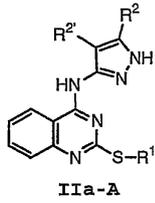
[0133]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

[0134]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

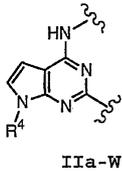
[0135]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0136]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0137]  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $R^x/R^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IIa의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0138]



[0139]

[0140]

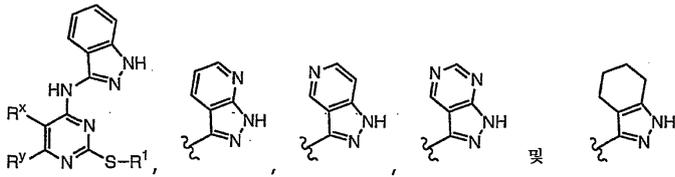
화학식 IIa의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 IIa-A, IIa-B, IIa-D, IIa-E, IIa-J, IIa-P 및 IIa-V, 가장 바람직하게는 IIa-A, IIa-B, IIa-D, IIa-E 및 IIa-J가 포함된다.

[0141]

R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 또는 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0142]

화학식 IIa의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIa 화합물에 예시되어 있다:



[0143]

[0144] 화학식 IIa의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹이 메틸 또는 에틸이다.

[0145] 상기 화학식 IIa의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0146] 화학식 IIa의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0147] 화학식 IIa의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0148] 화학식 IIa의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]이 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

[0149] 바람직한 화학식 IIa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

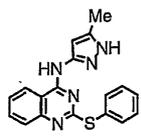
[0150] (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;

[0151] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;

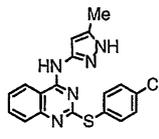
[0152] (c) 환 D가 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이며;

- [0153] (d)  $R^2$ 가 -R 또는 -T-W- $R^6$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소이거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성하고;
- [0154] (e)  $R^3$ 이 -R, -할로, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택된다.
- [0155] 보다 바람직한 화학식 IIa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0156] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헵토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하고;
- [0157] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 6원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다]이며;
- [0158] (c)  $R^2$ 가 -R이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0159] (d)  $R^3$ 이 -R, -할로, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는  $-N(R^4)-$ 이다.
- [0160] 보다 더 바람직한 화학식 IIa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0161] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하고;
- [0162] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0163] (c)  $R^2$ 가 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족이고  $R^{2'}$ 가 수소이고;
- [0164] (d)  $R^3$ 이 -R, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 환 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;
- [0165] (e) 환 D가 -할로, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹, -OR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ , R,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2$ ,  $N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.
- [0166] 대표적인 화학식 IIa의 화합물이 다음 표 1에 제시되어 있다:

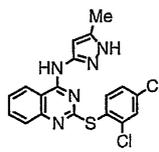
표 1A



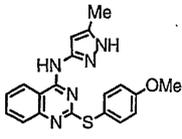
IIa-1



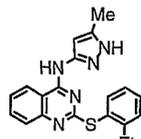
IIa-2



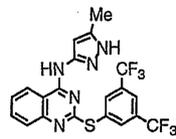
IIa-3



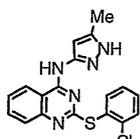
IIa-4



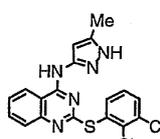
IIa-5



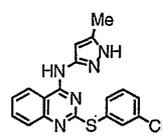
IIa-6



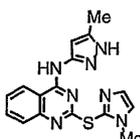
IIa-7



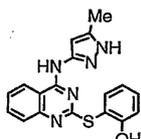
IIa-8



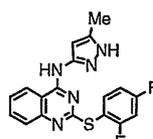
IIa-9



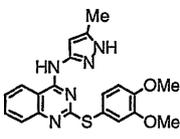
IIa-10



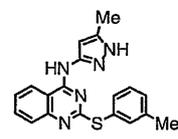
IIa-11



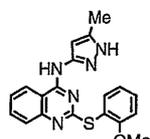
IIa-12



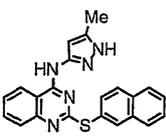
IIa-13



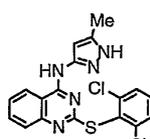
IIa-14



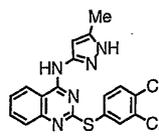
IIa-15



IIa-16



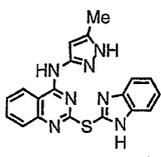
IIa-17



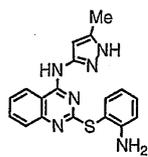
IIa-18

[0167]

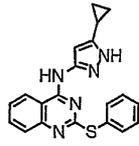
표 1B



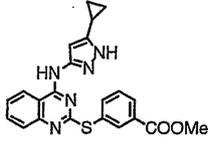
IIa-19



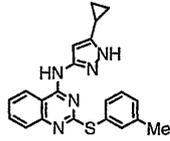
IIa-20



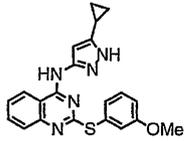
IIa-21



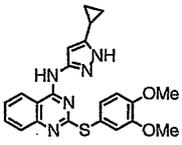
IIa-22



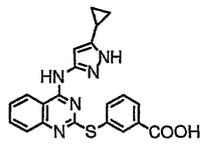
IIa-23



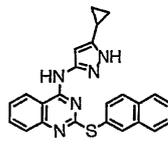
IIa-24



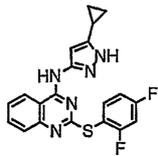
IIa-25



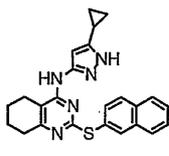
IIa-26



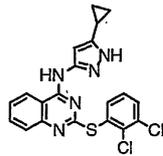
IIa-27



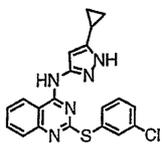
IIa-28



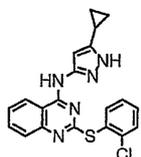
IIa-29



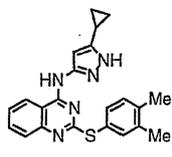
IIa-30



IIa-31



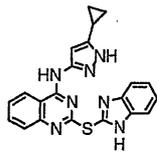
IIa-32



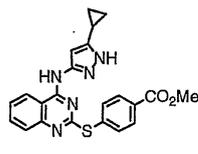
IIa-33

[0168]

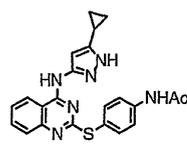
표 1C



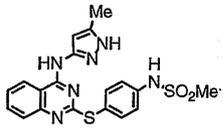
IIa-34



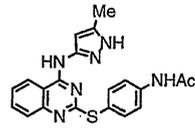
IIa-35



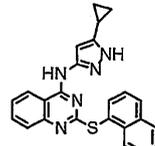
IIa-36



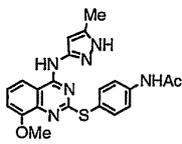
IIa-37



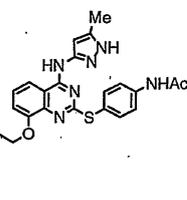
IIa-38



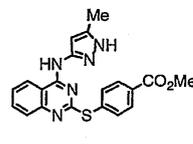
IIa-39



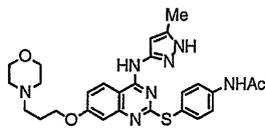
IIa-40



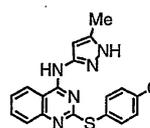
IIa-41



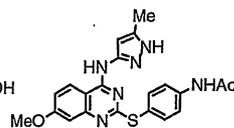
IIa-42



IIa-43



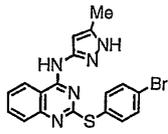
IIa-44



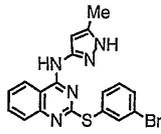
IIa-45

[0169]

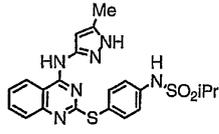
표 1D



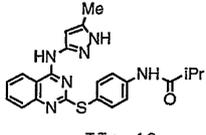
IIa-46



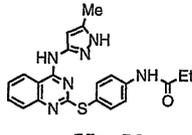
IIa-47



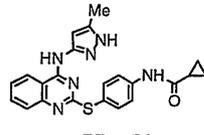
IIa-48



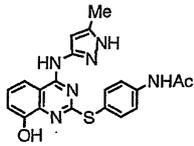
IIa-49



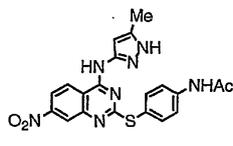
IIa-50



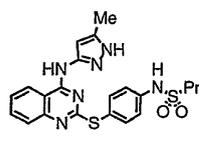
IIa-51



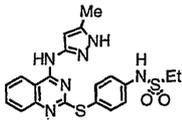
IIa-52



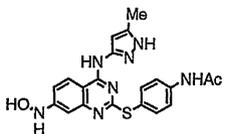
IIa-53



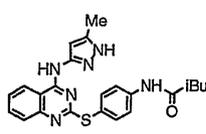
IIa-54



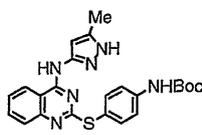
IIa-55



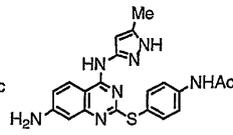
IIa-56



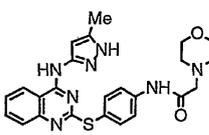
IIa-57



IIa-58



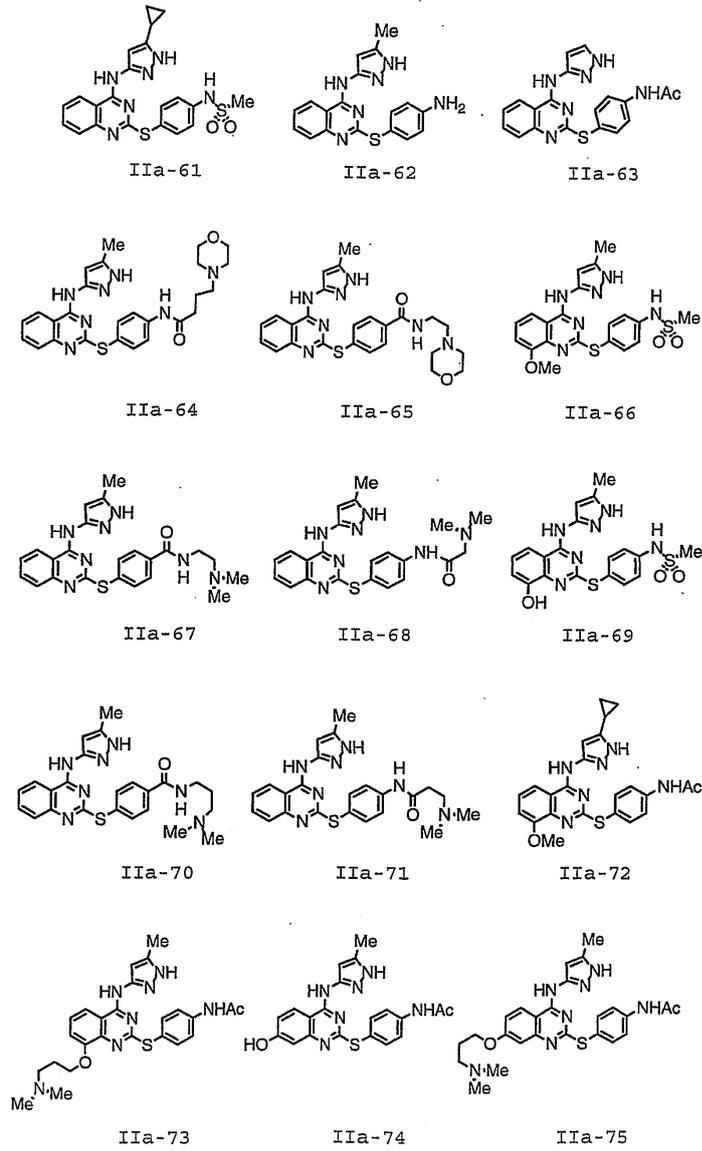
IIa-59



IIa-60

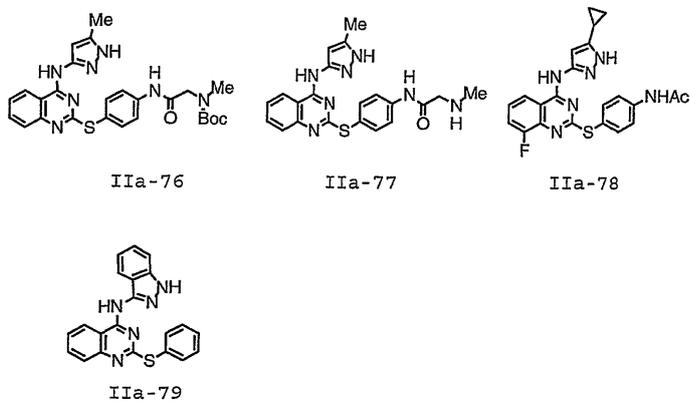
[0170]

표 1E



[0171]

표 1F



[0172]

[0173] 또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IIa의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0174] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한

환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0175] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0176] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0177] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.

[0178] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0179] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, CDK-2 억제제를 사용하여 CDK-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0180] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에게서 CDK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0181] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Src 억제제를 사용하여 Src-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

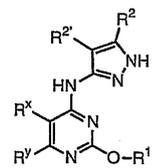
[0182] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에게서 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0183] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2, GSK-3, CDK-2 또는 Src를 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IIa의 오로라-2, GSK-3, CDK-2 또는 Src 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2, GSK-3, CDK-2 또는 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0184] 오로라-2, GSK-3, CDK-2 또는 Src의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IIa의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

[0185] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IIb의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

**화학식 IIb**



[0186]

[0187] 상기식에서,

[0188] R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;

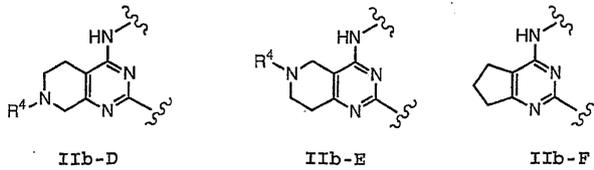
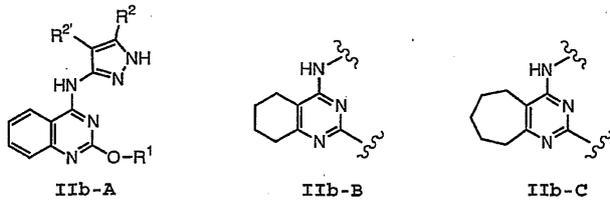
- [0189]  $R^1$ 은 T-(환 D)이며;
- [0190] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T- $R^5$  또는 V-Z- $R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $-R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0191] T는 원자가 결합 또는  $C_{1-4}$  알킬리텐 쇠이며;
- [0192] Z는  $C_{1-4}$  알킬리텐 쇠이고;
- [0193] L은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;
- [0194]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및 T-W- $R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0195]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;
- [0196] R은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0197]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;
- [0198]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;
- [0199] V는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;
- [0200] W는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,

$-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  또는  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ 이며;

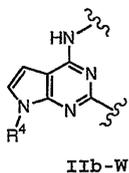
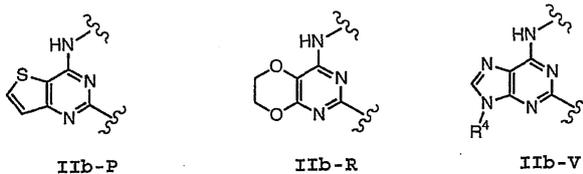
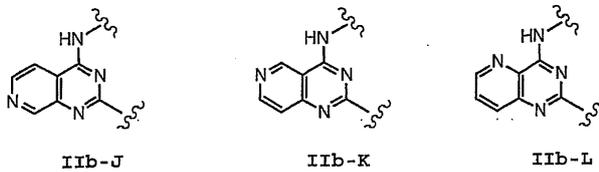
[0201]  $\text{R}^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $\text{R}^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0202]  $\text{R}^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $\text{R}^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0203]  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $\text{R}^x/\text{R}^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IIb의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0204]



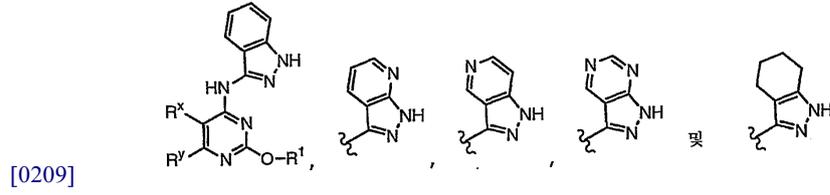
[0205]

[0206] 화학식 IIb의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 IIb-A, IIb-B, IIb-D, IIb-E, IIb-J, IIb-P 및 IIb-V, 가장 바람직하게는 IIb-A, IIb-B, IIb-D, IIb-E 및 IIb-J가 포함된다.

[0207]  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는  $-\text{R}$ ,  $-\text{할로}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  또는  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ [여기

서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0208] 화학식 IIb의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIb 화합물에 예시되어 있다:



[0210] 화학식 IIb의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸 또는 에틸이다.

[0211] 상기 화학식 IIb의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 또는 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0212] 화학식 IIb의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0213] 화학식 IIb의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜일, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0214] 화학식 IIb의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

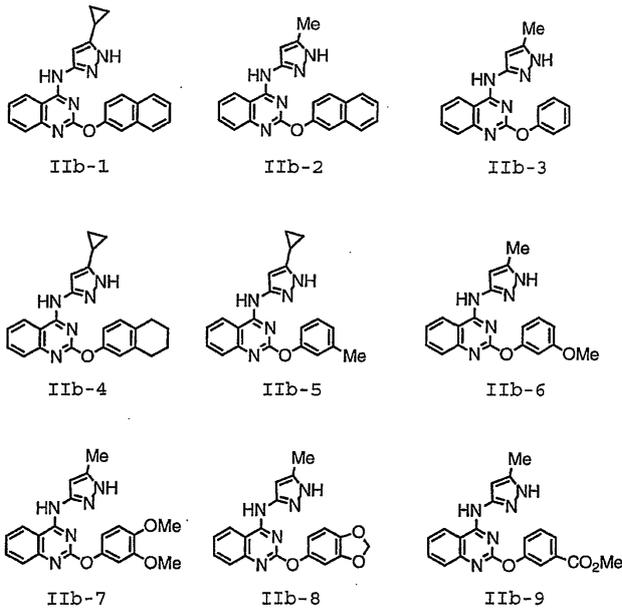
[0215] 바람직한 화학식 IIb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

[0216] (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원

자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

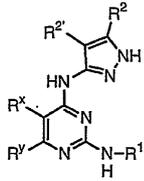
- [0217] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;
- [0218] (c) 환 D가 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이며;
- [0219] (d)  $R^2$ 가 -R 또는  $-T-W-R^6$ 이고  $R^2$ 가 수소이거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성하고;
- [0220] (e)  $R^3$ 이 -R, -할로, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택된다.
- [0221] 보다 바람직한 화학식 IIb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0222] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헵토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하고;
- [0223] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 6원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다]이며;
- [0224] (c)  $R^2$ 가 -R이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0225] (d)  $R^3$ 이 -R, -할로, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는  $-N(R^4)$ -이다.
- [0226] 보다 더 바람직한 화학식 IIb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0227] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하고;
- [0228] (b)  $R^1$ 이 T-환 D[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0229] (c)  $R^2$ 가 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족이고  $R^{2'}$ 가 수소이고;
- [0230] (d)  $R^3$ 이 -R, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;
- [0231] (e) 환 D가 -할로, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹, -OR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.
- [0232] 대표적인 화학식 IIb의 화합물이 다음 표 2에 제시되어 있다:

표 2



- [0233]
- [0234] 또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IIb의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0235] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0236] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIb의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0237] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0238] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코스 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0239] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIb의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0240] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3을 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IIb의 오로라-2 또는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0241] 오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IIb의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0242] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IIc의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 IIc



- [0243]
- [0244] 상기식에서,
- [0245]  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0246] R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;
- [0247] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0248] T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쉐이며;
- [0249] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쉐이고;
- [0250] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-이며;
- [0251] R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 -R 및 T-W-R<sup>6</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> 또는 -V-R<sup>6</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0252] R<sup>3</sup>은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 및 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고;
- [0253] R은 각각 수소, 및 C<sub>1-6</sub> 지방족, C<sub>6-10</sub> 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0254] R<sup>4</sup>는 각각 -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 및 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0255] R<sup>5</sup>는 각각 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  및  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

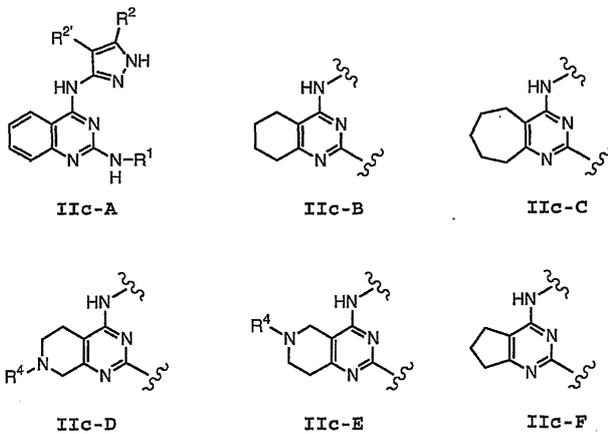
[0256] V는  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  또는  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 이고;

[0257] W는  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  또는  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ 이며;

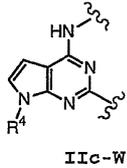
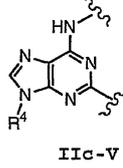
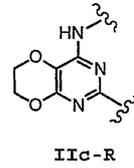
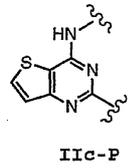
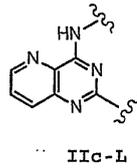
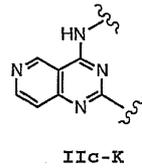
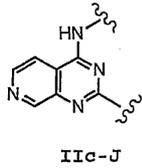
[0258]  $\text{R}^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $\text{R}^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0259]  $\text{R}^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $\text{R}^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0260]  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $\text{R}^x/\text{R}^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IIc의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0261]

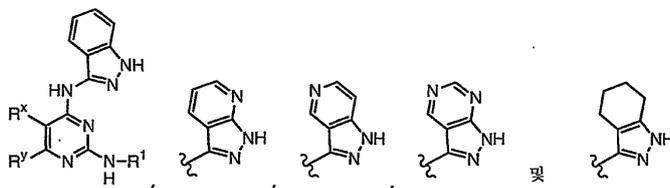


[0262]

[0263] 화학식 IIc의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 IIc-A, IIc-B, IIc-D, IIc-E, IIc-J, IIc-P 및 IIc-V, 가장 바람직하게는 IIc-A, IIc-B, IIc-D, IIc-E 및 IIc-J가 포함된다.

[0264] 화학식 IIc의 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 또는 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0265] 화학식 IIc의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIc 화합물에 예시되어 있다:



[0266]

[0267] 화학식 IIc의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0268] 상기 화학식 IIc의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및

벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

- [0269] 화학식 IIc의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.
- [0270] 화학식 IIc의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜닐, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.
- [0271] 화학식 IIc의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]이 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.
- [0272] 바람직한 화학식 IIc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0273] (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0274] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;
- [0275] (c) 환 D가 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이며;
- [0276] (d) R<sup>2</sup>가 -R 또는 -T-W-R<sup>6</sup>이고 R<sup>2'</sup>가 수소이거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성하고;
- [0277] (e) R<sup>3</sup>이 -R, -할로, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택된다.
- [0278] 보다 바람직한 화학식 IIc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0279] (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헵토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하고;
- [0280] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 6원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다]이며;
- [0281] (c) R<sup>2</sup>가 -R이고 R<sup>2'</sup>가 수소인데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;

[0282] (d) R<sup>3</sup>이 -R, -할로, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이다.

[0283] 보다 더 바람직한 화학식 IIc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

[0284] (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하고;

[0285] (b) R<sup>1</sup>이 T-환 D[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;

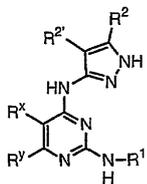
[0286] (c) R<sup>2</sup>가 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족이고 R<sup>2'</sup>가 수소이고;

[0287] (d) R<sup>3</sup>이 -R, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;

[0288] (e) 환 D가 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.

[0289] 바람직한 화학식 IIc의 화합물에는 다음 화학식 IIc'의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이 포함된다:

[0290] [화학식 IIc']



[0291] 상기식에서,

[0292] R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 융합된 벤조 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;

[0293] R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;

[0294] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;

[0295] T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쇠이며;

[0296] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쇠이고;

[0297] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-,

$-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;

[0298]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0299]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;

[0300]  $R$ 은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0301]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0302]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0303]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

[0304]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

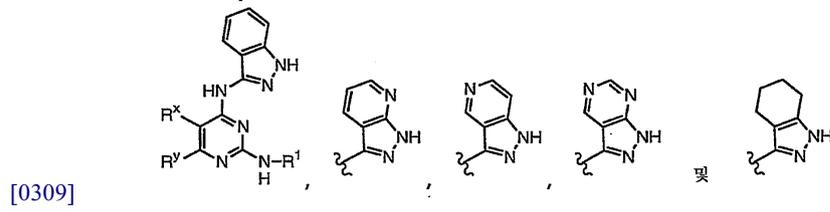
[0305]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0306]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0307] 화학식 IIc'의  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-OR$ ,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  또는  $-OC(=O)N(R^4)_2$ [여기서,  $R$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한  $R^x/R^y$  환 치환체에는  $-$ 할로,

-R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0308] 화학식 IIc'의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIc' 화합물에 예시되어 있다:



[0310] 화학식 IIc'의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0311] 상기 화학식 IIc'의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0312] 화학식 IIc'의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0313] 화학식 IIc'의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜일, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

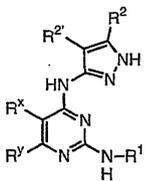
[0314] 화학식 IIc'의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHC(O)<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

[0315] 바람직한 화학식 IIc'의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

[0316] (a) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;

- [0317] (b) 환 D가 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이며;
- [0318] (c) R<sup>2</sup>가 -R 또는 -T-W-R<sup>6</sup>이고 R<sup>2'</sup>가 수소이거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성하고;
- [0319] (d) R<sup>3</sup>이 -R, -할로, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택된다.
- [0320] 보다 바람직한 화학식 IIc'의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0321] (a) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 6원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다]이며;
- [0322] (b) R<sup>2</sup>가 -R이고 R<sup>2'</sup>가 수소인데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0323] (c) R<sup>3</sup>이 -R, -할로, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이다.
- [0324] 보다 더 바람직한 화학식 IIc'의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0325] (a) R<sup>1</sup>이 T-환 D[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0326] (b) R<sup>2</sup>가 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족이고 R<sup>2'</sup>가 수소이고;
- [0327] (c) R<sup>3</sup>이 -R, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;
- [0328] (d) 환 D가 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.
- [0329] 기타 바람직한 화학식 IIc의 화합물에는 다음 화학식 IIc"의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이 포함된다:

**화학식 IIc"**



- [0330] 상기식에서,
- [0331] R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 임의로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 임의로 치환되는데, 단 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환은 벤조

가 아니고;

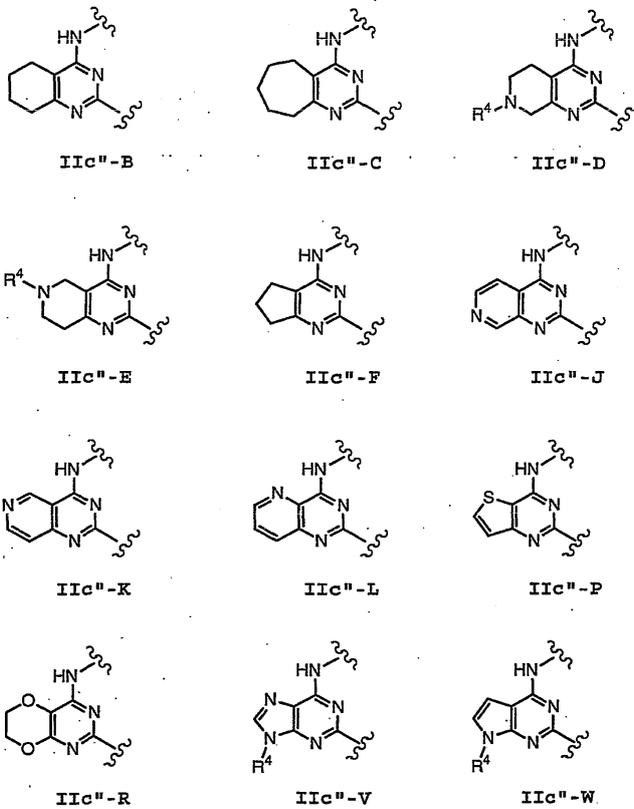
- [0333]  $R^1$ 은 T-(환 D)이며;
- [0334] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $-R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0335] T는 원자가 결합 또는  $C_{1-4}$  알킬리덴쇄이며;
- [0336] Z는  $C_{1-4}$  알킬리덴쇄이고;
- [0337] L은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;
- [0338]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0339]  $R^3$ 은  $-R$ , -할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 선택되고;
- [0340] R은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0341]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  또는  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;
- [0342]  $R^5$ 는 각각  $-R$ , -할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;
- [0343] V는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;
- [0344] W는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$

,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0345]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0346]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0347] 화학식 IIc"의  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환, 또는 부분 불포화 카보사이클로 환이 포함되는데, 이러한  $R^x/R^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IIc"의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



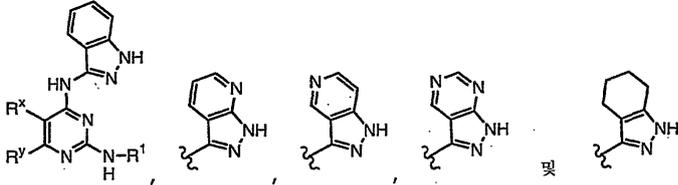
[0348]

[0349] 화학식 IIc"의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 IIc"-B, IIc"-D, IIc"-E, IIc"-J, IIc"-P 및 IIc"-V, 가장 바람직하게는 IIc"-B, IIc"-D, IIc"-E 및 IIc"-J가 포함된다.

[0350] 화학식 IIc"의  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로,  $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}R$ , -OR,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  또는  $-OC(=O)N(R^4)_2$ [여기서, R 및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한  $R^x/R^y$  환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$ ,

-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0351] 화학식 IIc"의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIc" 화합물에 예시되어 있다:



[0352]

[0353] 화학식 IIc"의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0354] 상기 화학식 IIc"의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0355] 화학식 IIc"의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0356] 화학식 IIc"의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜일, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0357] 화학식 IIc"의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

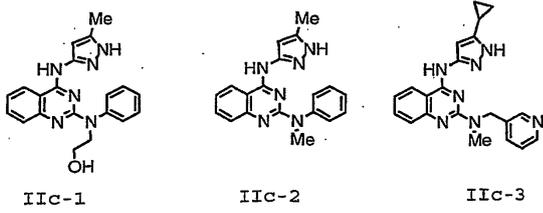
[0358] 바람직한 화학식 IIc"의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

[0359] (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환, 또는 부분 불포화 6원 카보사이클로 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해

독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

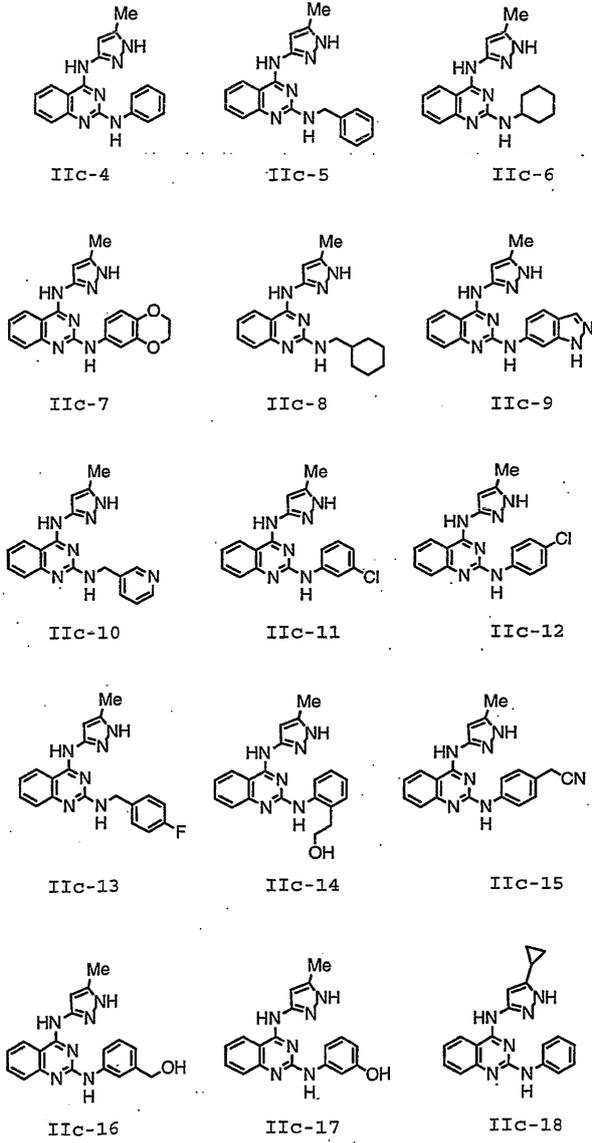
- [0360] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이고, 환 D가 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다]이며;
- [0361] (c)  $R^2$ 가 -R 또는 -T-W- $R^6$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소이거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성하고;
- [0362] (d)  $R^3$ 이 -R, -할로, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택된다.
- [0363] 보다 바람직한 화학식 IIc"의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0364] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헵토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0365] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 6원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다]이며;
- [0366] (c)  $R^2$ 가 -R이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0367] (d)  $R^3$ 이 -R, -할로, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는  $-N(R^4)-$ 이다.
- [0368] 보다 더 바람직한 화학식 IIc"의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0369] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0370] (b)  $R^1$ 이 T-환 D[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0371] (c)  $R^2$ 가 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족이고  $R^{2'}$ 가 수소이고;
- [0372] (d)  $R^3$ 이 -R, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;
- [0373] (e) 환 D가 -할로, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹, -OR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.
- [0374] 대표적인 화학식 IIc의 화합물이 다음 표 3에 제시되어 있다:

표 3A



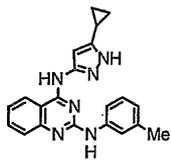
[0375]

표 3B

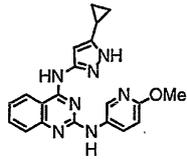


[0376]

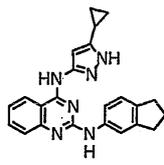
표 3C



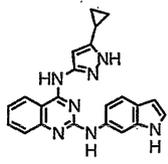
IIC-19



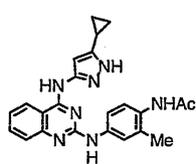
IIC-20



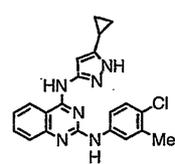
IIC-21



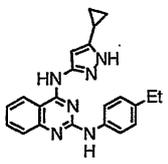
IIC-22



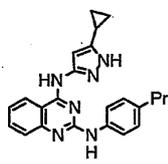
IIC-23



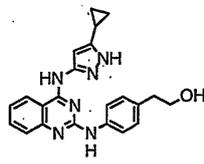
IIC-24



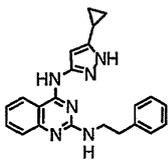
IIC-25



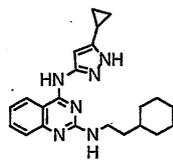
IIC-26



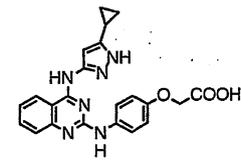
IIC-27



IIC-28



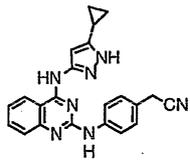
IIC-29



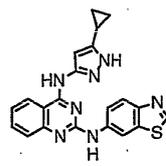
IIC-30

[0377]

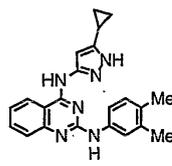
표 3D



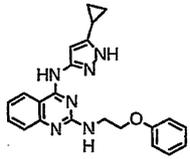
IIC-31



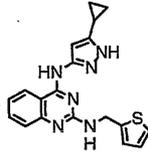
IIC-32



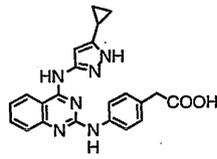
IIC-33



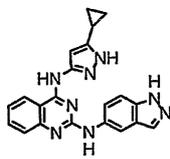
IIC-34



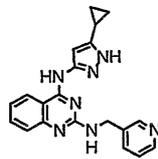
IIC-35



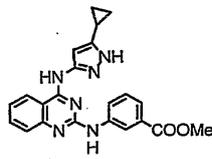
IIC-36



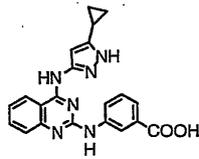
IIC-37



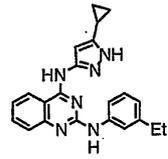
IIC-38



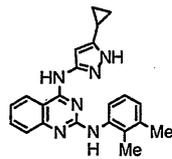
IIC-39



IIC-40



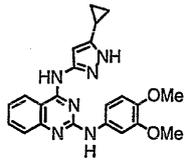
IIC-41



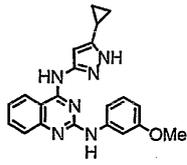
IIC-42

[0378]

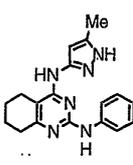
표 3E



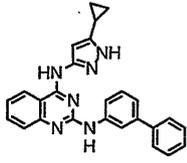
IIC-43



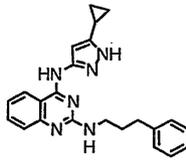
IIC-44



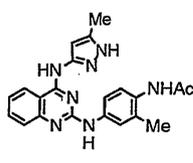
IIC-45



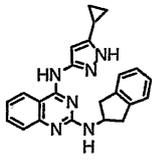
IIC-46



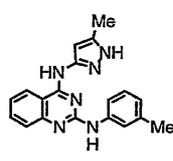
IIC-47



IIC-48



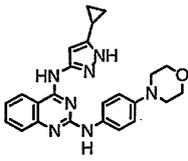
IIC-49



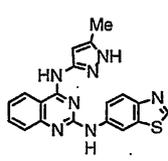
IIC-50



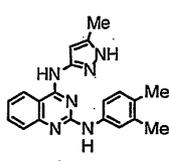
IIC-51



IIC-52



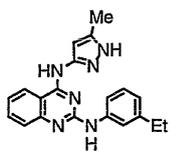
IIC-53



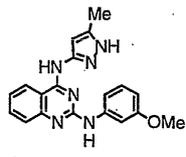
IIC-54

[0379]

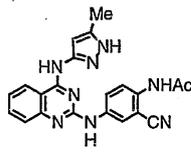
표 3F



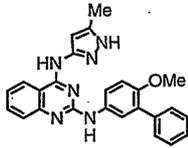
IIC-55



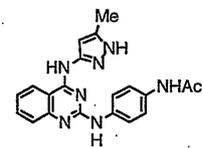
IIC-56



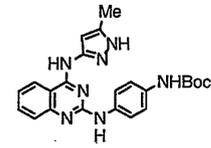
IIC-57



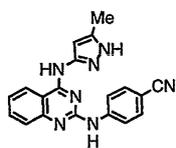
IIC-58



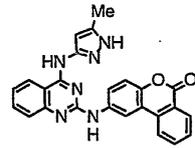
IIC-59



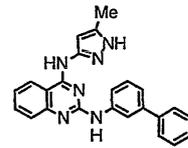
IIC-60



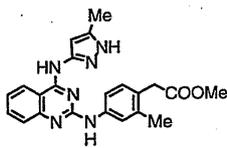
IIC-61



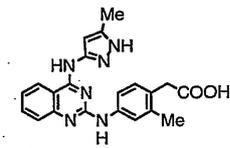
IIC-62



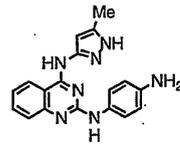
IIC-63



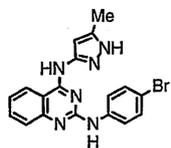
IIC-64



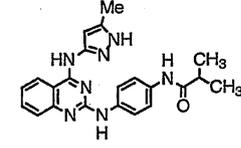
IIC-65



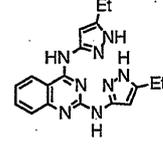
IIC-66



IIC-67



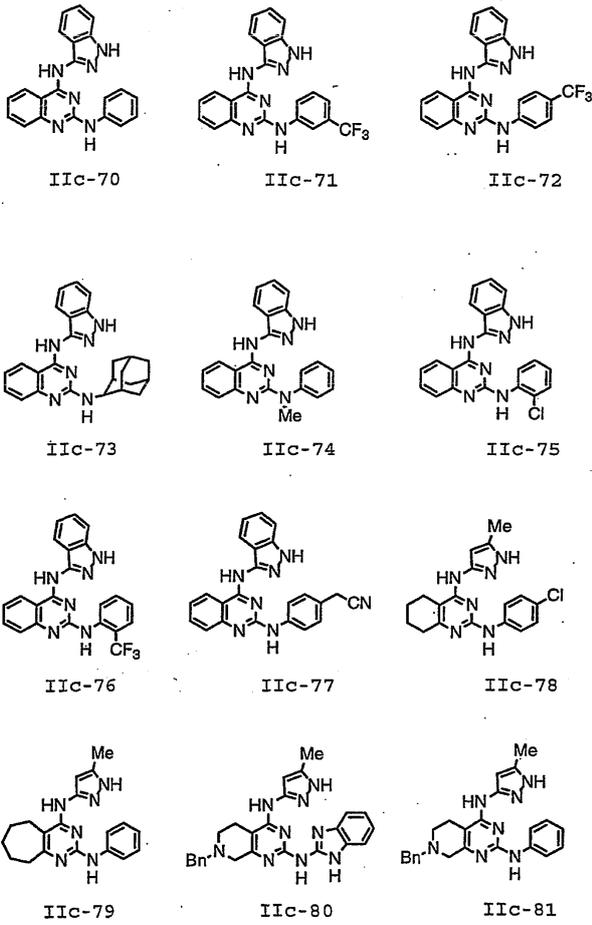
IIC-68



IIC-69

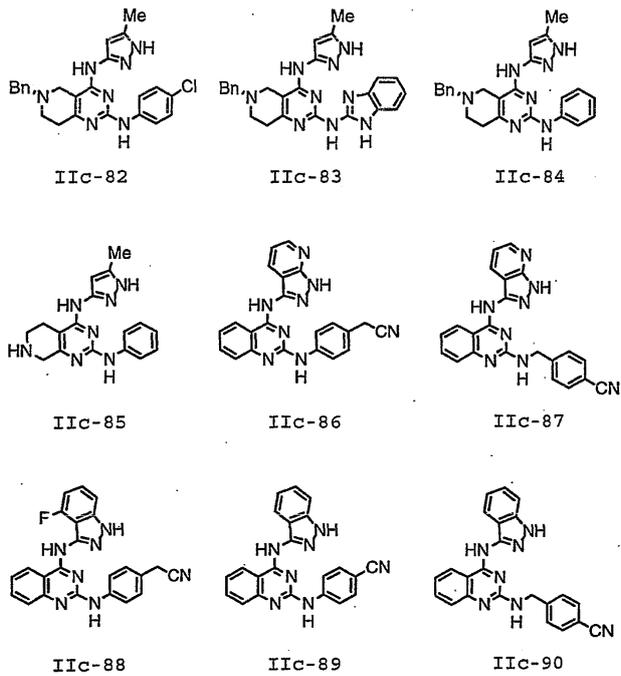
[0380]

표 3G



[0381]

표 3H



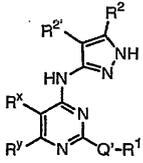
[0382]

[0383] 또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하

는 조성물을 제공한다.

- [0384] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0385] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0386] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0387] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코스 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신 분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0388] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0389] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Src 억제제를 사용하여 Src-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0390] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에게서 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0391] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, ERK-2 억제제를 사용하여 ERK-2-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0392] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에게서 ERK-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0393] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, AKT 억제제를 사용하여 AKT-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0394] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에게서 AKT 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0395] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2, GSK-3, Src, ERK-2 또는 AKT를 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 오로라-2, GSK-3, Src, ERK-2 또는 AKT 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2, GSK-3, Src, ERK-2 또는 AKT 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0396] 오로라-2, GSK-3, Src, ERK-2 또는 AKT의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IIc, IIc' 또는 IIc"의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0397] 오로라-2-매개된 질병을 치료하는데 특히 유용한 또 다른 양태는 다음 화학식 IId의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 IIId



[0398]

[0399]

[0400]

[0401]

[0402]

[0403]

[0404]

[0405]

[0406]

[0407]

[0408]

[0409]

상기식에서,

Q'는  $-C(R^{6'})_2-$ , 1,2-사이클로프로판디일, 1,2-사이클로부탄디일 및 1,3-사이클로부탄디일 중에서 선택되고;

$R^x$  및  $R^y$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

$R^1$ 은 T-(환 D)이며;

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $-R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되고;

T는 원자가 결합 또는  $C_{1-4}$  알킬리덴 쇠인데, 여기서 Q'가  $-C(R^{6'})_2-$ 이면, 상기  $C_{1-4}$  알킬리덴 쇠의 메틸렌 그룹은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-OC(O)NH-$  또는  $-NHCO_2-$ 에 의해 임의로 대체되며;

Z는  $C_{1-4}$  알킬리덴 쇠이고;

L은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;

$R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

$R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;

R은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환

원자를 갖는 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0410]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0411]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-할로$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  또는  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0412]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

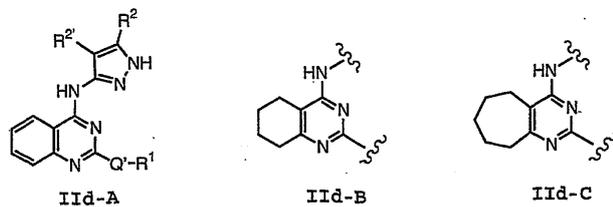
[0413]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0414]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

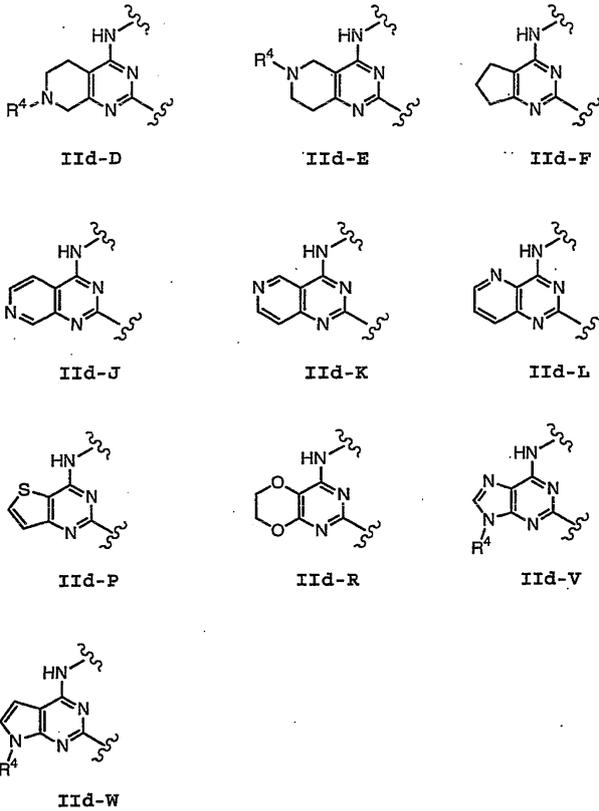
[0415]  $R^{6'}$ 은 각각 수소 및  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 탄소 원자 상의 2개의  $R^{6'}$ 은 함께, 3 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성하며;

[0416]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0417]  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $R^x/R^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 II-d의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0418]



[0419]

[0420]

[0421]

[0422]

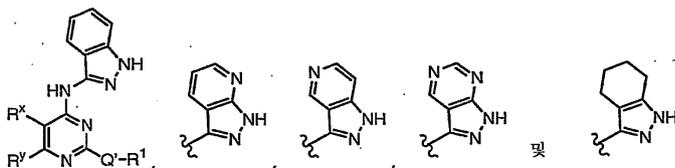
[0423]

[0424]

화학식 IId의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 IId-A, IId-B, IId-D, IId-E, IId-J, IId-P 및 IId-V, 가장 바람직하게는 IId-A, IId-B, IId-D, IId-E 및 IId-J가 포함된다.

화학식 IId의 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 또는 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

화학식 IId의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IId 화합물에 예시되어 있다:



화학식 IId의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형

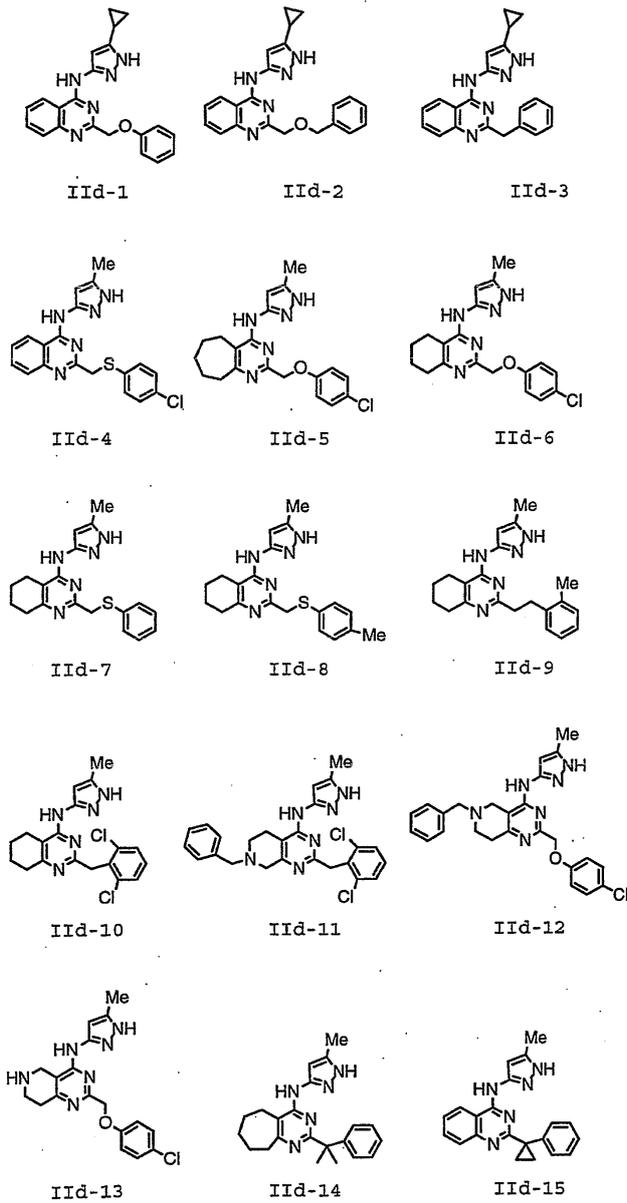
알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

- [0425] 상기 화학식 IId의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로헥틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.
- [0426] 화학식 IId의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.
- [0427] 화학식 IId의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.
- [0428] 화학식 IId의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.
- [0429] 화학식 IId의 바람직한 Q' 그룹에는 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- 또는 1,2-사이클로프로판디일이 포함되는데, 여기서 R<sup>6'</sup>은 각각 수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다. 보다 바람직한 Q' 그룹은 -CH<sub>2</sub>-이다.
- [0430] 바람직한 화학식 IId의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0431] (a) R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0432] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이고, 이러한 메틸렌 단위는 -O-, -NH- 또는 -S-에 의해 임의로 대체된다]이고;
- [0433] (c) 환 D가 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이며;
- [0434] (d) R<sup>2</sup>가 -R 또는 -T-W-R<sup>6</sup>이고 R<sup>2'</sup>가 수소이거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성하고;
- [0435] (e) R<sup>3</sup>이 -R, -할로, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택된다.
- [0436] 보다 바람직한 화학식 IId의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바

람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

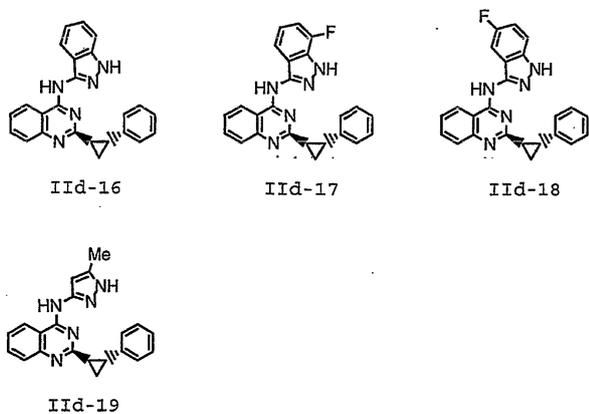
- [0437] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헵토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하고;
- [0438] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이고, 이러한 메틸렌 단위는 -O-에 의해 임의로 대체되며, 환 D는 아릴 및 헤테로아릴 환 중에서 선택된 5 내지 6원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환이다]이며;
- [0439] (c)  $R^2$ 가 -R이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0440] (d)  $R^3$ 이 -R, -할로, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는  $-N(R^4)-$ 이며;
- [0441] (e)  $Q'$ 가  $-C(R^{6'})_2-$  또는 1,2-사이클로프로판다이일인데, 여기서  $R^{6'}$ 은 각각 수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0442] 보다 더 바람직한 화학식 IIId의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0443] (a)  $R^x$  및  $R^y$ 가 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하고;
- [0444] (b)  $R^1$ 이 T-환 D[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0445] (c)  $R^2$ 가 수소 또는  $C_{1-4}$  지방족이고  $R^{2'}$ 가 수소이고;
- [0446] (d)  $R^3$ 이 -R, -OR 및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 환 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;
- [0447] (e) 환 D가 -할로, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹, -OR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  또는  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환되고;
- [0448] (f)  $Q'$ 가  $-CH_2-$ 이다.
- [0449] 대표적인 화학식 IIId의 화합물이 다음 표 4에 제시되어 있다:

표 4A



[0450]

표 4B



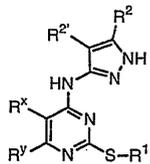
[0451]

[0452]

또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IId의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0453] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IId의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0454] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IId의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0455] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IId의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0456] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IId의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코젠 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0457] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IId의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0458] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3을 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IId의 오로라-2 또는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0459] 오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IId의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0460] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IIIa의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

**화학식 IIIa**



- [0461] 상기식에서,
- [0462] R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 T-R<sup>3</sup> 및 L-Z-R<sup>3</sup> 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0463] R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;
- [0464] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0465] T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 체이며;
- [0466] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 체이고;
- [0467] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-

,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;

[0469]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0470]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;

[0471]  $R$ 은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0472]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0473]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0474]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

[0475]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0476]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

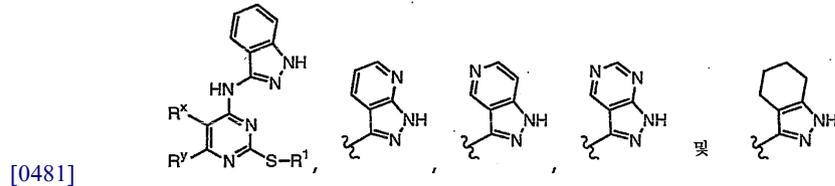
[0477]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0478] 화학식 IIIa의 바람직한  $R^x$  그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

[0479] 화학식 IIIa의 바람직한  $R^y$  그룹에는  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서,  $T$ 는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $L$ 은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-CO-$  또는  $-N(R^4)-$ 이며,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$  또는  $-OR$ 이다]이 포함된다. 바람직한  $R^y$  그룹에는 2-피

리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

[0480] 화학식 IIIa의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIIa 화합물에 예시되어 있다:



[0482] 화학식 IIIa의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0483] 상기 화학식 IIIa의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0484] 화학식 IIIa의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

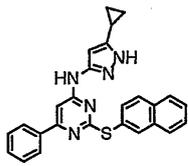
[0485] 화학식 IIIa의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0486] 화학식 IIIa의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

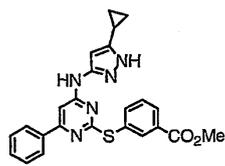
[0487] 바람직한 화학식 IIIa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

- [0488] (a)  $R^x$ 가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹이고;
- [0489] (b)  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$  또는  $-OR$ 이다]이며;
- [0490] (c)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;
- [0491] (d) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;
- [0492] (e)  $R^2$ 가  $-R$  또는  $-T-W-R^6$ 이고  $R^2$ 가 수소이거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.
- [0493] 보다 바람직한 화학식 IIIa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0494] (a)  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되고, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이고;
- [0495] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이다]이며;
- [0496] (c) 환 D가 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고;
- [0497] (d)  $R^2$ 가  $-R$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0498] (e) L이  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-N(R^4)-$ 이다.
- [0499] 보다 더 바람직한 화학식 IIIa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0500] (a)  $R^x$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트이미도이고;
- [0501] (b)  $R^y$ 가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되며;
- [0502] (c)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 여기서 환 D는  $-할로$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹,  $-OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$  중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;
- [0503] (d)  $R^2$ 가 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$  지방족이고, L이  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NH-$ 이다.
- [0504] 대표적인 화학식 IIIa의 화합물이 다음 표 5에 제시되어 있다:

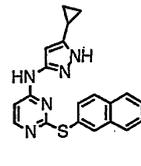
표 5A



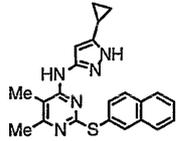
IIIa-1



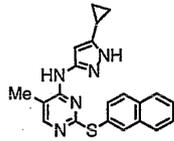
IIIa-2



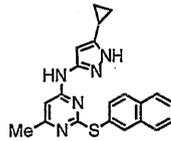
IIIa-3



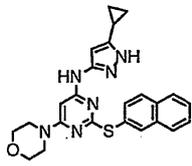
IIIa-4



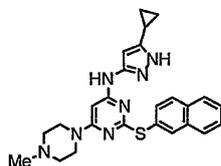
IIIa-5



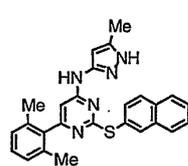
IIIa-6



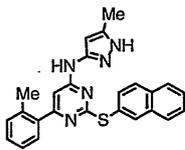
IIIa-7



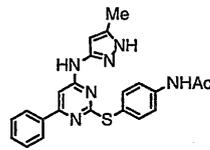
IIIa-8



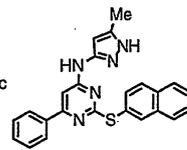
IIIa-9



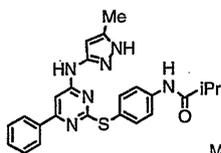
IIIa-10



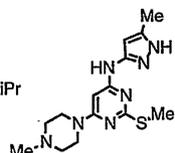
IIIa-11



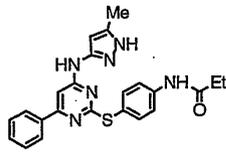
IIIa-12



IIIa-13



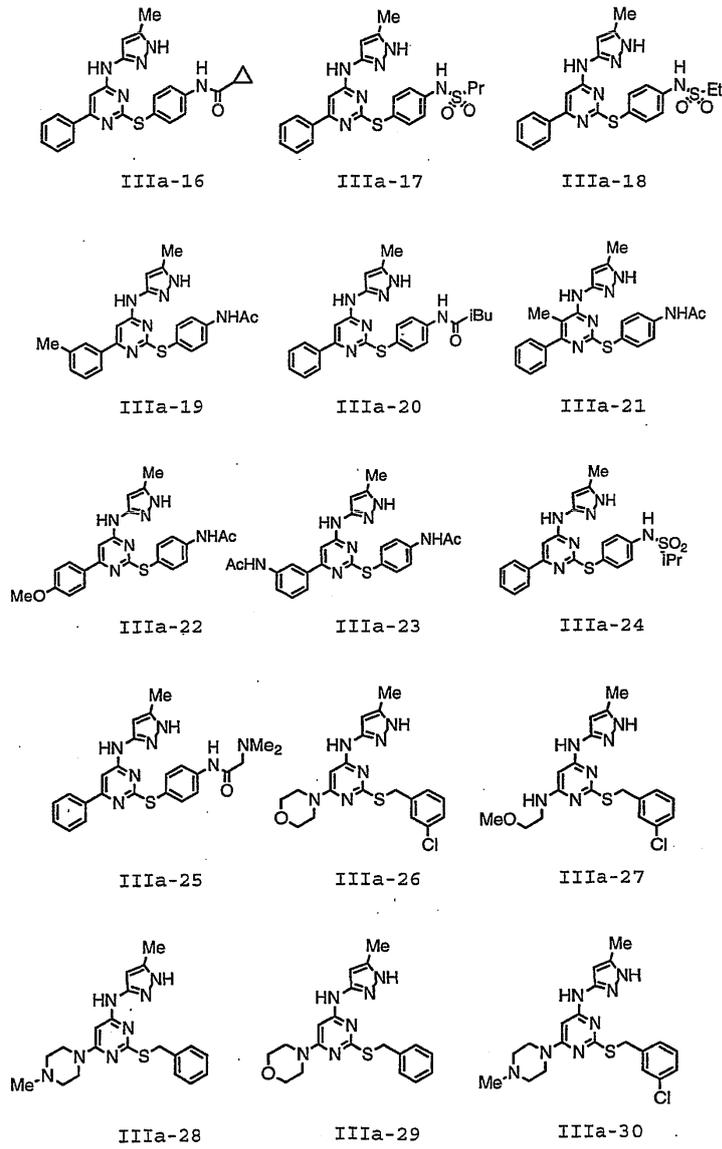
IIIa-14



IIIa-15

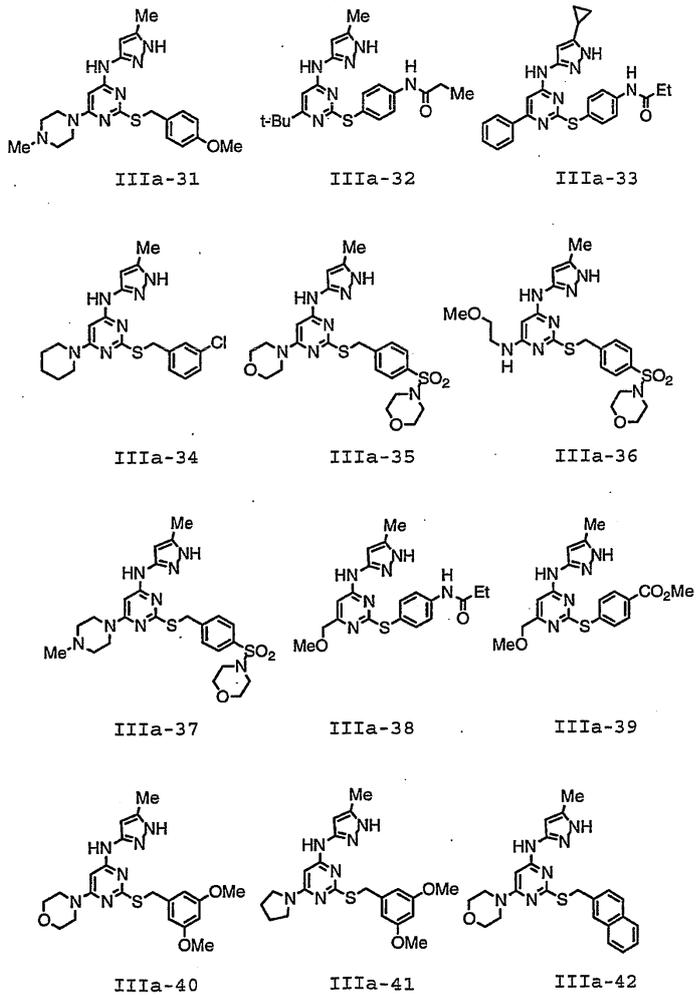
[0505]

표 5B



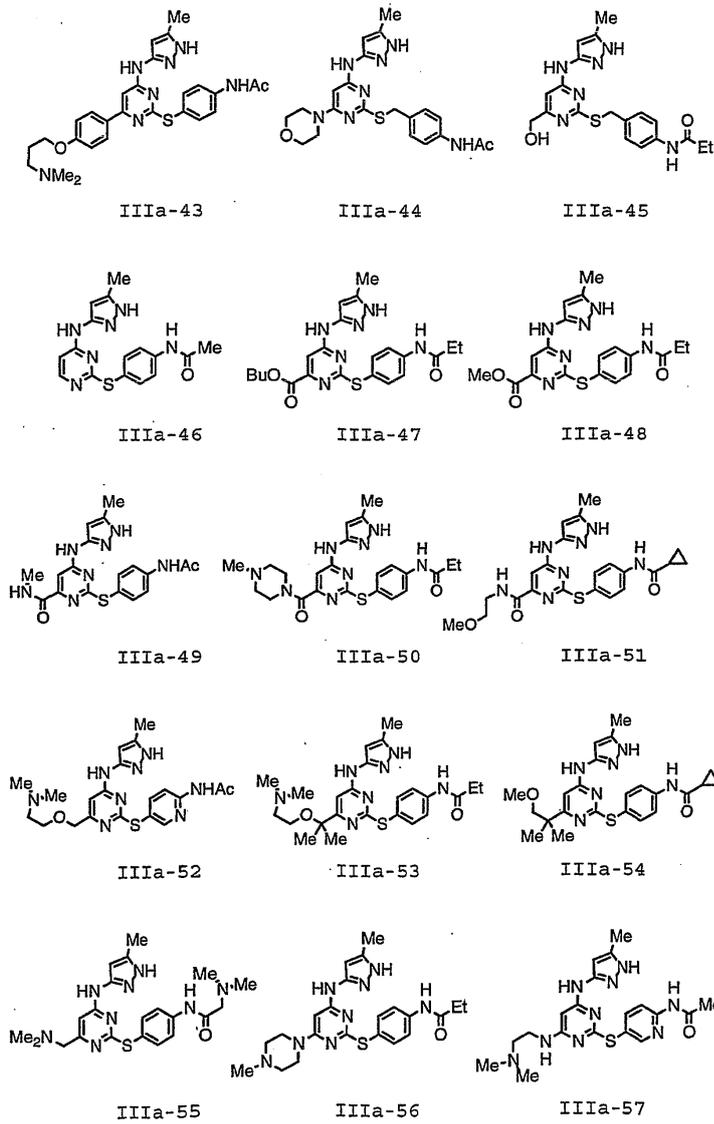
[0506]

표 5C



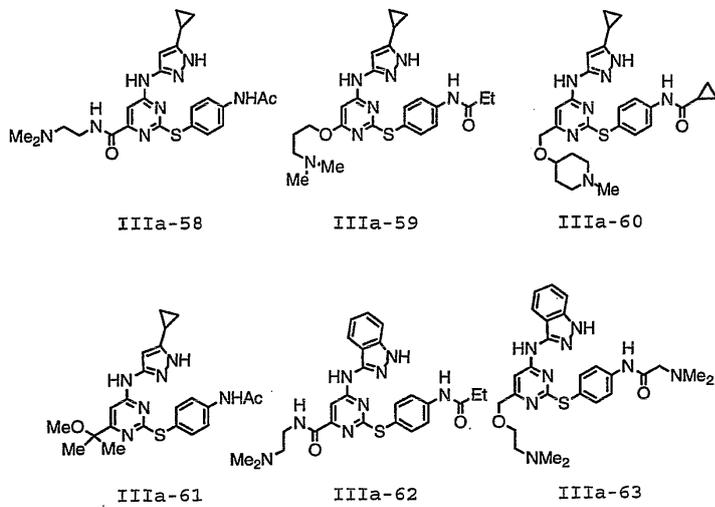
[0507]

표 5D



[0508]

표 5E



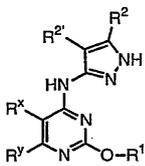
[0509]

[0510]

또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IIIa의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0511] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0512] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0513] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0514] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0515] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0516] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Src 억제제를 사용하여 Src-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0517] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에게서 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0518] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2, GSK-3 또는 Src를 억제하는데 유효한 양의, 화학식 IIIa의 오로라-2, GSK-3 또는 Src 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2, GSK-3 또는 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0519] 오로라-2, GSK-3 또는 Src의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IIIa의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0520] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IIIb의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

**화학식 IIIb**



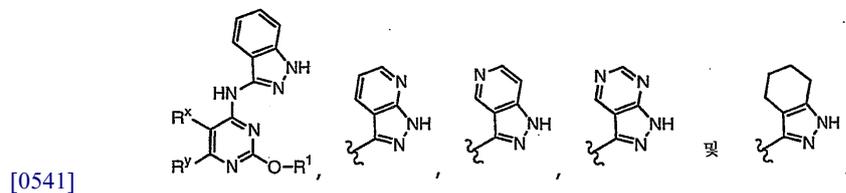
- [0521] 상기식에서,
- [0522]  $R^x$  및  $R^y$ 는  $T-R^3$  및  $L-Z-R^3$  중에서 독립적으로 선택되고;
- [0523]  $R^1$ 은 T-(환 D)이며;
- [0524] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $-R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0525] T는 원자가 결합 또는  $C_{1-4}$  알킬리덴 쇠이며;

- [0527] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쉐이고;
- [0528] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-이며;
- [0529] R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 -R 및 T-W-R<sup>6</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> 또는 -V-R<sup>6</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0530] R<sup>3</sup>은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 및 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고;
- [0531] R은 각각 수소, 및 C<sub>1-6</sub> 지방족, C<sub>6-10</sub> 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0532] R<sup>4</sup>는 각각 -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 및 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0533] R<sup>5</sup>는 각각 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 및 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0534] V는 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-이고;
- [0535] W는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- 또는 -CON(R<sup>6</sup>)-이며;
- [0536] R<sup>6</sup>은 각각 수소 및 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R<sup>6</sup> 그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;
- [0537] R<sup>7</sup>은 각각 수소 및 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의 R<sup>7</sup> 그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0538] 화학식 IIIb의 바람직한  $R^x$  그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

[0539] 화학식 IIIb의 바람직한  $R^y$  그룹에는  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$  [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, L은 -O-, -S-,  $-C(R^6)_2O-$ , -CO- 또는  $-N(R^4)-$ 이며,  $R^3$ 은 -R,  $-N(R^4)_2$  또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한  $R^y$  그룹에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

[0540] 화학식 IIIb의  $R^2$  및  $R^{2'}$  그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIIb 화합물에 예시되어 있다:



[0542] 화학식 IIIb의  $R^2/R^{2'}$  융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  할로알킬,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$  알킬),  $-CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$  알킬),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  알킬),  $-NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $-C(O)NH_2$  및  $-CO(C_{1-4}$  알킬) [여기서,  $(C_{1-4}$  알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기  $(C_{1-4}$  알킬) 그룹은 메틸이다.

[0543] 상기 화학식 IIIb의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한  $R^2$  그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한  $R^2$  치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한  $R^{2'}$  그룹은 수소이다.

[0544] 화학식 IIIb의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

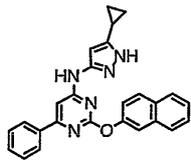
[0545] 화학식 IIIb의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤조이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0546] 화학식 IIIb의 환 D 상의 바람직한  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$  치환체에는 -할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , 및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$  [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한  $R^5$  치환체에는  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONHMe$ ,  $-CONHEt$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHAc$ ,  $-NHSO_2Me$ ,  $-NHSO_2Et$ ,  $-NHSO_2(n-프로필)$ ,  $-NHSO_2(이소프로필)$ ,  $-NHCOEt$ ,  $-NHCOCH_2NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCO(사이클로프로필)$ ,  $-NHCO(이소부틸)$ ,  $-NHCOCH_2(모르폴린-4-일)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2(모르폴린-4-일)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2(모르폴린-4-일)$ ,  $-NHCO_2(t-부틸)$ ,  $-NH(C_{1-4}$  지방족), 예를 들

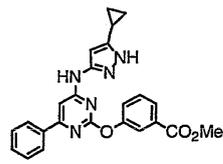
면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

- [0547] 바람직한 화학식 IIIb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0548] (a) R<sup>x</sup>가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹이고;
- [0549] (b) R<sup>y</sup>가 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이며;
- [0550] (c) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;
- [0551] (d) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;
- [0552] (e) R<sup>2</sup>가 -R 또는 -T-W-R<sup>6</sup>이고 R<sup>2'</sup>가 수소이거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.
- [0553] 보다 바람직한 화학식 IIIb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0554] (a) R<sup>y</sup>가 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R<sup>3</sup>은 -R, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이고;
- [0555] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이다]이며;
- [0556] (c) 환 D가 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고;
- [0557] (d) R<sup>2</sup>가 -R이고 R<sup>2'</sup>가 수소인데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0558] (e) L이 -O-, -S- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이다.
- [0559] 보다 더 바람직한 화학식 IIIb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0560] (a) R<sup>x</sup>가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트이미도이고;
- [0561] (b) R<sup>y</sup>가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되며;
- [0562] (c) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 여기서 환 D는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;
- [0563] (d) R<sup>2</sup>가 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-6</sub> 지방족이고, L이 -O-, -S- 또는 -NH-이다.
- [0564] 대표적인 화학식 IIIb의 화합물이 다음 표 6에 제시되어 있다:

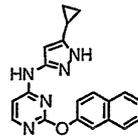
표 6A



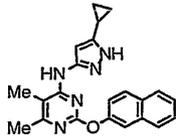
IIIb-1



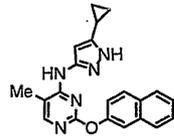
IIIb-2



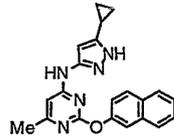
IIIb-3



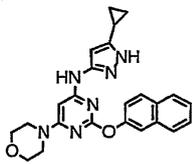
IIIb-4



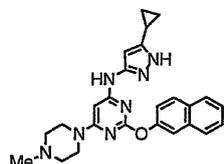
IIIb-5



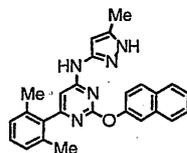
IIIb-6



IIIb-7



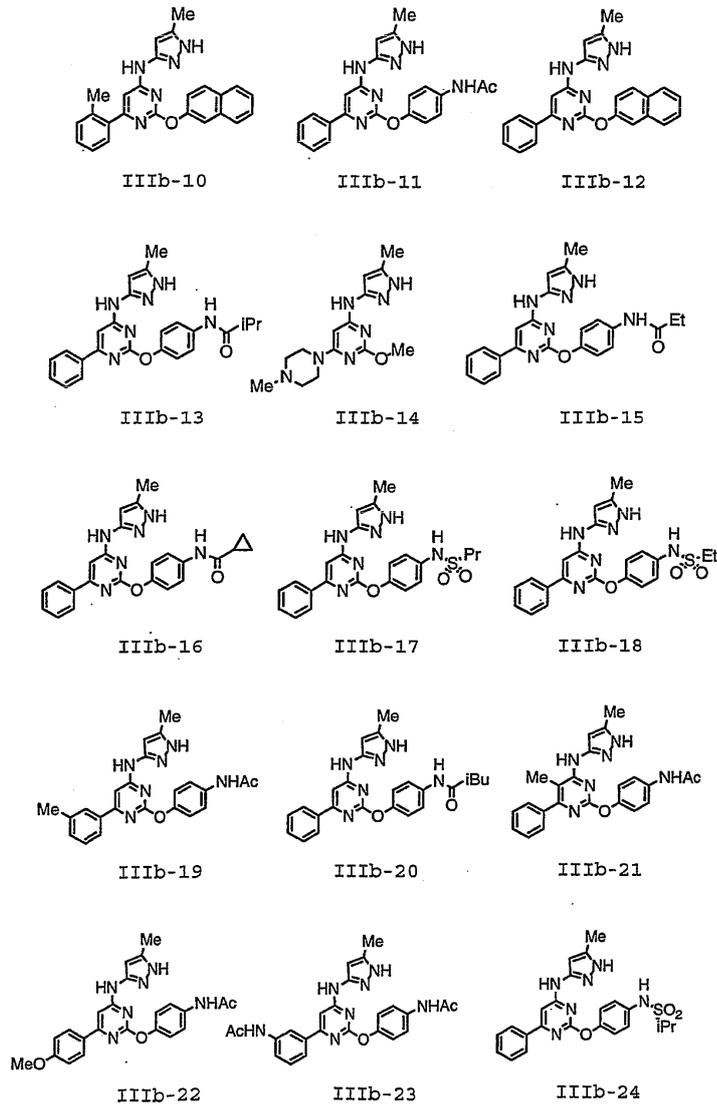
IIIb-8



IIIb-9

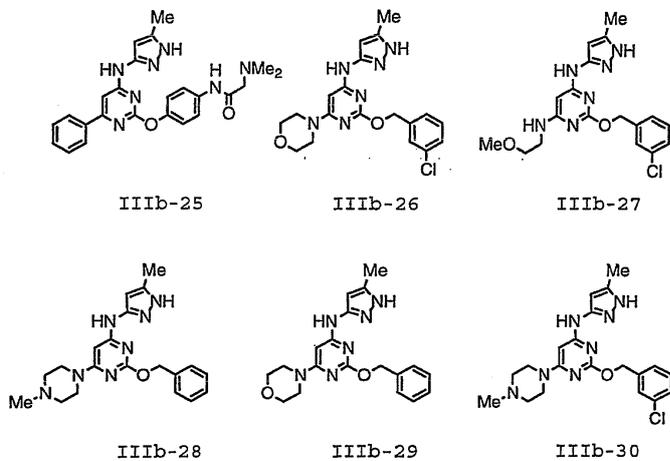
[0565]

표 6B



[0566]

표 6C



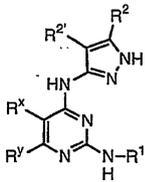
[0567]

[0568]

또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IIIb의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0569] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0570] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIb의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0571] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0572] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0573] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIb의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0574] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3을 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IIIb의 오로라-2 또는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0575] 오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IIIb의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0576] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IIIc의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

**화학식 IIIc**



- [0577]
- [0578] 상기식에서,
- [0579]  $R^x$  및  $R^y$ 는  $T-R^3$  및  $L-Z-R^3$  중에서 독립적으로 선택되고;
- [0580]  $R^1$ 은 T-(환 D)이며;
- [0581] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$ 에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $-R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0582] T는 원자가 결합 또는  $C_{1-4}$  알킬리텐 쇠이며;
- [0583] Z는  $C_{1-4}$  알킬리텐 쇠이고;
- [0584] L은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$

,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;

[0585]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0586]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;

[0587]  $R$ 은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0588]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0589]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0590]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

[0591]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0592]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

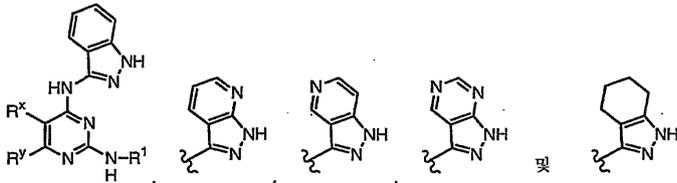
[0593]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0594] 화학식 IIIc의 바람직한  $R^x$  그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

[0595] 화학식 IIIc의 바람직한  $R^y$  그룹에는  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서,  $T$ 는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $L$ 은  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-CO-$  또는  $-N(R^4)-$ 이며,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$  또는  $-OR$ 이다]이 포함된다. 바람직한  $R^y$  그룹에는 2-피

리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

[0596] 화학식 IIIc의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIIc 화합물에 예시되어 있다:



[0597]

[0598] 화학식 IIIc의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0599] 상기 화학식 IIIc의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0600] 화학식 IIIc의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

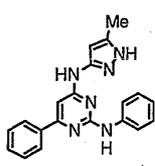
[0601] 화학식 IIIc의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤조이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0602] 화학식 IIIc의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

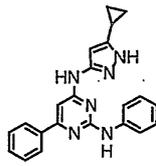
[0603] 바람직한 화학식 IIIc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

- [0604] (a)  $R^x$ 가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹이고;
- [0605] (b)  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$  또는  $-OR$ 이다]이며;
- [0606] (c)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;
- [0607] (d) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;
- [0608] (e)  $R^2$ 가  $-R$  또는  $-T-W-R^6$ 이고  $R^2$ 가 수소이거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.
- [0609] 보다 바람직한 화학식 IIIc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0610] (a)  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되고, R은  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이고;
- [0611] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이다]이며;
- [0612] (c) 환 D가 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이고;
- [0613] (d)  $R^2$ 가  $-R$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0614] (e) L이  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-N(R^4)-$ 이다.
- [0615] 보다 더 바람직한 화학식 IIIc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0616] (a)  $R^x$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트이미도이고;
- [0617] (b)  $R^y$ 가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되며;
- [0618] (c)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 여기서 환 D는 -할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹,  $-OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$  중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;
- [0619] (d)  $R^2$ 가 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$  지방족이고, L이  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NH-$ 이다.
- [0620] 대표적인 화학식 IIIc의 화합물이 다음 표 7에 제시되어 있다:

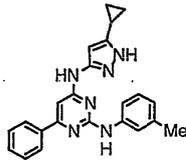
표 7A



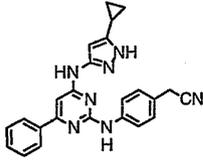
IIIc-1



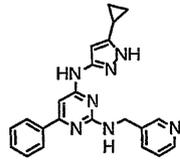
IIIc-2



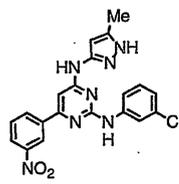
IIIc-3



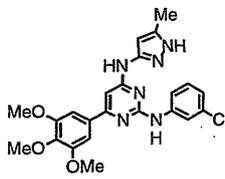
IIIc-4



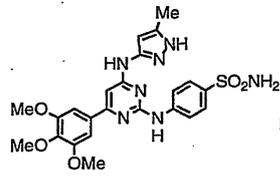
IIIc-5



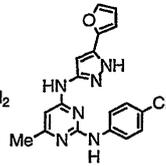
IIIc-6



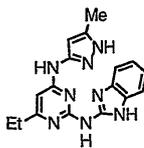
IIIc-7



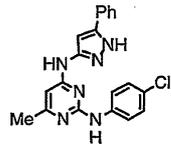
IIIc-8



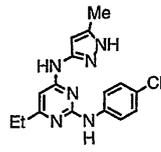
IIIc-9



IIIc-10



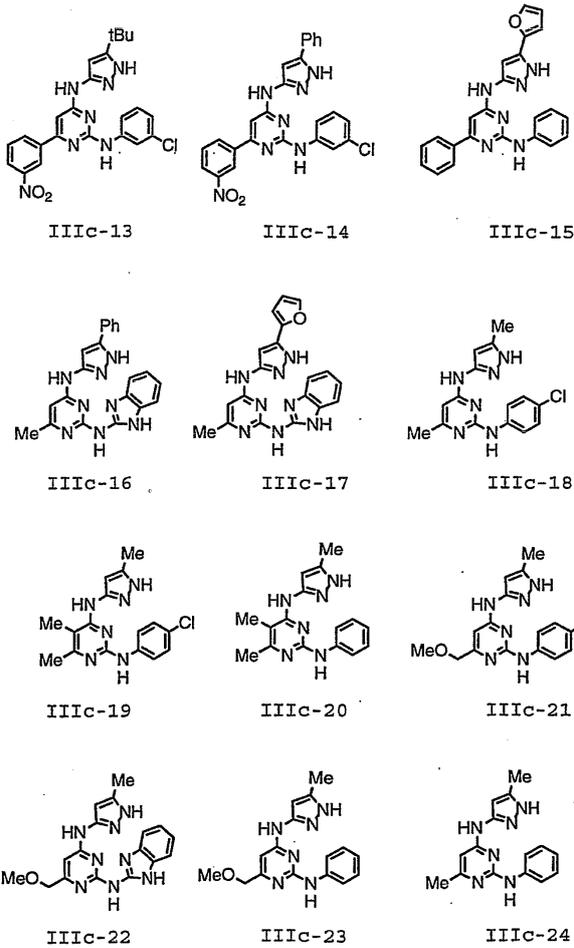
IIIc-11



IIIc-12

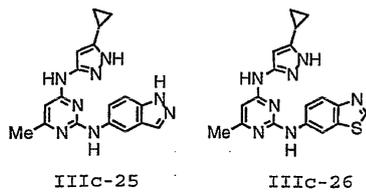
[0621]

표 7B



[0622]

표 7C



[0623]

[0624]

또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IIIc의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0625]

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIc의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0626]

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIc의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0627]

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIc의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

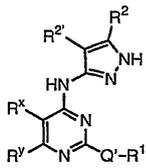
[0628]

본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIc의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코스 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화

된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은 β-카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.

- [0629] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIc의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0630] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIIc의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, Src 억제제를 사용하여 Src-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0631] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIIc의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에게서 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0632] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2, GSK-3 또는 Src를 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IIIc의 오로라-2, GSK-3 또는 Src 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2, GSK-3 또는 Src 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0633] 오로라-2, GSK-3 또는 Src의 억제에 관해 진술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IIIc의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0634] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IIId의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭에 관한 것이다:

**화학식 IIId**



- [0635] 상기식에서,
- [0636] Q'는 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>-, 1,2-사이클로프로판디일, 1,2-사이클로부탄디일 및 1,3-사이클로부탄디일 중에서 선택되고;
- [0637] R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 T-R<sup>3</sup> 및 L-Z-R<sup>3</sup> 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0638] R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;
- [0639] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0640] T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠인데, 여기서 Q'가 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>-이면, 상기 C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠의 메틸렌 그룹은 -O-, -S-, -N(R<sup>4</sup>)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)NH- 또는 -NHCO<sub>2</sub>-에 의해 임의로 대체되며;
- [0641] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠이고;
- [0642] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-,

$-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이며;

[0644]  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는  $-R$  및  $T-W-R^6$  중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0645]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;

[0646]  $R$ 은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0647]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0648]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0649]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

[0650]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0651]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0652]  $R^{6'}$ 은 각각 수소 및  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 탄소 원자 상의 2개의  $R^{6'}$ 은 함께, 3 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성하며;

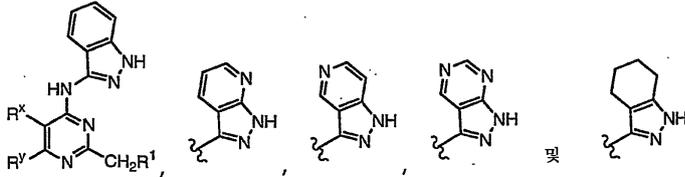
[0653]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

[0654] 화학식 IIIId의 바람직한  $R^x$  그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

[0655] 화학식 IIIId의 바람직한  $R^y$  그룹에는  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서,  $T$ 는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $L$ 은  $-O-$ ,  $-S-$

,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-CO-$  또는  $-N(R^4)-$ 이며,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$  또는  $-OR$ 이다]이 포함된다. 바람직한  $R^y$  그룹에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

[0656] 화학식 IIIId의  $R^2$  및  $R^{2'}$  그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IIIId 화합물에 예시되어 있다:



[0657]

[0658] 화학식 IIIId의  $R^2/R^{2'}$  융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  할로알킬,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$  알킬),  $-CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$  알킬),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  알킬),  $-NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $-C(O)NH_2$  및  $-CO(C_{1-4}$  알킬)[여기서,  $(C_{1-4}$  알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기  $(C_{1-4}$  알킬) 그룹은 메틸이다.

[0659] 상기 화학식 IIIId의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한  $R^2$  그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한  $R^2$  치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한  $R^{2'}$  그룹은 수소이다.

[0660] 화학식 IIIId의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0661] 화학식 IIIId의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜일, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

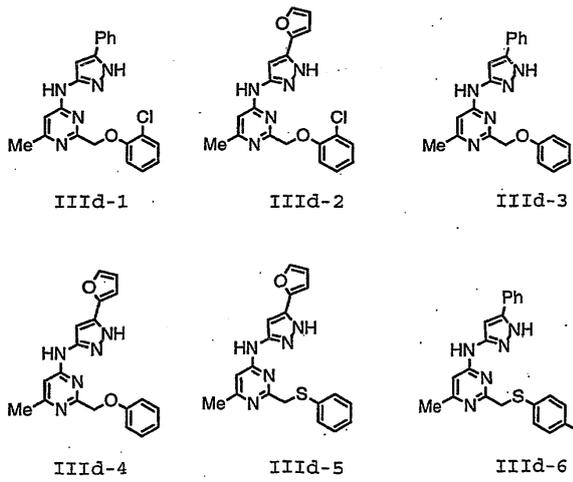
[0662] 화학식 IIIId의 환 D 상의 바람직한  $T-R^5$  또는  $V-Z-R^5$  치환체에는 -할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , 및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한  $R^5$  치환체에는  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONHMe$ ,  $-CONHEt$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHAc$ ,  $-NHSO_2Me$ ,  $-NHSO_2Et$ ,  $-NHSO_2(n-프로필)$ ,  $-NHSO_2(이소프로필)$ ,  $-NHCOEt$ ,  $-NHCOCH_2NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCO(사이클로프로필)$ ,  $-NHCO(이소부틸)$ ,  $-NHCOCH_2(모르폴린-4-일)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2(모르폴린-4-일)$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2(모르폴린-4-일)$ ,  $-NHCO_2(t-부틸)$ ,  $-NH(C_{1-4}$  지방족), 예를 들면,  $-NHMe$ ,  $-N(C_{1-4}$  지방족) $_2$ , 예를 들면,  $-NMe_2$ ,  $OH$ ,  $-O(C_{1-4}$  지방족), 예를 들면,  $-OMe$ ,  $C_{1-4}$  지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및  $-CO_2(C_{1-4}$  지방족)이 포함된다.

[0663] 화학식 IIIId의 바람직한  $Q'$  그룹에는  $-C(R^6)_2-$  또는 1,2-사이클로프로판디일이 포함되는데, 여기서  $R^6$ 은 각각

수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다. 보다 바람직한 Q' 그룹은 -CH<sub>2</sub>-이다.

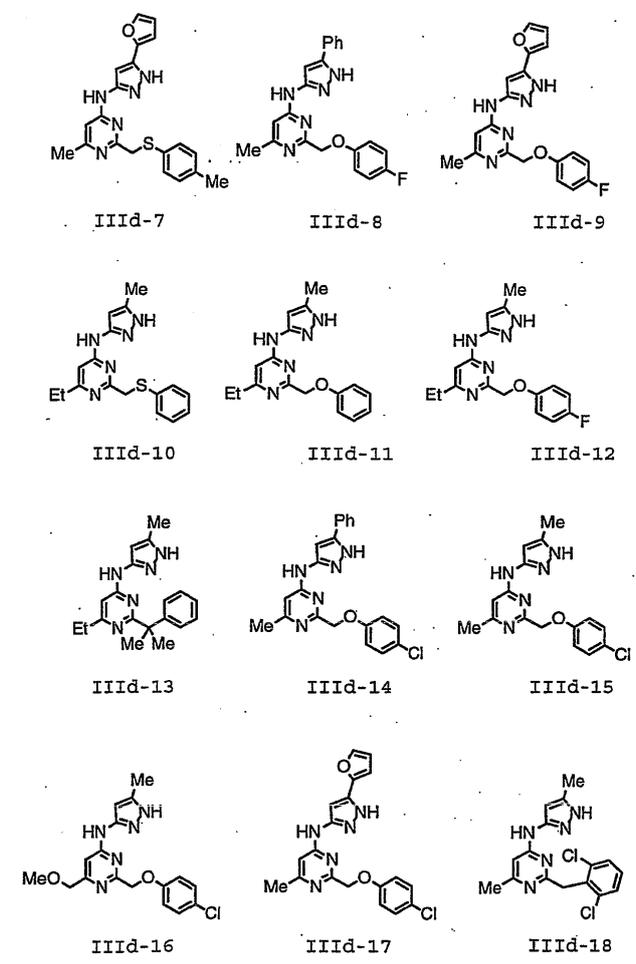
- [0664] 바람직한 화학식 IIId의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0665] (a) R<sup>x</sup>가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹이고;
- [0666] (b) R<sup>y</sup>가 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이며;
- [0667] (c) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이고, 이러한 메틸렌 단위는 -O-, -NH- 또는 -S-에 의해 임의로 대체된다]이고;
- [0668] (d) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;
- [0669] (e) R<sup>2</sup>가 -R 또는 -T-W-R<sup>6</sup>이고 R<sup>2'</sup>가 수소이거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.
- [0670] 보다 바람직한 화학식 IIIId의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0671] (a) R<sup>y</sup>가 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R<sup>3</sup>은 -R, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이고;
- [0672] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이다]이며;
- [0673] (c) 환 D가 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;
- [0674] (d) R<sup>2</sup>가 -R이고 R<sup>2'</sup>가 수소인데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0675] (e) L이 -O-, -S- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이며;
- [0676] (f) Q'가 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- 또는 1,2-사이클로프로판디일인데, 여기서 R<sup>6'</sup>은 각각 수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0677] 보다 더 바람직한 화학식 IIIId의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0678] (a) R<sup>x</sup>가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트이미도이고;
- [0679] (b) R<sup>y</sup>가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되며;
- [0680] (c) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 여기서 환 D는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;
- [0681] (d) R<sup>2</sup>가 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-6</sub> 지방족이고, L이 -O-, -S- 또는 -NH-이며;
- [0682] (e) Q'가 -CH<sub>2</sub>-이다.
- [0683] 대표적인 화학식 IIIId의 화합물이 다음 표 8에 제시되어 있다:

표 8A



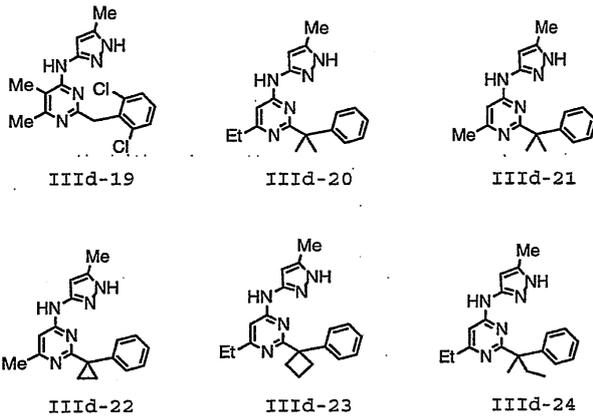
[0684]

표 8B



[0685]

표 8C



[0686]

[0687]

[0688]

[0689]

[0690]

[0691]

[0692]

[0693]

[0694]

[0695]

또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IIId의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIId의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIId의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIId의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IIId의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.

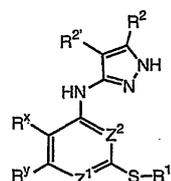
본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IIId의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3를 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IIId의 오로라-2 또는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IIId의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IVa의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이다:

화학식 IVa



[0696]

- [0697] 상기식에서,
- [0698]  $Z^1$ 은 질소 또는 C-R<sup>8</sup>이고,
- [0699]  $Z^2$ 는 질소 또는 CH이며, 여기서  $Z^1$  및  $Z^2$  중의 하나는 질소이고;
- [0700]  $R^x$  및  $R^y$ 는 T-R<sup>3</sup> 및 L-Z-R<sup>3</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0701] R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;
- [0702] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0703] T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쉐이며;
- [0704] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쉐이고;
- [0705] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-이며;
- [0706] R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 -R 및 T-W-R<sup>6</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> 또는 -V-R<sup>6</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0707] R<sup>3</sup>은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 및 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고;
- [0708] R은 각각 수소, 및 C<sub>1-6</sub> 지방족, C<sub>6-10</sub> 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0709] R<sup>4</sup>는 각각 -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 및 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0710] R<sup>5</sup>는 각각 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR,

$-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0711] V는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

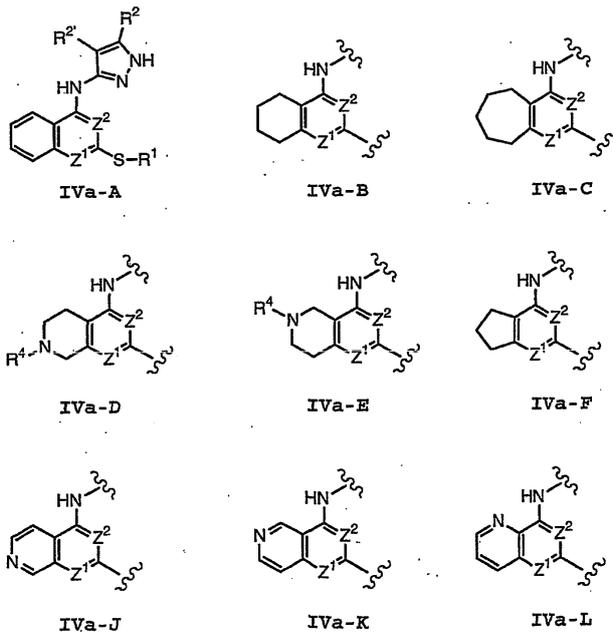
[0712] W는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0713]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

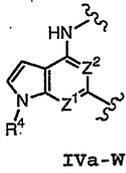
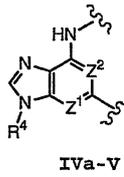
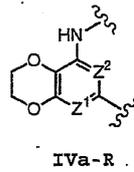
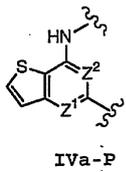
[0714]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

[0715]  $R^8$ 은 각각  $-R$ ,  $-할로$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 선택된다.

[0716] 화학식 IVa의  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $R^x/R^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IVa의 바람직한 피리딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0717]



[0718]

[0719]

화학식 IVa의 보다 바람직한 피리딘 환 시스템에는 IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E, IVa-J, IVa-P 및 IVa-V, 가장 바람직하게는 IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E 및 IVa-J가 포함된다. 화학식 IVa의 보다 더 바람직한 피리딘 환 시스템은 Z<sup>1</sup>이 질소이고 Z<sup>2</sup>가 CH인 상기 언급된 화합물이다.

[0720]

화학식 IVa의 바람직한 R<sup>x</sup> 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

[0721]

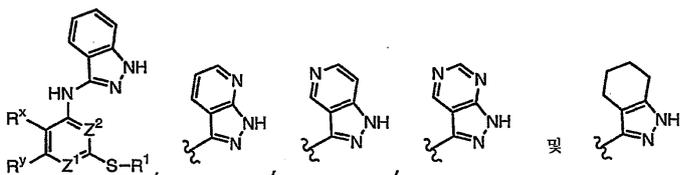
화학식 IVa의 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, L은 -O-, -S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이며, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

[0722]

화학식 IVa의 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup> 그룹이 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 또는 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0723]

화학식 IVa의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IVa 화합물에 예시되어 있다:



[0724]

[0725]

화학식 IVa의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>,

-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0726] 상기 화학식 IVa의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹은 수소이다.

[0727] 화학식 IVa의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0728] 화학식 IVa의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0729] 화학식 IVa의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHC(O)<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

[0730] 존재하는 경우, 화학식 IVa의 바람직한 R<sup>8</sup> 그룹에는 R, OR 및 N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>가 포함된다. 바람직한 R<sup>8</sup>의 예에는 메틸, 에틸, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, (피페리딘-1-일)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O 및 NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O가 포함된다.

[0731] 바람직한 화학식 IVa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

[0732] (a) R<sup>x</sup>가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹이고, R<sup>y</sup>가 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이거나; 또는 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;

[0733] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;

[0734] (c) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;

[0735] (d) R<sup>2</sup>가 -R 또는 -T-W-R<sup>6</sup>이고 R<sup>2'</sup>가 수소이거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.

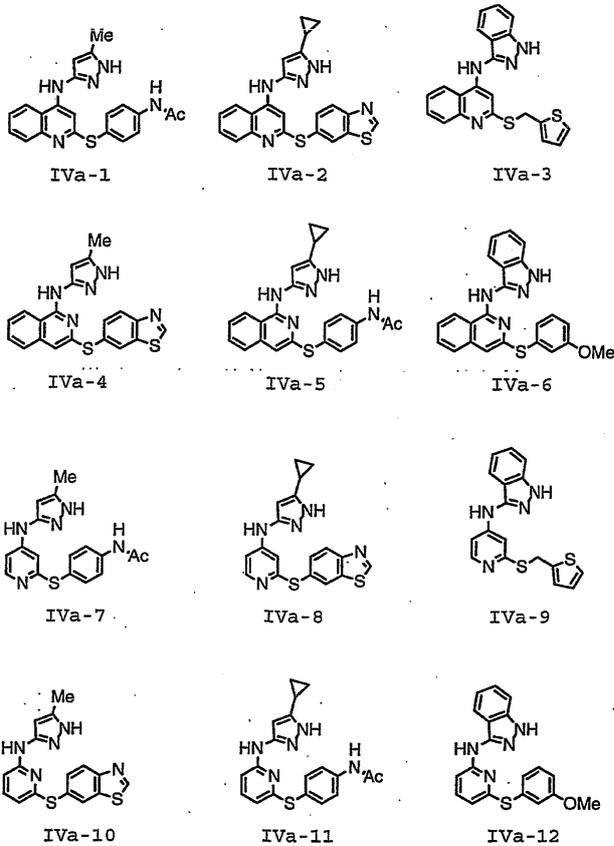
[0736] 보다 바람직한 화학식 IVa의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바

람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

- [0737] (a)  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되고, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이거나; 또는  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헵토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0738] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0739] (c)  $R^2$ 가  $-R$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0740] (d)  $R^3$ 이  $-R$ ,  $-할로$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 중에서 선택되며, L은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-N(R^4)-$ 이다.
- [0741] 보다 더 바람직한 화학식 IVa 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0742] (a)  $R^x$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트아미도이고,  $R^y$ 가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되거나; 또는  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하는데, 여기서 상기 환은  $-할로$ ,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$  또는  $-SO_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹이다]에 의해 임의로 치환되며;
- [0743] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 이는  $-할로$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$  중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;
- [0744] (c)  $R^2$ 가 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이고  $R^{2'}$ 가 수소이고;
- [0745] (d)  $R^3$ 이  $-R$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NH-$ 이며;
- [0746] (e) 환 D가  $-할로$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.

[0747] 대표적인 화학식 IVa의 화합물이 다음 표 9에 제시되어 있다:

표 9



[0748]

[0749] 또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IVa의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0750] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0751] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0752] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0753] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVa의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증가시키고/키거나 혈중 글루코스 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.

[0754] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVa의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

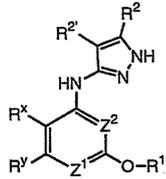
[0755] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3을 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IVa의 오로라-2 또는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2

또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0756] 오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 기술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IVa의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

[0757] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IVb의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이다:

**화학식 IVb**



[0758]

[0759] 상기식에서,

[0760] Z<sup>1</sup>은 질소 또는 C-R<sup>8</sup>이고,

[0761] Z<sup>2</sup>는 질소 또는 CH이며, 여기서 Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup> 중의 하나는 질소이고;

[0762] R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 T-R<sup>3</sup> 및 L-Z-R<sup>3</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7 원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;

[0763] R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;

[0764] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;

[0765] T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쇠이며;

[0766] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쇠이고;

[0767] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-이며;

[0768] R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 -R 및 T-W-R<sup>6</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> 또는 -V-R<sup>6</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;

[0769] R<sup>3</sup>은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

$-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ 지방족})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  및  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$  중에서 선택되고;

[0770] R은 각각 수소, 및  $\text{C}_{1-6}$  지방족,  $\text{C}_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0771]  $\text{R}^4$ 는 각각  $-\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2$ (임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족),  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  및  $-\text{SO}_2\text{R}^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0772]  $\text{R}^5$ 는 각각  $-\text{R}$ ,  $-\text{할로}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  및  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0773] V는  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  또는  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 이고;

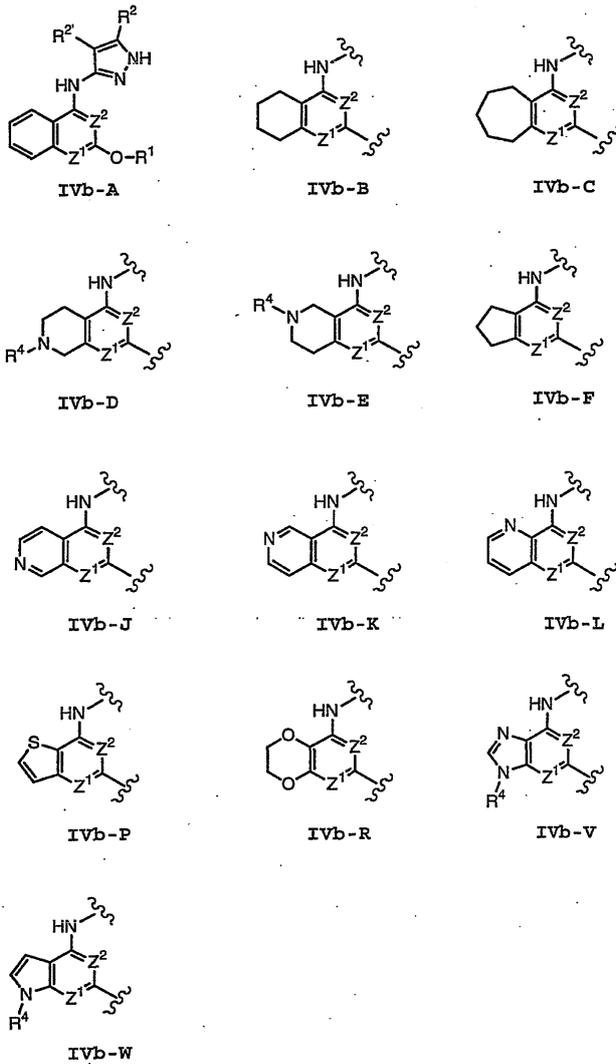
[0774] W는  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  또는  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ 이며;

[0775]  $\text{R}^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $\text{R}^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0776]  $\text{R}^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $\text{R}^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

[0777]  $\text{R}^8$ 은 각각  $-\text{R}$ ,  $-\text{할로}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  및  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  중에서 선택된다.

[0778] 화학식 IVb의  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $\text{R}^x/\text{R}^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리미딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IVb의 바람직한 피리미딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0779]

[0780]

[0781]

[0782]

[0783]

[0784]

화학식 IVb의 보다 바람직한 피리미딘 환 시스템에는 IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E, IVb-J, IVb-P 및 IVb-V, 가장 바람직하게는 IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E 및 IVb-J가 포함된다. 화학식 IVb의 보다 더 바람직한 피리미딘 환 시스템은 Z<sup>1</sup>이 질소이고 Z<sup>2</sup>가 CH인 상기 언급된 화합물이다.

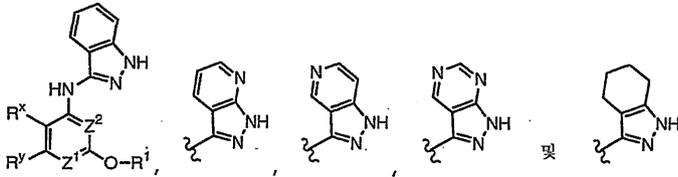
화학식 IVb의 바람직한 R<sup>x</sup> 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

화학식 IVb의 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup> [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, L은 -O-, -S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이며, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피페리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

화학식 IVb의 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup> 그룹이 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 또는

-OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]이 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0785] 화학식 IVb의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IVb 화합물에 예시되어 있다:



[0786]

[0787] 화학식 IVb의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0787]

[0788] 상기 화학식 IVb의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0788]

[0789] 화학식 IVb의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0789]

[0790] 화학식 IVb의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜일, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0790]

[0791] 화학식 IVb의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCO<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

[0791]

[0792] 존재하는 경우, 화학식 IVb의 바람직한 R<sup>8</sup> 그룹에는 R, OR 및 N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>가 포함된다. 바람직한 R<sup>8</sup>의 예에는 메틸, 에틸, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, (피페리딘-1-일)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O 및 NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O가 포함된다.

[0792]

- [0793] 바람직한 화학식 IVb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0794] (a)  $R^x$ 가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $C_{1-4}$  지방족 그룹이고,  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$  또는  $-OR$ 이다]이거나; 또는  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0795] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;
- [0796] (c) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;
- [0797] (d)  $R^2$ 가  $-R$  또는  $-T-W-R^6$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소이거나,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.
- [0798] 보다 바람직한 화학식 IVb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0799] (a)  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되고, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이거나; 또는  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헥토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0800] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0801] (c)  $R^2$ 가  $-R$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0802] (d)  $R^3$ 이  $-R$ ,  $-할로$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 중에서 선택되며, L은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-N(R^4)-$ 이다.
- [0803] 보다 더 바람직한 화학식 IVb의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0804] (a)  $R^x$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트아미도이고,  $R^y$ 가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되거나; 또는  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하는데, 여기서 상기 환은  $-할로$ ,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$  또는  $-SO_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹이다]에 의해 임의로 치환되며;
- [0805] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 이는

-할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;

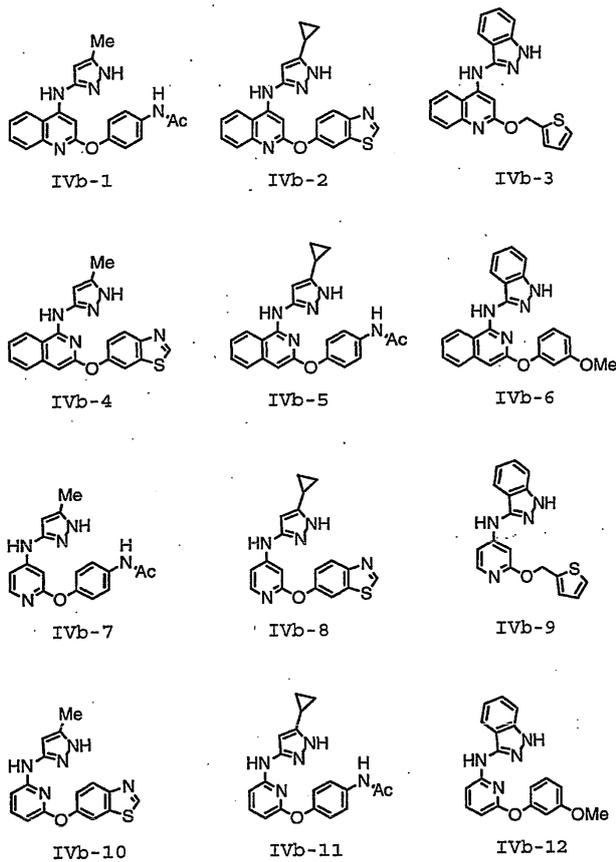
[0806] (c) R<sup>2</sup>가 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이고 R<sup>2'</sup>가 수소이고;

[0807] (d) R<sup>3</sup>이 -R, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;

[0808] (e) 환 D가 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.

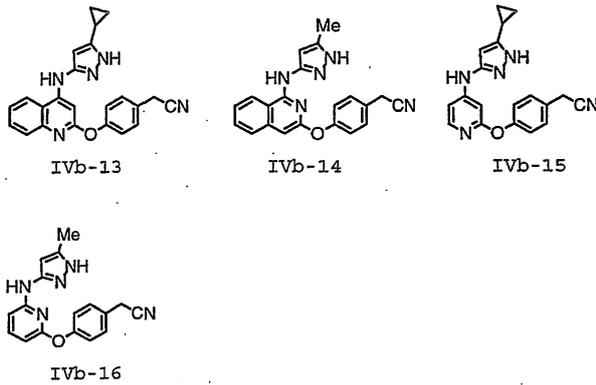
[0809] 대표적인 화학식 IVb의 화합물이 다음 표 10에 제시되어 있다:

**표 10A**



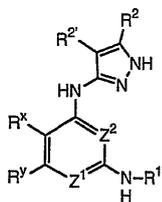
[0810]

**표 10B**



- [0811]
- [0812] 또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IVb의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0813] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0814] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVb의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0815] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0816] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코젠 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0817] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVb의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0818] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3을 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IVb의 오로라-2 또는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0819] 오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IVb의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0820] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IVc의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이다:

**화학식 IVc**



[0821]

- [0822] 상기식에서,
- [0823]  $Z^1$ 은 질소 또는 C-R<sup>8</sup>이고,
- [0824]  $Z^2$ 는 질소 또는 CH이며, 여기서  $Z^1$  및  $Z^2$  중의 하나는 질소이고;
- [0825]  $R^x$  및  $R^y$ 는 T-R<sup>3</sup> 및 L-Z-R<sup>3</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나,  $R^x$  및  $R^y$ 는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7 원 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0826] R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;
- [0827] 환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;
- [0828] T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쉐이며;
- [0829] Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리덴 쉐이고;
- [0830] L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-이며;
- [0831] R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 -R 및 T-W-R<sup>6</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8 원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> 또는 -V-R<sup>6</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0832] R<sup>3</sup>은 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 및 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고;
- [0833] R은 각각 수소, 및 C<sub>1-6</sub> 지방족, C<sub>6-10</sub> 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0834] R<sup>4</sup>는 각각 -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 및 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0835] R<sup>5</sup>는 각각 -R, -할로, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR,

$-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0836] V는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

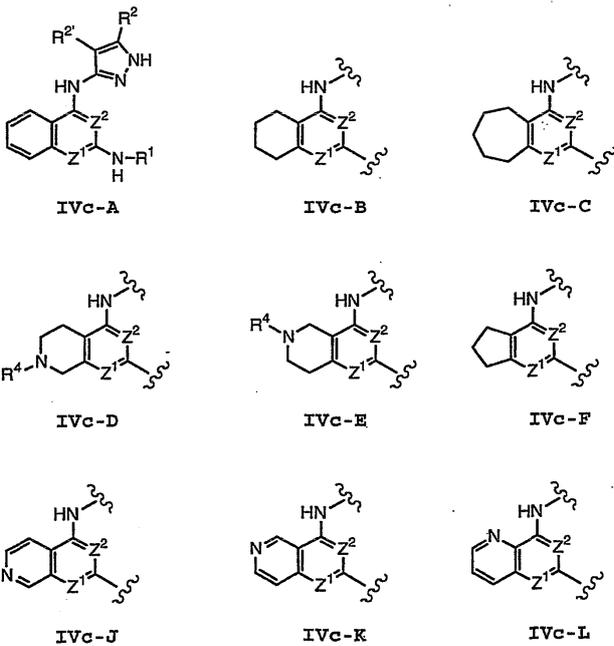
[0837] W는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0838]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

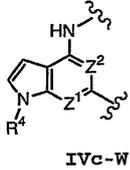
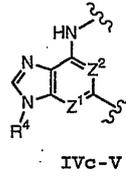
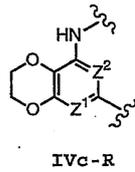
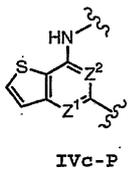
[0839]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

[0840]  $R^8$ 은 각각  $-R$ ,  $-할로$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 선택된다.

[0841] 화학식 IVc의  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $R^x/R^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리딘 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IVc의 바람직한 피리딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0842]



[0843]

[0844]

화학식 IVc의 보다 바람직한 피리딘 환 시스템에는 IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E, IVc-J, IVc-P 및 IVc-V, 가장 바람직하게는 IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E 및 IVc-J가 포함된다. 화학식 IVc의 보다 더 바람직한 피리딘 환 시스템은 Z<sup>1</sup>이 질소이고 Z<sup>2</sup>가 CH인 상기 언급된 화합물이다.

[0845]

화학식 IVc의 바람직한 R<sup>x</sup> 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

[0846]

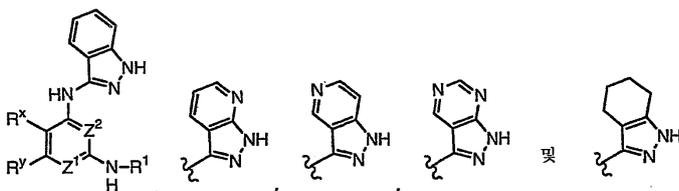
화학식 IVc의 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, L은 -O-, -S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이며, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

[0847]

화학식 IVc의 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup> 그룹이 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 또는 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0848]

화학식 IVc의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IVc 화합물에 예시되어 있다:



[0849]

[0850]

화학식 IVc의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>,

$-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{알킬})$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{알킬})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  및  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{알킬})$ [여기서,  $(\text{C}_{1-4} \text{알킬})$ 은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기  $(\text{C}_{1-4} \text{알킬})$  그룹은 메틸이다.

[0851] 상기 화학식 IVc의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한  $\text{R}^2$  그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및  $\text{C}_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한  $\text{R}^2$  치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한  $\text{R}^2$  그룹은 수소이다.

[0852] 화학식 IVc의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0853] 화학식 IVc의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0854] 화학식 IVc의 환 D 상의 바람직한  $\text{T-R}^5$  또는  $\text{V-Z-R}^5$  치환체에는 -할로,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  지방족 그룹,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 및  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $\text{C}_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한  $\text{R}^5$  치환체에는  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONHEt}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHAc}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{n-프로필})$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{이소프로필})$ ,  $-\text{NHCOEt}$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{사이클로프로필})$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{이소부틸})$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{모르폴린-4-일})$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{모르폴린-4-일})$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{모르폴린-4-일})$ ,  $-\text{NHCOC}_2\text{H}_5(\text{t-부틸})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{지방족})$ , 예를 들면,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{지방족})_2$ , 예를 들면,  $-\text{NMe}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{지방족})$ , 예를 들면,  $-\text{OMe}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{지방족})$ 이 포함된다.

[0855] 존재하는 경우, 화학식 IVc의 바람직한  $\text{R}^8$  그룹에는 R, OR 및  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 가 포함된다. 바람직한  $\text{R}^8$ 의 예에는 메틸, 에틸,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , (피페리딘-1-일) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  및  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 가 포함된다.

[0856] 바람직한 화학식 IVc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

[0857] (a)  $\text{R}^x$ 가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는  $\text{C}_{1-4}$  지방족 그룹이고,  $\text{R}^y$ 가  $\text{T-R}^3$  또는  $\text{L-Z-R}^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $\text{R}^3$ 은  $-\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$  또는  $-\text{OR}$ 이다]이거나; 또는  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 탄소는 옥소,  $\text{T-R}^3$  또는  $\text{L-Z-R}^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $\text{R}^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0858] (b)  $\text{R}^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위이다]이고;

[0859] (c) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;

[0860] (d)  $\text{R}^2$ 가  $-\text{R}$  또는  $-\text{T-W-R}^6$ 이고  $\text{R}^{2'}$ 가 수소이거나,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^{2'}$ 가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.

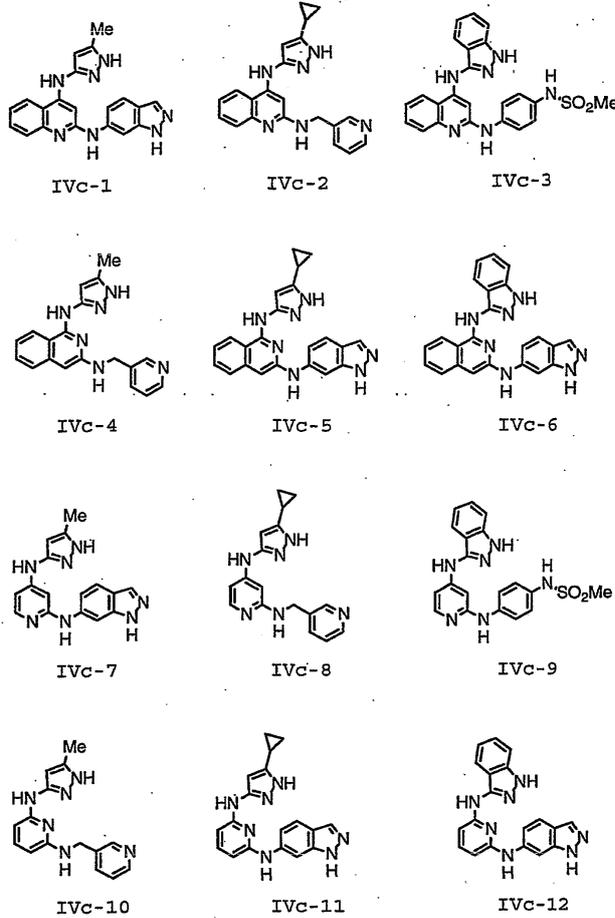
[0861] 보다 바람직한 화학식 IVc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바

람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:

- [0862] (a)  $R^y$ 가  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고,  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되고, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이거나; 또는  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 사이클로펜토, 사이클로헥소, 사이클로헵토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하는데, 여기서  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소,  $T-R^3$  또는  $L-Z-R^3$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0863] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0864] (c)  $R^2$ 가  $-R$ 이고  $R^{2'}$ 가 수소인데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0865] (d)  $R^3$ 이  $-R$ ,  $-할로$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 중에서 선택되며, L은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-N(R^4)-$ 이다.
- [0866] 보다 더 바람직한 화학식 IVc의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0867] (a)  $R^x$ 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트아미도이고,  $R^y$ 가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되거나; 또는  $R^x$  및  $R^y$ 가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하는데, 여기서 상기 환은  $-할로$ ,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$  또는  $-SO_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹이다]에 의해 임의로 치환되며;
- [0868] (b)  $R^1$ 이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 이는  $-할로$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$  중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;
- [0869] (c)  $R^2$ 가 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이고  $R^{2'}$ 가 수소이고;
- [0870] (d)  $R^3$ 이  $-R$ ,  $-OR$  및  $-N(R^4)_2$  중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NH-$ 이며;
- [0871] (e) 환 D가  $-할로$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  및  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ [여기서, R은 수소,  $C_{1-6}$  지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된다.

[0872] 대표적인 화학식 IVc의 화합물이 다음 표 11에 제시되어 있다:

표 11



[0873]

[0874] 또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IVc의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0875] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVc의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0876] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVc의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0877] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVc의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0878] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVc의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코겐 합성을 증가시키고/시키거나 혈중 글루코스 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.

[0879] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVc의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

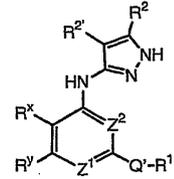
[0880] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3를 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IVc의 오로라-2 또

는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0881] 오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IVc의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

[0882] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 화학식 IVd의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 또는 프로드럭이다:

**화학식 IVd**



[0883]

상기식에서,

[0884]

Z<sup>1</sup>은 질소 또는 C-R<sup>8</sup>이고,

[0885]

Z<sup>2</sup>는 질소 또는 CH이며, 여기서 Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup> 중의 하나는 질소이고;

[0886]

Q<sup>1</sup>는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, 1,2-사이클로프로판디일, 1,2-사이클로부탄디일 및 1,3-사이클로부탄디일 중에서 선택되고;

[0887]

R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 T-R<sup>3</sup> 및 L-Z-R<sup>3</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 7 원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;

[0888]

R<sup>1</sup>은 T-(환 D)이며;

[0889]

환 D는 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택된 5 내지 7원 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 환[여기서, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로 원자를 갖는다]인데, 여기서 환 D의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, 환 D의 각각의 치환 가능한 환 질소는 -R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되고;

[0890]

T는 원자가 결합 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠인데, 여기서 Q<sup>1</sup>가 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-이면, 상기 C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠의 메틸렌 그룹은 -O-, -S-, -N(R<sup>4</sup>)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)NH- 또는 -NHCO<sub>2</sub>-에 의해 임의로 대체되며;

[0891]

Z는 C<sub>1-4</sub> 알킬리텐 쇠이고;

[0892]

L은 -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)-CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 또는 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-이며;

[0893]

R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 -R 및 T-W-R<sup>6</sup> 중에서 독립적으로 선택되거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3개의 환 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 8

[0894]

원 환을 형성하는데, 여기서  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소가 할로, 옥소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  또는  $-V-R^6$ 에 의해 독립적으로 치환되고,  $R^2$  및  $R^{2'}$ 에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는  $R^4$ 에 의해 독립적으로 치환되며;

[0895]  $R^3$ 은  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2$ ( $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^7)_2$  중에서 선택되고;

[0896]  $R$ 은 각각 수소, 및  $C_{1-6}$  지방족,  $C_{6-10}$  아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환 중에서 선택된 임의로 치환된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0897]  $R^4$ 는 각각  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-CON(R^7)_2$  및  $-SO_2R^7$  중에서 독립적으로 선택되고;

[0898]  $R^5$ 는 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 독립적으로 선택되며;

[0899]  $V$ 는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-N(R^6)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N(R^6)-CO-$ ,  $-N(R^6)C(O)O-$ ,  $-N(R^6)CON(R^6)-$ ,  $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(O)N(R^6)-$ ,  $-OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  또는  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 이고;

[0900]  $W$ 는  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  또는  $-CON(R^6)-$ 이며;

[0901]  $R^6$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의  $R^6$  그룹은 질소 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

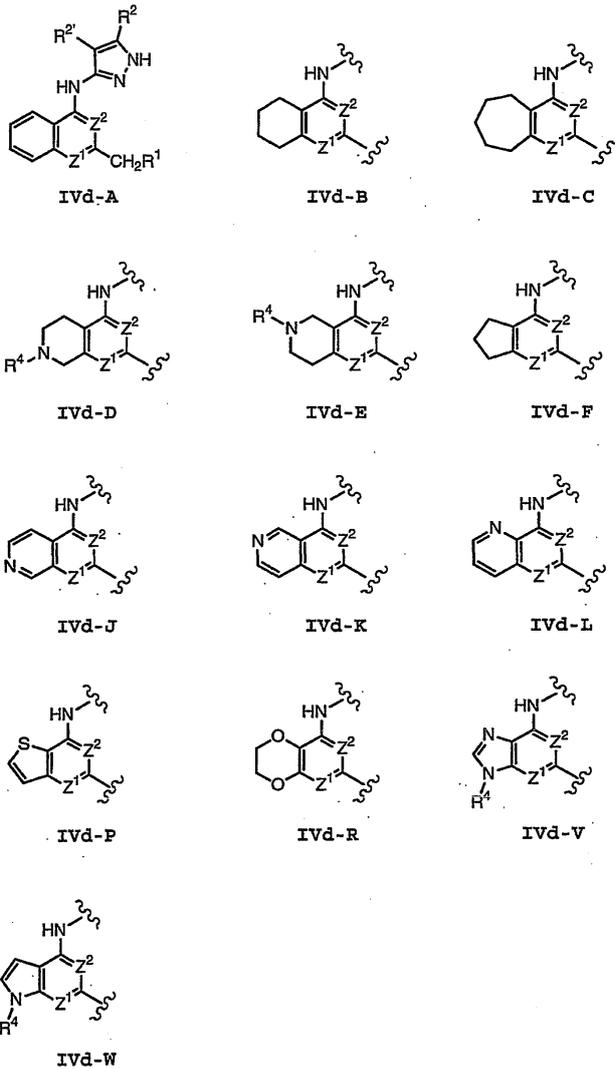
[0902]  $R^{6'}$ 은 각각 수소 및  $C_{1-4}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 탄소 원자 상의 2개의  $R^{6'}$ 은 함께, 3 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성하며;

[0903]  $R^7$ 은 각각 수소 및 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의  $R^7$  그룹은 질소와 함께, 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하며;

[0904]  $R^8$ 은 각각  $-R$ ,  $-$ 할로,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$ (임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  및  $-OC(=O)N(R^4)_2$  중에서 선택된다.

[0905] 화학식 IVd의  $R^x$  및  $R^y$ 에 의해 형성된 바람직한 환에는 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 불포화 또는 부분 불포화 환이 포함되는데, 이러한  $R^x/R^y$  환은 임의로 치환된다. 이는 피리딘 환을 함유하는 바이사이

클릭 환 시스템을 제공해준다. 화학식 IVd의 바람직한 피리딘 환 시스템의 예가 다음에 제시된다:



[0906]

[0907]

화학식 IVd의 보다 바람직한 피리딘 환 시스템에는 IVd-A, IVd-B, IVd-D, IVd-E, IVd-J, IVd-P 및 IVd-V, 가장 바람직하게는 IVd-A, IVd-B, IVd-D, IVd-E 및 IVd-J가 포함된다. 화학식 IVd의 보다 더 바람직한 피리딘 환 시스템은 Z<sup>1</sup>이 질소이고 Z<sup>2</sup>가 CH인 상기 언급된 화합물이다.

[0908]

화학식 IVd의 바람직한 R<sup>x</sup> 그룹에는 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 이소프로필이 포함된다.

[0909]

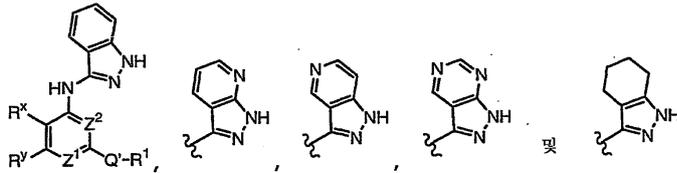
화학식 IVd의 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup> [여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, L은 -O-, -S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이며, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이 포함된다. 바람직한 R<sup>y</sup> 그룹에는 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필, t-부틸; 알콕시알킬아미노, 예를 들면, 메톡시에틸아미노; 알콕시알킬, 예를 들면, 메톡시메틸 또는 메톡시에틸; 알킬- 또는 디알킬아미노, 예를 들면, 에틸아미노 또는 디메틸아미노; 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 예를 들면, 디메틸아미노프로필옥시; 아세트아미도; 및 임의로 치환된 페닐, 예를 들면, 페닐 또는 할로-치환된 페닐이 포함된다.

[0910]

화학식 IVd의 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup> 그룹이 함께 형성시킨 환은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 적합한 치환체에는 -R, -할로, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(임의

로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 또는 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다]가 포함된다. 바람직한 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 환 치환체에는 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]가 포함된다.

[0911] 화학식 IVd의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup> 그룹은 함께 융합된 환을 형성함으로써, 피라졸 환을 함유하는 바이사이클릭 환 시스템을 제공할 수 있다. 바람직한 융합 환에는 벤조, 피리도, 피리미도 및 부분 불포화 6원 카보사이클로 환이 포함된다. 이들은 피라졸 함유 바이사이클릭 환 시스템을 갖는 다음 화학식 IVd 화합물에 예시되어 있다:



[0912]

[0913] 화학식 IVd의 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 융합 환 상의 바람직한 치환체에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: -할로, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 할로알킬, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub> 및 -CO(C<sub>1-4</sub> 알킬)[여기서, (C<sub>1-4</sub> 알킬)은 직쇄, 측쇄 또는 환형 알킬 그룹이다]. 바람직하게는, 상기 (C<sub>1-4</sub> 알킬) 그룹은 메틸이다.

[0914] 상기 화학식 IVd의 피라졸 환 시스템이 모노사이클릭인 경우, 바람직한 R<sup>2</sup> 그룹에는 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이 포함된다. 이러한 바람직한 R<sup>2</sup> 치환체의 예로는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, i-프로필, 사이클로펜틸, 하이드록시프로필, 메톡시프로필 및 벤질옥시프로필이 있다. 바람직한 R<sup>2'</sup> 그룹은 수소이다.

[0915] 화학식 IVd의 환 D가 모노사이클릭인 경우, 바람직한 환 D 그룹에는 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이 포함된다.

[0916] 화학식 IVd의 환 D가 바이사이클릭인 경우, 바람직한 바이사이클릭 환 D 그룹에는 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜일, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐, 1,8-나프티리디닐 및 이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0917] 화학식 IVd의 환 D 상의 바람직한 T-R<sup>5</sup> 또는 V-Z-R<sup>5</sup> 치환체에는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다]가 포함된다. 보다 바람직한 R<sup>5</sup> 치환체에는 -Cl, -Br, -F, -CN, -CF<sub>3</sub>, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH<sub>2</sub>, -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-프로필), -NHSO<sub>2</sub>(이소프로필), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(사이클로프로필), -NHCO(이소부틸), -NHCOCH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴린-4-일), -NHC(O)<sub>2</sub>(t-부틸), -NH(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -NHMe, -N(C<sub>1-4</sub> 지방족)<sub>2</sub>, 예를 들면, -NMe<sub>2</sub>, OH, -O(C<sub>1-4</sub> 지방족), 예를 들면, -OMe, C<sub>1-4</sub> 지방족, 예를 들면, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이소프로필 또는 t-부틸, 및 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 지방족)이 포함된다.

[0918] 존재하는 경우, 화학식 IVd의 바람직한 R<sup>8</sup> 그룹에는 R, OR 및 N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>가 포함된다. 바람직한 R<sup>8</sup>의 예에는 메틸,

에틸, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, (피페리딘-1-일)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O 및 NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O가 포함된다.

- [0919] 화학식 IVd의 바람직한 Q' 그룹에는 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- 또는 1,2-사이클로프로판디일이 포함되는데, 여기서 R<sup>6'</sup>은 각각 수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다. 보다 바람직한 Q' 그룹은 -CH<sub>2</sub>-이다.
- [0920] 바람직한 화학식 IVd의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0921] (a) R<sup>x</sup>가 수소, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아세트아미도, 또는 C<sub>1-4</sub> 지방족 그룹이고, R<sup>y</sup>가 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R<sup>3</sup>은 -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 -OR이다]이거나; 또는 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 0 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 융합된 불포화 또는 부분 불포화 5 내지 6원 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0922] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌 단위인데, 이러한 메틸렌 단위는 -O-, -NH- 또는 -S-에 의해 임의로 대체된다]이고;
- [0923] (c) 환 D가 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이며;
- [0924] (d) R<sup>2</sup>가 -R 또는 -T-W-R<sup>6</sup>이고 R<sup>2'</sup>가 수소가거나, R<sup>2</sup> 및 R<sup>2'</sup>가 함께, 임의로 치환된 벤조 환을 형성한다.
- [0925] 보다 바람직한 화학식 IVd의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0926] (a) R<sup>y</sup>가 T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>[여기서, T는 원자가 결합 또는 메틸렌이고, R<sup>3</sup>은 -R, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릭, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택된다]이거나; 또는 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 사이클로헥소, 사이클로헥소, 사이클로헥토, 티에노, 피페리디노 또는 이미다조 환을 형성하는데, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 융합된 환의 각각의 치환 가능한 환 탄소는 옥소, T-R<sup>3</sup> 또는 L-Z-R<sup>3</sup>에 의해 독립적으로 치환되고, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>에 의해 형성된 환의 각각의 치환 가능한 환 질소는 R<sup>4</sup>에 의해 독립적으로 치환되며;
- [0927] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 모노사이클릭 또는 8 내지 10원 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환이다]이며;
- [0928] (c) R<sup>2</sup>가 -R이고 R<sup>2'</sup>가 수소인데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택되고;
- [0929] (d) R<sup>3</sup>이 -R, -할로, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -N(R<sup>4</sup>)-이며;
- [0930] (e) Q'가 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- 또는 1,2-사이클로프로판디일인데, 여기서 R<sup>6'</sup>은 각각 수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0931] 보다 더 바람직한 화학식 IVd의 화합물은 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 특징들 중의 하나 이상, 보다 바람직하게는 이들 특징 전부를 갖는다:
- [0932] (a) R<sup>x</sup>가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 이소프로필, 메틸아미노 또는 아세트아미도이고, R<sup>y</sup>가 2-피리딜, 4-피리딜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸, 에틸, 사이클로프로필,

이소프로필, t-부틸, 알콕시알킬아미노, 알콕시알킬, 알킬- 또는 디알킬아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노알콕시, 아세트아미도, 임의로 치환된 페닐, 및 메톡시메틸 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>가 이들 사이에 존재하는 원자들과 함께, 벤조, 피리도, 피페리디노 또는 사이클로헥소 환을 형성하는데, 여기서 상기 환은 -할로, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R 또는 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹이다]에 의해 임의로 치환되며;

[0933] (b) R<sup>1</sup>이 T-(환 D)[여기서, T는 원자가 결합이고, 환 D는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환인데, 이는 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다]이고;

[0934] (c) R<sup>2</sup>가 수소, 및 아릴, 헤테로아릴 및 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 그룹이고 R<sup>2'</sup>가 수소이고;

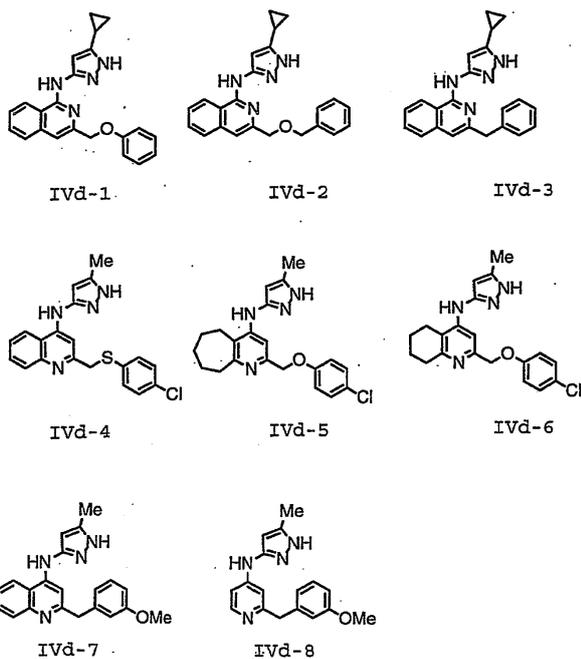
[0935] (d) R<sup>3</sup>이 -R, -OR 및 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되는데, 여기서 R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 5 내지 6원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5 내지 6원 헤테로아릴 중에서 선택되며, L은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;

[0936] (e) 환 D가 -할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 지방족 그룹, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 및 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>[여기서, R은 수소, C<sub>1-6</sub> 지방족, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 환 및 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환 중에서 선택된다] 중에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환되고;

[0937] (f) Q'가 -CH<sub>2</sub>-이다.

[0938] 대표적인 화학식 IVd의 화합물이 다음 표 12에 제시되어 있다:

**표 12**



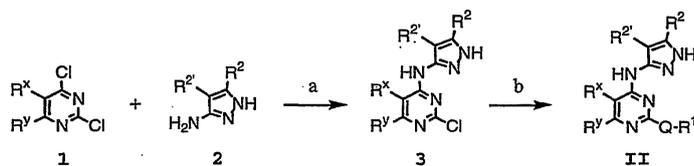
[0939]

[0940] 또 다른 양태에서는, 본 발명은 화학식 IVd의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공

한다.

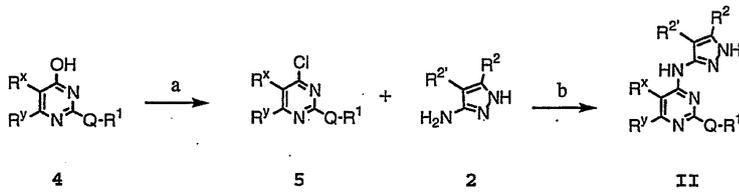
- [0941] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVd의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 오로라-2 억제제를 사용하여 오로라-2 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0942] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVd의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 오로라-2 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0943] 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVd의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GSK-3 억제제를 사용하여 GSK-3-매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0944] 본 발명의 한 국면은 치료학적 유효량의 화학식 IVd의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 글리코젠 합성을 증강시키고/시키거나 혈중 글루코즈 수준을 저하시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 당뇨병 환자에게 특히 유용하다. 또 다른 방법은 과인산화된 Tau 단백질의 생성을 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 느리게 하는데 유용하다. 또 다른 방법은  $\beta$ -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법에 관한 것인데, 이는 정신분열증을 치료하는데 유용하다.
- [0945] 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 IVd의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0946] 또 다른 방법은 생물학적 샘플을 오로라-2 또는 GSK-3을 억제시키는데 유효한 양의, 화학식 IVd의 오로라-2 또는 GSK-3 억제제, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, 이러한 생물학적 샘플에서 오로라-2 또는 GSK-3 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0947] 오로라-2 또는 GSK-3의 억제에 관해 전술된 방법, 또는 이로 인해 완화된 질병의 치료 방법 각각은 상기 언급된 바와 같은 화학식 IVd의 바람직한 화합물을 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.
- [0948] 본 발명의 화합물은 다음 반응식 I 내지 VII, 다음의 일반적인 방법, 및 다음의 제조 실시예로서 예시되는 바와 같이, 유사 화합물에 대해 당업자에게 공지된 방법에 의해 일반적으로 제조할 수 있다.

**반응식 I**



- [0949]
- [0950] 시약: (a) EtOH, Et<sub>3</sub>N, 실온; (b) R<sup>1</sup>-QH (Q = S, NH 또는 O) 또는 R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-M/촉매 (M은 Al, Mg 또는 Sn이고, 촉매는 Pd<sup>0</sup> 또는 Ni<sup>0</sup>이다).
- [0951] 상기 반응식 I에는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 경로가 제시되어 있다. 이염소화 출발 물질 (1)은 문헌[참조: J. Indian. Chem. Soc., 61, 690-693 (1984) 또는 J. Med. Chem., 37, 3828-3833 (1994)]에 보고된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 (1)을 문헌[참조: Bioorg. Med. Chem. Lett, 10, 11, 1175-1180, (2000) 또는 J. Het. Chem, 21, 1161-1167, (1984)]에 기재된 바와 같은 방식으로 아미노 피라졸(또는 아미노인다졸)(2)과 반응시켜 다양한 모노클로로 중간체(3)를 제공한다. (3)의 클로로 그룹을 R<sup>1</sup>-Q로 치환시키기 위한 조건은 Q 연결체 잔기의 성질에 좌우될 것이며, 이는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다[참조: J. Med. Chem, 38, 14, 2763-2773, (1995) (여기서, Q는 N-연결체이다), Chem. Parm. Bull., 40, 1, 227-229, (1992) (여기서, Q는 S-연결체이다), J. Het. Chem., 21, 1161-1167, (1984) (여기서, Q는 O-연결체이다) 또는 Bioorg. Med. Chem. Lett, 8, 20, 2891-2896, (1998) (여기서, Q는 C-연결체이다)].

반응식 II



[0952]

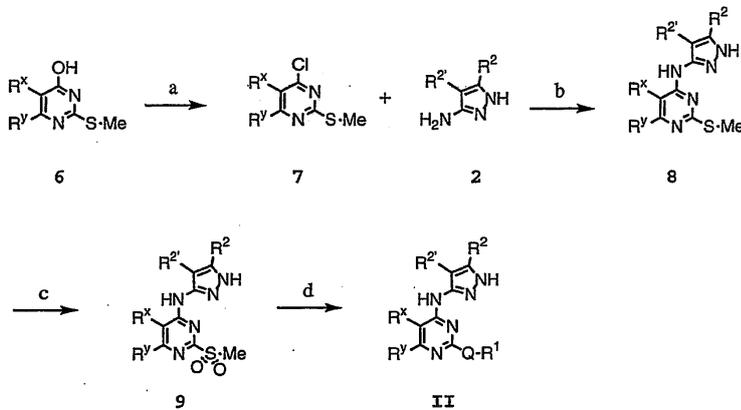
[0953]

[0954]

시약: (a) POCl<sub>3</sub>, Pr<sub>3</sub>N, 110°C; (b) EtOH, Et<sub>3</sub>N, 실온.

상기 반응식 II에는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 경로가 제시되어 있다. 출발 물질(4)은 동족 화합물에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 제조할 수 있다[참조: Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818-820 (1999) (여기서, Q는 N-연결체이다), Indian J. Chem. Sect. B, 22, 1, 37-42 (1983) (여기서, Q는 N-연결체이다), Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996) (여기서, Q는 O-연결체이다), J. Med. Chem., 23, 8, 913-918 (1980) (여기서, Q는 S-연결체이다), 또는 Pharmazie, 43, 7, 475-476 (1988) (여기서, Q는 C-연결체이다)]. (4)를 염소화 반응시켜 중간체(5)를 제공한다[참조: J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000) (여기서, Q는 N-연결체이다), Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996) (여기서, Q는 O-연결체이다), J. Med. Chem., 41, 20, 3793-3803 (1998) (여기서, Q는 S-연결체이다), 또는 J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000) (여기서, Q는 C-연결체이다)]. 상기 중간체(5) 중의 4-Cl 그룹을 아미노피라졸(또는 아미노인다졸)(2)로 치환시켜 본 발명의 화합물을 제공하는 것은 동족 화합물에 대해 공지된 방법에 따라서 수행할 수 있다[참조: J. Med. Chem., 38, 14, 2763-2773 (1995) (여기서, Q는 N-연결체이다), Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421-424 (1997) (여기서, Q는 O-연결체이다), Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 703-706 (2000) (여기서, Q는 S-연결체이다), 또는 J. Med. Chem., 41, 21, 4021-4035 (1998) (여기서, Q는 C-연결체이다)].

반응식 III



[0955]

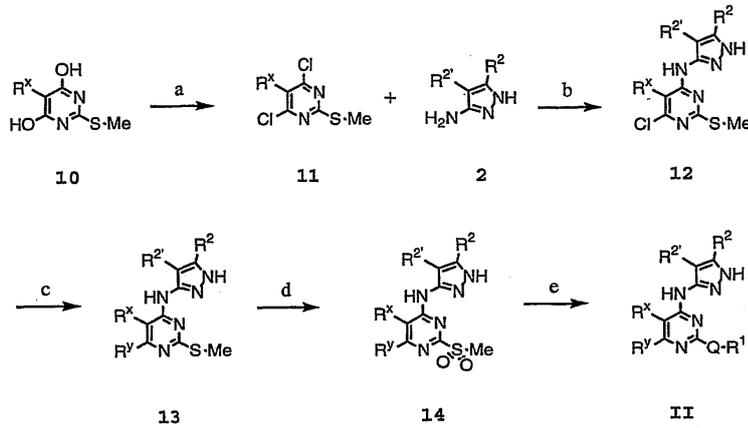
[0956]

[0957]

시약: (a) POCl<sub>3</sub>; (b) EtOH, Et<sub>3</sub>N, 실온; (c) 옥손; (d) R<sup>1</sup>-QH (Q = S, NH 또는 O) 또는 R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-M/촉매 (M은 Al, Mg 또는 Sn이고, 촉매는 Pd<sup>0</sup> 또는 Ni<sup>0</sup>이다).

상기 반응식 III에는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 대체 경로가 제시되어 있다. 출발 물질(6)을 염소화시켜 중간체(7)를 제공할 수 있다. 상기 (7) 중의 4-클로로 그룹을 아미노피라졸(또는 아미노인다졸)(2)로 치환시켜 중간체(8)를 수득한 다음, 메틸설폰닐 그룹을 산화 반응시키면, 메틸설폰(9)이 제공된다. 이러한 (9)의 메틸설폰닐 그룹을 R<sup>1</sup>-QH로 용이하게 치환시켜 목적 생성물 II를 수득할 수 있다[참조: J. Am. Chem. Soc., 81, 5997-6006 (1959) (여기서, Q는 N-연결체이다) 또는 Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821-826 (2000) (여기서, Q는 S-연결체이다)].

반응식 IV

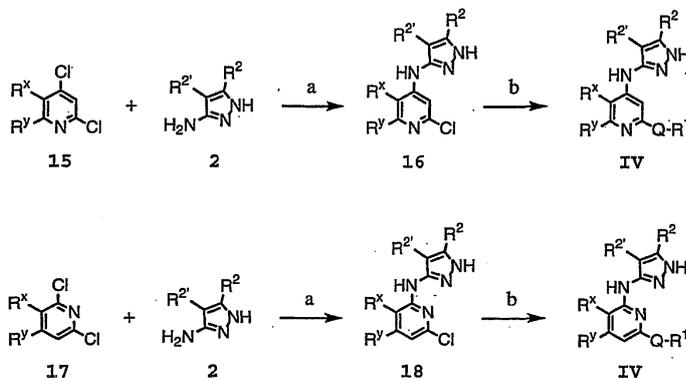


[0958]

[0959] 시약: (a) POCl<sub>3</sub>; (b) EtOH, Et<sub>3</sub>N, 실온; (c) R<sup>y</sup>-H (R = S, NH 또는 O); (d) 옥손; (e) R<sup>1</sup>-QH (Q = S, NH 또는 O) 또는 R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-M/촉매 (M은 Al, Mg 또는 Sn이고, 촉매는 Pd<sup>0</sup> 또는 Ni<sup>0</sup>이다).

[0960] 상기 반응식 IV에는 R<sup>y</sup>가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자를 통하여 피리미딘 코어에 부착된 그룹인 본 발명의 화합물의 제조에 대한 일반적인 경로가 제시되어 있다. 출발 물질인 4,6-디하이드록시-2-메틸설파닐피리미딘 10은 문헌[참조: J. Med. Chem., 27, 12, 1621-1629 (1984)]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 중간체(11)의 클로로 그룹을, 아미노피라졸(또는 아미노인다졸)(2)로 치환시킨 다음, 또 다른 아민(또는 알콜 또는 티올)으로 순차적으로 치환시킨 후, 미국 특허 제2,585,906호(ICI, 1949)에 보고된 바와 유사한 과정을 수행한다. 이어서, (13)의 메틸설파닐 그룹을 산화시켜 메틸설포닐(14)을 제공할 수 있다. 이러한 (14)의 메틸설포닐 그룹을 치환시켜 목적 생성물 II를 제공한다.

반응식 V

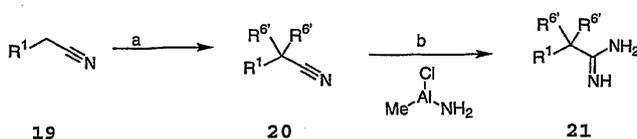


[0961]

[0962] 상기 반응식 V에는 화학식 IVa, IVb, IVc 및 IVd의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 경로가 제시되어 있다. 단계 (a) 및 (b)는 상기 반응식 I에 기재된 상응하는 단계와 유사하다[참조: Indian J. Chem., Sect. B, 34, 9, 1995, 778-790; J. Chem. Soc., 1947, 899-905; J. Chem. Soc., 34, 9, 1948, 777-782; Indian J. Chem., 1967, 467-470].

[0963] 상기 반응식 I 내지 IV에 제시된 합성 변환이 다음 방법으로써 추가로 예시된다.

반응식 VI

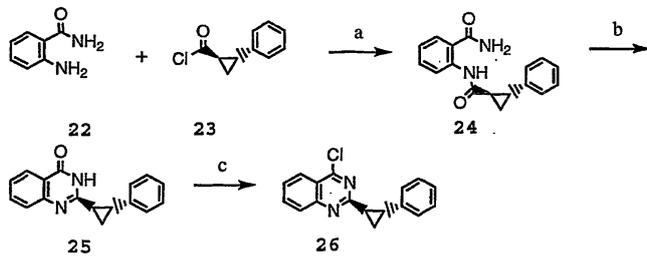


[0964]

[0965] 상기 반응식 VI에는 Q가  $-C(R^{6'})_2$ -인 화합물을 제조하기 위해 사용된 아릴 구아니딘 중간체를 제조하기 위한 일반적인 경로가 제시되어 있다. 화합물(20)을 제조하기 위해 단계 (a)에서 (19)를 모노-알킬화 및 비스-알킬화 하는 것은 다음 문헌에 기재된 바와 실질적으로 유사한 방법을 사용함으로써 달성할 수 있다[참조: Jeffery, J. E., et al, J. Chem Soc, Perkin Trans 1, 1996 (21) 2583-2589; Gnecco, D., et al, Org Prep Proced Int, 1996, 28 (4), 478-480; Fedorynski, M. and Jonczyk, A., Org Prep Proced Int, 1995, 27 (3), 355-359; Suzuki, S, et al, Can J Chem, 1994, 71 (2) 357-361; Prasad, G., et al, J Org Chem, 1991, (25), 7188-7190]. 화합물(20)로부터 화합물(21)을 제조하기 위한 단계(b)의 방법은 다음 문헌에 기재된 바와 실질적으로 유사한 방법을 사용함으로써 달성할 수 있다[참조: Moss, R., et al, Tetrahedron Lett, 1995, (48), 8761-8764; Garigipati, R., Tetrahedron Lett, 1990, (14), 1969-1972].

[0966] 이어서, 반응식 VI에 따라서 제조된 아릴 구아니딘 중간체를 사용하여, 상기 반응식 I 내지 V에 기재된 방법 및 당업자에게 공지된 방법에 의해 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

**반응식 VII**



[0967] 상기 반응식 VII에는 Q가 1,2-사이클로프로판디일인 화학식 II의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 일반적인 방법이 제시되어 있다. 이어서, 화합물(26)을 사용하여, 반응식 I 단계(b)에서 상기 언급된 방법을 사용하여 목적하는 아미노-피라졸 화합물을 제조할 수 있다.

[0969] **방법 A:** 에탄올(220ml) 중의 2,4-디클로로퀴나졸린(12.69g, 63mmol) 및 3-아미노-5-메틸피라졸(6.18g, 63mmol)의 용액에 트리에틸아민(8.13ml, 63mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 이어서, 담황색 침전물을 여과시켜 수집하고, 찬 에탄올로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 (2-클로로퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0970] 상기 제조된 (2-클로로퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(155mg, 0.6mmol) 및 3-클로로아닐린(0.316ml, 2.99mmol)을 3급-부탄올(3ml)에서 20시간에 걸쳐 환류시킨다. 이 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 EtOH/H<sub>2</sub>O(1ml/3ml)에 현탁시킨다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(83mg, 0.6mmol)을 가하고, 상기 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 형성되는 고체를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 생성물 [2-(3-클로로페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0971] **방법 B:** THF(2ml) 중의 수소화나트륨(45mg, 1.12mmol)을 3-메톡시페놀(0.94g, 7.6mmol)로 처리하고, 거품 생성이 중지될 때까지 상기 반응 혼합물을 교반시킨다. 상기 THF를 진공 하에 제거하고, 상기 제조된 (2-클로로퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(150mg, 0.51mmol)을 가한다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 교반시킨 다음, 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>에 따라 붓고, 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 형성되는 고체를 수집하고, 에탄올로부터 재결정화시켜 생성물 [2-(3-메톡시페녹시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0972] **방법 C:** 옥시염화인(10ml) 중의 4-하이드록시-2-페녹시메틸퀴나졸린(2g, 7.93mmol)의 용액에 트리프로필아민(3.02ml, 15.8mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 30분 동안 가열한다. 과량의 옥시염화인을 진공 하에 증발시키고, 잔사를 빙냉 수성 NaHCO<sub>3</sub> 상으로 따라 부은 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키며, 여과시킨 다음 증발시킨다. 이로써 생성되는 잔사를 섭광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산/AcOEt 구배)함으로써 정제하여 4-클로로-2-페녹시메틸퀴나졸린을 수득한다.

[0973] THF(30ml) 중의 상기 4-클로로-2-페녹시메틸퀴나졸린(0.5g, 1.85mmol)의 용액에 3-아미노-5-사이클로프로필피라졸(0.47g, 3.69mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 가열한다. 용매를 증발시키고, 에탄올을

가한다. 백색 고체가 형성되는데, 이를 여과시켜 수집하고, 진공 하에 건조시켜 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페녹시메틸-퀴나졸린-4-일)-아민을 수득한다.

[0974] **방법 D:** THF(5ml) 중의 상기 제조된 (2-클로로퀴나졸린-4-일)-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민(123mg, 0.43mmol)의 용액에  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})(12\text{mg}, 2.1 \times 10^{-5} \text{ mol})$ 을 가한 다음, THF 중의 1M 벤질마그네슘 클로라이드 (2.15ml, 2.15mmol)를 가한다. 상기 용액을 50°C에서 20시간 동안 가열한 다음, 반응 혼합물을 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 급냉시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 목적하는 (2-벤질-퀴나졸린-4-일)-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0975] **방법 E:** (2-클로로퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(200mg, 0.77mmol) 및 4-아세트아미도티오페놀 (644mg, 3.85mmol)의 용액을 3급-부탄올(3ml)에서 20시간에 걸쳐 환류시킨다. 디에틸에테르(10ml)를 상기 혼합물에 가하고, 형성되는 고체를 여과시켜 수집한다. 이 고체를 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}(1\text{ml}/3\text{ml})$ 에 현탁시킨 다음,  $\text{K}_2\text{CO}_3(110\text{mg}, 0.8\text{mmol})$ 을 가하고, 상기 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 형성되는 고체를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 생성물 [2-(4-아세트아미도페닐설폰아닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0976] **방법 F:** DMF(10ml) 중의 2,4-디클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린(500mg, 2.46mmol) 및 3-아미노-5-사이클로프로필피라졸(303mg, 2.46mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.357ml, 2.56mmol)을 가한 다음, 요오드화나트륨 (368mg, 2.46mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 20시간 동안 가열한다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 수성 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 분별시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, 진공 하에 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 헥산/ $\text{AcOEt}$  구배)함으로써 정제하여 (2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0977] 상기 제조된 (2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민을 방법 L에 기재된 바와 같이 2-나프탈렌 머캅탄과 반응시켜 목적하는 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일설폰아닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-아민을 수득한다.

[0978] **방법 G:** THF/물의 혼합물(1/1, 10ml) 중의 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시카보닐페닐설폰아닐)-퀴나졸린-4-일]-아민(110mg, 0.26mmol)의 용액을 1M  $\text{LiOH}(0.75\text{ml}, 0.75\text{mmol})$ 로 처리한다. 이 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시킨 다음, 1M  $\text{HCl}(0.75\text{ml}, 0.75\text{mmol})$ 을 사용하여 중화시킨다. 형성되는 고체를 여과시켜 수집하여 목적하는 [2-(3-카복시페닐설폰아닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0979] **방법 H:** 디클로로메탄(3ml) 중의 [2-(4-아세트아미도페닐설폰아닐)-7-메톡시-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(23mg,  $5.54 \times 10^{-5} \text{ mol}$ )의 용액을 디클로로메탄 중의 1M  $\text{BBr}_3(222\mu\text{l}, 2.21 \times 10^{-4} \text{ mol})$ 로 처리한다. 이 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열한 후, DCM 중의 1M  $\text{BBr}_3(222\mu\text{l}, 2.21 \times 10^{-4} \text{ mol})$ 을 가한다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 더 가열한다. 용매를 증발시키고, 메탄올을 상기 잔사에 가하여 잔류성  $\text{BBr}_3$ 을 급냉시킨다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 이러한 작동을 3회 반복한다. 1M  $\text{HCl}(2\text{ml})$ 을 상기 고체 잔사에 가하고, 현탁액을 실온에서 15시간 동안 교반시킨다. 고체를 여과시켜 수집하고, 혼합물 물/ $\text{EtOH}(3/1, 8\text{ml})$ 에 현탁시킨다. 이 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이어서, 고체를 여과시켜 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세정하여 목적하는 [2-(4-아세트아미도페닐설폰아닐)-7-하이드록시-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0980] **방법 I:** DMF(1ml) 중의 [2-(4-아세트아미도페닐설폰아닐)-7-하이드록시-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(32mg,  $7.87 \times 10^{-5} \text{ mol}$ )의 용액에 탄산칼륨( $65\text{mg}, 4.72 \times 10^{-4} \text{ mol}$ )을 가하고, 이 반응 혼합물을 80°C로 가열한다. 이어서, N-(3-클로로프로필)모르폴린( $39\text{mg}, 2.36 \times 10^{-4} \text{ mol}$ )을 가하고, 이 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시킨 다음, 용매를 증발시킨다. 이로써 생성되는 잔사를 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 목적하는 [2-(4-아세트아미도페닐설폰아닐)-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0981] **방법 J:** 메탄올(5ml) 중의 [2-(4-아세트아미도페닐설폰아닐)-7-니트로퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아

민(147mg,  $3.38 \times 10^{-4}$  mol)의 용액에 Pd/C 10% (40mg)을 가하고, 반응 혼합물을 45°C의 발룬 압력 하에 수소로 20시간 동안 처리한다. 촉매를 셀라이트 패드 내로 통과시켜 여과시킨 다음, 묽은 HCl로 세척한다. 합한 황색 여액을 증발시키고, 이로써 생성된 고체 잔사를 메탄올로부터 결정화시켜 목적하는 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-7-하이드록시아미노퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0982] **방법 K:** [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-7-니트로퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(182mg,  $4.18 \times 10^{-4}$  mol)을 혼합물 EtOH/물/AcOH(25/10/1, 36ml)에 용해시키고, 이 반응물을 90°C에서 가열한다. 철 분말(93mg)을 가하고, 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반시키며, 실온으로 냉각시킨 다음, 셀라이트 패드를 통하여 여과시킨다. 이 패드를 메탄올로 세척하고, 합한 여액을 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 구배)함으로써 정제하여 목적하는 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-7-아미노퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0983] **방법 L:** DMF(7ml) 중의 2,4-디클로로-6-페닐-피리미딘(300mg, 1.33mmol) 및 3-아미노-5-메틸피라졸(129mg, 1.33mmol)의 용액에 트리에틸아민(195 $\mu$ l, 1.40mmol)을 가한 다음, 요오드화나트륨(200mg, 1.33mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 15시간 동안 가열한다. 이로써 생성되는 용액을 에틸 아세테이트와 물로 분별시키고, 유기 상을 염수로 세척하며, MgSO<sub>4</sub> 상으로 건조시키고, 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 메탄올에 연마시키고, 이로써 생성되는 백색 고체를 여과시켜 수집하여 (2-클로로-6-페닐-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(236mg, 62%)을 수득한다.

[0984] 상기 제조된 (2-클로로-6-페닐-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(60mg, 0.21mmol)을 3급-부탄올(5ml) 중에서 4-아세트아미도티오펜(176mg, 1.05mmol)과 합하고, 이 혼합물을 20시간 동안 환류 가열한다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 분별시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상으로 건조시키며, 진공 하에 농축시킨다. 이로써 생성된 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 구배)함으로써 정제하여 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(74mg, 85%)을 수득한다.

[0985] **방법 M:** EtOH/물의 혼합물(1/1, 140ml) 중의 4,6-디하이드록시머캅토펜피리미딘(8g, 55mmol)의 현탁액에 NaOH(2.33g, 58.3mmol)을 가한 다음, 4-메톡시벤질 클로라이드(7.90ml, 58.3mmol)을 가한다. 이 용액을 60°C에서 1.5시간 동안 교반시킨 다음, 실온에서 6시간 더 교반시킨다. 이로써 생성되는 백색 침전물을 여과시켜 수집하여 4,6-디하이드록시-2-(4-메톡시-벤질설파닐)-피리미딘을 수득한다.

[0986] 상기 제조된 4,6-디하이드록시-2-(4-메톡시-벤질설파닐)-피리미딘(2.5g, 9.46mmol)을 POC1<sub>3</sub>(20ml)에 현탁시키고, 트리프로필아미드(3.60ml, 18.9mmol)를 상기 혼합물에 적가한다. 이어서, 상기 반응물을 110°C에서 4시간 동안 가열한다. 갈색 용액을 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시킨다. 잔사를 빙냉 NaHCO<sub>3</sub> 상으로 따라 부은 다음, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상으로 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산/AcOEt 구배)함으로써 정제하여 4,6-디클로로-2-(4-메톡시-벤질설파닐)-피리미딘을 수득한다.

[0987] BuOH(20ml) 중의 상기 제조된 4,6-디클로로-2-(4-메톡시-벤질설파닐)-피리미딘(915mg, 3.04mmol) 및 3-아미노-5-메틸피라졸(310mg, 3.19mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(0.56ml, 3.19mmol)을 가한 다음, 요오드화나트륨(455mg, 3.04mmol)을 가한다. 이 반응 혼합물을 120°C에서 15시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산/AcOEt 구배)함으로써 정제하여 [6-클로로-2-(4-메톡시-벤질설파닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0988] 1-메틸피페라진(10ml) 중의 상기 제조된 [6-클로로-2-(4-메톡시-벤질설파닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(500mg, 1.38mmol)을 130°C에서 15시간 동안 가열한다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 디클로로메탄/MeOH 구배)함으로써 정제하여 목적 생성물 [2-(4-메톡시-벤질설파닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0989] **방법 N:** 디클로로에탄(5ml) 중의 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-6-(4-메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(100mg,  $2.24 \times 10^{-4}$  mol)의 용액을 DCM 중의 1M BBr<sub>3</sub>(896 $\mu$ l,  $8.96 \times 10^{-4}$  mol)로 처리한다.

이 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열한 후, DCM 중의 1M BBr<sub>3</sub>(896μl, 8.96×10<sup>-4</sup> mol)을 가한다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 더 가열한다. 용매를 증발시키고, 메탄올을 상기 잔사에 가하여 잔류성 BBr<sub>3</sub>을 급냉시킨다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 이러한 증발 단계를 3회 반복한다. 1M HCl(8ml)을 상기 고체 잔사에 가하고, 현탁액을 실온에서 15시간 동안 교반시킨다. 고체를 여과시켜 수집하고, 물/EtOH의 혼합물(3/1, 24ml)에 현탁시킨다. 이 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>로 중화시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이어서, 고체를 여과시켜 수집하고, 물 및 디에틸 에테르로 세정하여 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-6-(4-하이드록시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0990] DMF(3ml) 중의 상기 제조된 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-6-(4-하이드록시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(70mg, 1.62×10<sup>-4</sup> mol)의 용액에 탄산칼륨(134mg, 9.71×10<sup>-4</sup> mol)을 가한다. 이 반응 혼합물을 80℃로 가열한 후, 1-디메틸아미노-3-클로로프로판 하이드로클로라이드(77mg, 4.86×10<sup>-4</sup> mol)를 가한다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시키며, 용매를 증발시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 목적 생성물 {2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-6-[4-(3-디메틸아미노프로폭시)-페닐]-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민}을 수득한다.

[0991] 방법 O: THF(100ml) 중의 [6-메톡시카보닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(2g, 4.85mmol)의 용액에 수소화붕소 리튬(0.32g, 14.5mmol)을 가한다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반시킨다. 이어서, 상기 반응물을 묽은 HCl로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 연속적으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상으로 건조시킨 다음 증발시킨다. 고체 잔사를 에틸 아세테이트에서 연마시키고, 이로써 생성된 백색 고체를 여과시켜 수집하여 목적 생성물 [6-하이드록시메틸-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0992] 방법 P: BuOH(60ml) 중의 4,6-디클로로-2-메틸설파닐-피리미딘(5g, 25.6mmol) 및 3-아미노-5-메틸피라졸(2.61g, 26.9mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(4.69ml, 26.9mmol)을 가한 다음, 요오드화나트륨(3.84g, 25.6mmol)을 가한다. 이 반응 혼합물을 120℃에서 15시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산/AcOEt 구배)함으로써 정제하여 [6-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0993] 상기 제조된 [6-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(2.42g, 9.46mmol)을 130℃에서 15시간 동안 모르폴린(10ml) 속에서 가열한다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 고체 잔사를 EtOH에서 연마시키며 여과시켜 수집하여 [2-메틸설파닐-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0994] MeOH(10ml) 중의 상기 제조된 [2-메틸설파닐-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(500mg, 1.63mmol)의 현탁액에 수(10ml) 중의 옥손(3.0g) 용액을 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시키고, 대부분의 용매를 증발시킨다. 잔사를 DCM과 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 분별시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키며, 여과 및 증발시킨다. 잔사를 MeOH에서 연마시키고, 이로써 생성된 백색 고체를 여과시켜 수집하여 [2-메틸설파닐-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0995] 상기 제조된 [2-메틸설파닐-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민(178mg, 0.52mmol) 및 4-아세트아미도티오펜(176mg, 1.05mmol)을 3급-부탄올(5ml)에서 20시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 분별시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상으로 건조시키며, 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 목적 생성물 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[0996] 본원에 기재된 본 발명을 보다 잘 이해하기 위해, 다음의 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시 목적이며, 이로써 본 발명이 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.

[0997] 합성 실시예

[0998] 다음의 HPLC 방법이 다음에 제시된 합성 실시예에 구체화된 바와 같은 화합물의 분석에 사용된다. 본원에 사용

된 바와 같은 용어 "R<sub>t</sub>"는 구체화된 HPLC 방법을 사용하여 당해 화합물에 대해 관찰된 잔류 시간을 지칭한다.

- [0999] HPLC-방법 A:
- [1000] 칼럼: C18, 3 $\mu$ m, 2.1 X 50mm, 존스 크로마토그래피(Jones Chromatography)의 "라이팅(Lighting)".
- [1001] 구배: 4.0분에 걸쳐 100% 물(1% 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유) 내지 100% 아세트니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 1.4분 동안 100% 아세트니트릴로 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 7.0분. 유속: 0.8ml/min.
- [1002] HPLC-방법 B:
- [1003] 칼럼: C18, 5 $\mu$ m, 4.6 X 150mm, 라이닌(Rainin)의 "다이나맥스(Dynamax)".
- [1004] 구배: 20분에 걸쳐 100% 물(1% 아세트니트릴, 0.1% TFA 함유) 내지 100% 아세트니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 7.0분 동안 100% 아세트니트릴로 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 31.5분. 유속: 1.0ml/min.
- [1005] HPLC-방법 C:
- [1006] 칼럼: 시아노(Cyano), 5 $\mu$ m, 4.6 X 150mm, 바리안(Varian)에 의한 "마이크로소브(Microsorb)".
- [1007] 구배: 20분에 걸쳐 99% 물(0.1% TFA), 1% 아세트니트릴(0.1% TFA 함유) 내지 50% 물(0.1% TFA), 50% 아세트니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 8.0분 동안 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 30분. 유속: 1.0ml/min.
- [1008] HPLC-방법 D:
- [1009] 칼럼: 워터즈(Waters)(YMC) ODS-AQ 2.0x50mm, S5, 120A.
- [1010] 구배: 5.0분에 걸쳐 90% 물(0.2% 포름산), 10% 아세트니트릴(0.1% 포름산 함유) 내지 10% 물(0.1% 포름산), 90% 아세트니트릴(0.1% 포름산 함유)로 용출시키고, 0.8분 동안 유지시킨 다음, 초기 조건으로 복귀시킨다. 총 수행 시간 7.0분. 유속: 1.0ml/min.
- [1011] HPLC-방법 E:
- [1012] 칼럼: 50x2.0mm 하이퍼실(Hypersil) C18 BDS; 5 $\mu$ m.
- [1013] 구배: 2.1분에 걸쳐 100% 물(0.1% TFA) 내지 5% 물(0.1% TFA), 95% 아세트니트릴(0.1% TFA 함유)로 용출시키고, 2.3분 후에 초기 조건으로 복귀시킨다.
- [1014] 유속: 1ml/min.
- [1015] 실시예 1 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-메틸설파닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIa-1): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp >300 $^{\circ}$ C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  2.07(3H, s), 5.54(1H, s), 7.38(1H, m), 7.56-7.45(4H, m), 7.65(2H, m), 7.73 (1H, m), 8.55(1H, d), 10.43(1H, s), 12.05(1H, br s); IR (고체) 3259, 3170, 3109, 1618, 1594, 1565, 1525, 1476; MS 334.0 (M+H)<sup>+</sup>
- [1016] 실시예 2 [2-(4-클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-2): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 259-260 $^{\circ}$ C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  2.12 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.64 (2H, d), 7.76 (3H, d), 7.92 (1H, t), 8.70 (1H, d) 11.50 (1H, br s); IR (고체) 1627, 1606, 1557, 1484, 1473, 1433, 1400, 1339, 1286, 1219; MS 368.0 (M+H)<sup>+</sup>
- [1017] 실시예 3 [2-(2,4-디클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-3): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 258-259 $^{\circ}$ C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  2.12 (3H, s),

5.40 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.63 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.92 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.66 (1H, d) 11.20 (1H, br s); IR (고체) 1623, 1610, 1551, 1488, 1435, 1410, 1339, 1284, 1217; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1018] 실시예 4 [2-(4-메톡시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-4): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 264-268°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.04 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.12 (2H, d), 7.53 (1H, t), 7.61 (3H, d), 7.84 (3H, t), 8.63 (1H, d), 11.09 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (고체) 1622, 1598, 1552, 1492, 1404, 1340, 1292, 1249, 1219, 1171, 1161; MS 364.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1019] 실시예 5 [2-(2-에틸페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-5): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 205-208°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.19 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.52-7.64 (3H, m), 7.68 (2H, d), 7.90 (1H, t), 8.68 (1H, d); IR (고체) 3262, 2967, 1632, 1605, 1558, 1492, 1434, 1403, 1344, 1294, 1224, 1162; MS 362.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1020] 실시예 6 {2-[2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-6): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.40 (2H, s), 8.66 (1H, d), 10.73 (1H, br s); IR (고체) 1628, 1603, 1577, 1548, 1512, 1493, 1448, 1417, 1354, 1275, 1196, 1124; MS 470.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1021] 실시예 7 [2-(2-클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-7): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 262-263°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.35 (1H, s), 7.52 (2H, t), 7.65 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.62 (1H, d), 10.97 (1H, br s); IR (고체) 1621, 1603, 1569, 1544, 1491, 1448, 1400, 1376, 1336, 1288, 1208; MS 368.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1022] 실시예 8 [2-(2,3-디클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-8): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.88 (2H, m), 8.62 (1H, d), 10.72 (1H, br s); IR (고체) 1632, 1609, 1561, 1532, 1492, 1432, 1400, 1380, 1345, 1298, 1228, 1162, 1125; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1023] 실시예 9 [2-(3-클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-9): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 248-249°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.66 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.62 (1H, d), 11.10 (1H, br s); IR (고체) 1628, 1611, 1551, 1487, 1432, 1410, 1341, 1292, 1217, 1165; MS 368.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1024] 실시예 10 [2-(1-메틸이미다졸-2-일설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-10): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 255-256°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.19 (3H, s), 3.59 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, t),

8.57 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.13 (1H, br s); IR (고체) 1628, 1565, 1550, 1532, 1492, 1430, 1376, 1333, 1292, 1278, 1211; MS 338.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1025] 실시예 11 [2-(2-하이드록시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-11): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 273-275°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.06 (3H, s), 5.41 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.57-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, t), 8.71 (1H, d), 10.29 (1H, br s), 11.66 (1H, br s); IR (고체) 1623, 1597, 1552, 1485, 1442, 1404, 1354, 1341, 1289, 1221, 1165; MS 350.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1026] 실시예 12 [2-(2,4-디플루오로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-12): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 256-258°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.10 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.33 (1H, t), 7.51-7.58 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.82-7.91 (2H, m), 8.63 (1H, d), 11.06 (1H, br s); IR (고체) 1626, 1608, 1556, 1482, 1409, 1341, 1288, 1270, 1219, 1162, 1140; MS 370.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1027] 실시예 13 [2-(3,4-디메톡시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-13): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 229-232°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.39 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.77 (1H, d), 7.94 (1H, t), 8.72 (1H, d), 11.66 (1H, br s); IR (고체) 1625, 1607, 1551, 1503, 1436, 1404, 1342, 1290, 1254, 1237, 1218, 1161, 1137; MS 394.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1028] 실시예 14 [2-(3-메틸페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-14): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 249-250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.06 (3H, s), 2.36 (3H, s), 5.31 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.48-7.58 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.88 (1H, t), 8.68 (1H, d), 11.66 (1H, br s); IR (고체) 1617, 1587, 1558, 1496, 14414, 1387, 1341, 1283, 1221, 1162, 1140; MS 348.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1029] 실시예 15 [2-(2-메톡시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-15): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 237-239°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.07 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.35 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.60-7.67 (3H, m), 7.87 (1H, t), 8.66 (1H, d), 11.20 (1H, br s); IR (고체) 1632, 1606, 1561, 1480, 1430, 1405, 1344, 1292, 1276, 1251, 1224; MS 364.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1030] 실시예 16 [2-(2-나프탈레닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-16): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 267-270°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.09 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.62-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, t), 8.07 (3H, t), 8.40 (1H, s), 8.66 (1H, d), 11.28 (1H, br s); IR (고체) 1624, 1606, 1550, 1487, 1435, 1407, 1341, 1285, 1216, 1158; MS 384.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1031] 실시예 17 [2-(2,6-디클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-17): 상기 언급된

방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.11 (3H, s), 5.49 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.59-7.67 (2H, m), 7.76 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.60 (1H, d), 10.60 (1H, s); IR (고체) 1618, 1599, 1565, 1533, 1486, 1424, 1401, 1361, 1344, 1285, 1246, 1216, 1188, 1172; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1032] 실시예 18 [2-(3,4-디클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-18): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 268-272°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.11 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.68-7.72 (2H, m), 7.83 (2H, d), 7.88 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.66 (1H, d); IR (고체) 1628, 1607, 1556, 1488, 1436, 14412, 1399, 1367, 1341, 1288, 1216, 1166; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1033] 실시예 19 [2-(벤즈이미다졸-2-일설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-19): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 담회색 고체를 수득한다. mp 192-196°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.60 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.69 (2H, d), 7.76 (2H, m), 7.85 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.79 (1H, s); IR (고체) 1618, 1606, 1569, 1537, 1487, 1411, 1395, 1369, 1343, 1288, 1273, 1170; MS 374.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1034] 실시예 20 [2-(2-아미노페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-20): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 연황색 고체를 수득한다. mp 257-259°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.11-2.30 (3H, 2xbr s), 6.10 (1H, br s), 7.10-7.80 (7H, m), 8.60 (1H, br s), 9.80 (1H, br s), 10.80 (1H, br s); IR (고체) 1623, 1591, 1567, 1538, 1496, 1483, 1410, 1351

[1035] 실시예 21 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐설파닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIa-21): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다. mp 233-236°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.89 (2H, d), 0.98 (2H, d), 1.67 (1H, m), 5.48 (1H, s), 7.54 - 7.73 (7H, m), 7.89 (1H, t), 8.68 (1H, d), 11.60 (1H, br s); IR (고체) 1629, 1606, 1577, 1546, 1509, 1484, 1438, 1413, 1370, 1291, 1219; MS 360.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1036] 실시예 22 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시카보닐페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-22): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 224-225°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.86 (2H, m), 1.67 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.76 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, br s), 12.07 (1H, br s); IR (고체) 1724, 1617, 1593, 1567, 1526, 1478, 1432, 1400, 1361, 1343, 1283, 1260, 1218, 1169, 1128; MS 418.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1037] 실시예 23 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-23): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 241-243°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.55-0.63 (2H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 2.35 (3H, s), 5.72 (1H, s), 7.30-7.60 (6H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (고체) 1617, 1594, 1568, 1529, 1480, 1401, 1344, 1287, 1176, 758, 665, 656; MS (M+H)<sup>+</sup>

[1038] 실시예 24 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-24): 상기

언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 232-234°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.55-0.62 (2H, m), 0.88-0.97 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.22-7.29 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.57 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.04 (1H, s); IR (고체) 3100, 1618, 1592, 1567, 1527, 1477, 1402, 1345, 1284, 1246, 1231, 1171, 1041, 1001, 969, 826, 761, 692, 667; MS (M+H)<sup>+</sup>

[1039] 실시예 25 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디메톡시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-25): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 250-252°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.54-0.60 (2H, m), 0.83-0.91 (2H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.20-7.26 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.45 (1H, s), 12.04 (1H, m); IR (고체) 1617, 1593, 1567, 1530, 1504, 1479, 1457, 1439, 1398, 1364, 1347, 1288, 1269, 1250, 1232, 1181, 1169, 1138, 1037, 1020, 997, 972, 882, 846, 804, 764, 750; MS (M+H)<sup>+</sup>

[1040] 실시예 26 [2-(3-카복시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-[5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIa-26): 방법 G 에 따라서 IIa-22로부터 제조하여 황색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.53 (2H, d), 0.86 (2H, d), 1.65 (1H, m), 5.37 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.68 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.88 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.71 (1H, d), 11.32 (1H, br s); IR (고체) 1702, 1626, 1609, 1559, 1490, 1412, 1355, 1293, 1222, 1170; MS 404.7(M+H)<sup>+</sup>

[1041] 실시예 27 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-27): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 285-288°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.25 (2H, br s), 0.52 (2H, br s), 0.87 (1H, m), 5.54 (1H, br s), 7.42 - 7.77 (4H, m), 8.00 (3H, m), 8.30 (1H, br s), 8.56 (1H, br d), 10.42 및 11.88 (1H, 2 x br s); IR (고체) 1615, 1592, 1562, 1527, 1476, 1398, 1366, 1287, 1240, 1216, 1167, 1158, 1142, 1128, 996, 965; MS 410.7(M+H)<sup>+</sup>

[1042] 실시예 28 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2,4-디플루오로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-28): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 250-253°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.74 (1H, m), 5.67 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53-7.81 (2H, brm), 8.55 (1H, m), 10.47 및 12.10 (1H, 2 x br s); IR (고체) 1614, 1598, 1565, 1525, 1479, 1423, 1398, 1366, 1345, 1285, 1267, 1243, 1213, 1168, 1143, 1114, 1026, 995, 968; MS 396.6(M+H)<sup>+</sup>

[1043] 실시예 29 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일설파닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-29): 상기 언급된 방법 F와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 244°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.13 (2H, s), 0.45 (2H, s), 0.79 (1H, s), 1.73 (4H, s), 2.42 (2H, s), 2.58 (2H, s), 5.28 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.97 (3H, d), 8.23 (1H, s), 8.56 (1H, s), 11.63 (1H, s); IR (고체) 1594, 1561, 1514, 1477, 1423, 1333, 1279, 1251, 990, 808, 744, 657, 651; MS 414.7(M+H)<sup>+</sup>

[1044] 실시예 30 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2,3-디클로로페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-30): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 250-252°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.60 (2H, d), 0.93 (2H, d), 1.70 (1H, m), 5.54 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.76 (1H, t), 7.86 (2H,

d), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, s), 12.04 (1H, s); IR (고체) 1616, 1601, 1570, 1528, 1486, 1432, 1400, 1367, 1335, 1285, 1246, 1210, 1159, 1146, 1051, 1033, 1021, 997; MS 428.6(M+H)<sup>+</sup>

[1045] 실시예 31 [2-(3-클로로페닐설폰닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-31): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 235-238°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.58 (2H, d), 0.92 (2H, d), 1.75 (1H, m), 5.71 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.50 - 7.63 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.75 (1H, t), 8.57 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.08 (1H, s); IR (고체) 1616, 1593, 1562, 1528, 1479, 1456, 1406, 1367, 1343, 1286, 1244, 1216, 1176, 1067, 1051, 997; MS 394.7(M+H)<sup>+</sup>

[1046] 실시예 32 [2-(2-클로로페닐설폰닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-32): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 255-257°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.59 (2H, d), 0.91 (2H, d), 1.71 (1H, m), 5.62 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.85 (1H, d), 8.56 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (고체) 1619, 1596, 1564, 1529, 1480, 1446, 1398, 1370, 1343, 1289, 1246, 1218, 1165, 1148, 1089, 1054, 1030, 997; MS 394.7(M+H)<sup>+</sup>

[1047] 실시예 33 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디메틸페닐설폰닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-33): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 255-256°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.56 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.67 (1H, m), 2.26 및 2.29 (6H, 2 x s), 5.75 (1H, br s), 7.26 (1H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.74 (1H, m), 8.54 (1H, br s), 10.44 및 12.06 (2H, 2 x br s); IR (고체) 1617, 1596, 1569, 1526, 1479, 1459, 1404, 1366, 1343, 1287, 1243, 1218, 1167, 1145, 1017, 996, 966; MS 388.3(M+H)<sup>+</sup>

[1048] 실시예 34 [2-(벤즈이미다졸-2-일설폰닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-34): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 201-203°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.44 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.17 (1H, m), 5.72 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.51-7.81 (5H, m), 8.59 (1H, m), 10.59, 12.06 및 13.17 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1617, 1601, 1572, 1532, 1485, 1402, 1374, 1341, 1290, 1273, 1209, 1168, 1024, 1010, 965; MS 400.2(M+H)<sup>+</sup>

[1049] 실시예 35 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-메톡시카보닐페닐설폰닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-35): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 245-246°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.47 (2H, br s), 0.80 (2H, br s), 1.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.69 (1H, br s), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.76-7.81 (3H, m), 8.02-8.05 (2H, m), 8.57 (1H, m), 10.48 및 12.11 (2H, 2 x br s); IR (고체) 1721, 1712, 1616, 1596, 1572, 1564, 1523, 1481, 1435, 1404, 1360, 1346, 1277, 1181, 1114, 1106, 996, 971; MS 418.2(M+H)<sup>+</sup>

[1050] 실시예 36 [2-(4-아세트아미도-페닐설폰닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-36): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 239-241°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.57 (2H, m), 0.83 (2H, m), 1.69 (1H, m), 2.02 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.73-7.75 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.18, 10.39 및 11.98 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1665, 1618, 1607, 1586, 1572, 1564, 1529, 1482, 1387, 1343, 1320, 1287, 1243, 1221, 1162, 1005, 968; MS 417.2(M+H)<sup>+</sup>

- [1051] 실시예 37 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-1-일설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-37): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 271-273°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.46-0.47 (2H, m), 0.87-0.89 (2H, m), 1.57 (1H, m), 5.01 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.50 (1H, m), 10.29 (1H, br s), 11.84 (1H, br s); IR (고체) 1615, 1592, 1567, 1528, 1483, 1401, 1362, 1343, 1285, 1242, 1219, 1173, 998, 963; MS 410.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1052] 실시예 38 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-38): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 268-271°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.56 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55 (3H, m), 7.75 (3H, d), 8.55 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (고체) 1662, 1620, 1599, 1572, 1531, 1438, 1397, 1370, 1358, 1341, 1323, 1312, 1278, 1265, 1245, 1216, 1161, 1006, 966; MS 391.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1053] 실시예 39 [2-(4-메탄설폰아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-39): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 219-222°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.61 (3H, s), 5.84 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d), 10.31 (1H, s), 11.96 (1H, s); IR (고체) 1621, 1602, 1584, 1567, 1528, 1486, 1351, 1287, 1253, 1207, 1179, 1102, 1091, 983; MS 427.0(M+H)<sup>+</sup>
- [1054] 실시예 40 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-7-메톡시-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-40): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 291-293°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.55 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.45 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (고체); MS 421.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1055] 실시예 41 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-8-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-41): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 262-264°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.94 (2H, 5중), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.45 (2H, t), 3.58 (4H, s), 4.11 (2H, t), 5.60 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.20 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (고체) 3245, 3045, 2954, 2918, 2845, 1663, 1609, 1586, 1527, 1468, 1391, 1332, 1268, 1254, 1159, 1136, 1114, 1054, 995, 823; MS 534.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1056] 실시예 42 [2-(4-메톡시카보닐페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-42): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 257-260°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.95 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.51 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.81 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.51 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 12.03 (1H, br s); IR (고체) 1718, 1618, 1599, 1568, 1531, 1481, 1434, 1395, 1362, 1342, 1286, 1247, 1216, 1156, 1116, 1018, 1003, 968; MS 392.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1057] 실시예 43 [2-(4-카복시페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-43): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 263-265°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 5.50 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.78 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.50 (1H, br s); IR (고체) 1623, 1605, 1574, 1560, 1533, 1490, 1401, 1349, 1318, 1285, 1249, 1216, 1174,

1131, 1088, 1018; MS 378.2(M+H)<sup>+</sup>

- [1058] 실시예 44 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-8-메톡시-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-44): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 247-249°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.11 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.61 (1H, s), 12.11 (1H, br s); IR (고체) 3234, 3052, 2938, 1673, 1618, 1591, 1536, 1481, 1459, 1390, 1372, 1345, 1317, 1267, 1249, 1158, 1058, 985, 830; MS 421.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1059] 실시예 45 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-7-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-45): 방법 I에 따라서 IIa-74로부터 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 153°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.29 (2H, 5중), 3.16 (2H, m), 3.36 (4H, m), 3.57 (4H, m), 4.11 (2H, m), 5.58 (1H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.26 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.06 (1H, br s); IR (고체) 1673, 1614, 1591, 1532, 1486, 1391, 1336, 1254, 1109, 1063, 995; MS 534.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1060] 실시예 46 [2-(4-브로모페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-46): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 5.63 (1H, br s), 7.44 (1H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 8.56 (1H, m), 10.47 및 12.12 (2H, 2 x br s); IR (고체) 1615, 1597, 1565, 1525, 1478, 1396, 1362, 1339, 1285, 1218, 1158, 1034, 1009, 967; MS 412.1/414.1(M+H)<sup>+</sup>
- [1061] 실시예 47 [2-(3-브로모페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-47): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 280-281°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.12 (3H, s), 5.54 (1H, br s), 7.46 (1H, m), 7.55-7.68 (3H, m), 7.75-7.88 (3H, m), 8.81 (1H, m), 10.49 및 12.11 (2H, 2 x br s); IR (고체) 1617, 1600, 1567, 1530, 1483, 1399, 1362, 1342, 1282, 1200, 1168, 1054, 1034, 1005, 967; MS 412.2/414.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1062] 실시예 48 [2-(4-이소프로판설폰아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-48): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 294-297°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.26 (6H, d), 2.13 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.73 (1H, t), 8.53 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, br s); IR (고체) 1613, 1593, 1560, 1530, 1482, 1384, 1364, 1346, 1320, 1290, 1265, 1243, 1216, 1169, 1141, 1084, 1056, 1019, 999, 969, 916; MS 455.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1063] 실시예 49 [2-(4-이소부틸아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-49): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 285-287°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.12-1.13 (6H, m), 1.99 (3H, s), 2.64 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.72-7.77 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.12, 10.41 및 12.04 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1704, 1680, 1617, 1590, 1566, 1516, 1481, 1395, 1358, 1341, 1286, 1247, 1214, 1155, 1052, 1032, 1006, 969; MS 419.3(M+H)<sup>+</sup>

- [1064] 실시예 50 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-50): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 281-282°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.11-1.13 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.33 (2H, m), 5.51 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.55-7.57 (3H, m), 7.71-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.11, 10.41 및 12.04 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1654, 1621, 1599, 1571, 1527, 1476, 1398, 1358, 1341, 1286, 1244, 1216, 1155, 1006, 969; MS 405.3(M+H)<sup>+</sup>
- [1065] 실시예 51 [2-(4-사이클로프로판카보닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-[2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-51): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 300-303°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.82-0.84 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.01 (3H, s), 5.55 (1H, br s), 7.39-7.41 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.53-8.55 (2H, m), 10.40, 10.46 및 12.03 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1664, 1614, 1591, 1560, 1526, 1480, 1432, 1390, 1344, 1288, 1240, 1194, 1177, 1152, 997; MS 417.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1066] 실시예 52 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-8-하이드록시퀴나졸린-4-일]-[2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-52): 황갈색 고체, mp 258-259°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.45 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.95 (1H, d), 9.35 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.26 (1H, s), 12.00 (1H, br s); IR (고체) 3295, 3272, 3181, 3109, 1654, 1591, 1527, 1482, 1459, 1386, 1368, 1314, 1268, 1141, 1077, 991, 814; MS 407.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1067] 실시예 53 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-7-니트로퀴나졸린-4-일]-[2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-53): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.08 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.80 (1H, d), 10.24 (1H, s), 10.85 (1H, s), 12.15 (1H, s); IR (고체); MS 436.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1068] 실시예 54 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-프로판-1-설포닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-54): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 272-273°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.95 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.18 (2H, t), 5.70 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (고체) 1615, 1594, 1563, 1530, 1481, 1389, 1362, 1346, 1325, 1291, 1245, 1147, 969; MS 455.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1069] 실시예 55 [2-(4-에틸설포닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-[2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-55): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 279-280°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.28 (3H, t), 2.19 (3H, s), 3.25 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.61 (1H, d), 10.23 (1H, s), 10.49 (1H, s), 12.13 (1H, s); IR (고체) 1615, 1597, 1564, 1532, 1506, 1485, 1455, 1388, 1361, 1347, 1323, 1294, 1218, 1150, 1033, 1016, 998, 968, 918; MS 441.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1070] 실시예 56 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-7-하이드록시아미노퀴나졸린-4-일]-[2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-56): 방법 J에 따라서 IIa-53로부터 황색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.97 (3H, s), 2.11 (3H, s), 5.19 (1H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 7.65 (2H, d), 7.85 (2H, d), 8.44 (1H, d), 9.27 (1H, br s), 10.49 (1H, s), 11.38 (1H, s), 14.58 (1H, br s); IR (고체); MS 422.2(M+H)<sup>+</sup>

- [1071] 실시예 57 [2-(4-이소부탄카보닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-57): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 281-282°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.95-0.97 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.12 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.56 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.72-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.14, 10.41 및 12.03 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1737, 1658, 1618, 1599, 1566, 1530, 1483, 1432, 1394, 1364, 1343, 1313, 1287, 1242, 1216, 1167, 1151, 1003, 967; MS 433.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1072] 실시예 58 [2-(4-3급-부톡시카보닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-58): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 243-246°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.50 (9H, s), 1.97 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.07 (2H, br s), 7.36 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.12 (1H, br s), 9.58 (1H, s), 11.24 (1H, br s); IR (고체) 1701, 1593, 1559, 1515, 1482, 1396, 1365, 1346, 1308, 1288, 1237, 1154, 1051, 1020, 969; MS 449.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1073] 실시예 59 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-7-아미노퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-59): 방법 K에 따라서 IIa-53으로부터 회백색 고체를 수득한다. mp 264-265 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.09 (1H, s), 5.53 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.68 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.15 (1H, d), 9.83 (1H, br s), 10.19 (1H, s), 10.87 (1H, br s); IR (고체); MS 406.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1074] 실시예 60 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-{2-[4-(2-모르폴린-4-일-아세틸아미노)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-아민 (IIa-60): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 266-267 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.23 (2H, s), 3.69 (4H, m), 5.58 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55-7.62 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.54 (1H, d), 10.02 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (고체) 1686, 1598, 1564, 1533, 1515, 1484, 1387, 1362, 1348, 1291, 1113, 868, 801, 773; MS 476.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1075] 실시예 61 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-메틸설포닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIa-61): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 235-238°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, s), 0.92 (2H, d), 1.82 (1H, br s), 2.98 (3H, s), 5.90 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (3H, m), 7.72 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.16 (1H, br s), 10.38 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (고체) 1621, 1605, 1573, 1532, 1494, 1455, 1375, 1342, 1316, 1290, 1232, 1143, 1113, 985, 972; MS 453.3(M+H)<sup>+</sup>
- [1076] 실시예 62 [2-(4-아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-62): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.16 (3H, s), 5.58 (1H, s), 6.78 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.64 (2H, m), 7.94 (1H, t), 8.74 (1H, d), 11.82 (1H, br s); IR (고체) 1615, 1591, 1561, 1532, 1495, 1480, 1387, 1363, 1344, 1288, 1244, 1148, 966; MS 349.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1077] 실시예 63 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-(2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-63): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.11 (3H, s), 5.93 (1H, s), 7.31-7.68 (8H, m), 8.54 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.38 (1H, s); IR (고체); MS 377.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1078] 실시예 64 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-{2-[4-(4-모르폴린-4-일-부티릴아미노)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-아민

(IIa-64): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 240-243°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.77 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.31-2.38 (8H, m), 3.57 (4H, m), 5.54 (1H, s), 7.39-7.76 (7H, m), 8.53 (1H, br m), 10.15 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.00 (1H, br s); IR (고체); MS 504.3(M+H)<sup>+</sup>

[1079] 실시예 65 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-{2-[4-(2-모르폴린-4-일-에틸카바모일)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-아민 (IIa-65): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 246-248°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.97 (3H, s), 2.43 (4H, br s), 3.30 (2H, s), 3.42 (2H, m), 3.58 (4H, br s), 5.52 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.76 (3H, m), 7.97 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.45 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (고체) 1637, 1618, 1596, 1568, 1530, 1484, 1396, 1362, 1343, 1286, 1247, 1216, 1159, 1116, 1006, 967; MS 490.3(M+H)<sup>+</sup>

[1080] 실시예 66 [8-메톡시-2-(4-메틸설포닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-{5-메틸-2H-피라졸-3-일}-아민 (IIa-66): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 275-277 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.58 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.26-7.36 (3H, m), 7.60 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.13 (1H, s), 11.26 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (고체) 3379, 1622, 1595, 1531, 1481, 1467, 1344, 1326, 1271, 1248, 1143, 1061, 993, 975, 924, 829; MS 457.2(M+H)<sup>+</sup>

[1081] 실시예 67 {2-[4-(2-디메틸아미노-에틸카바모일)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-{5-메틸-2H-피라졸-3-일}-아민 (IIa-67): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 192-193°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.42 (2H, t), 3.40 (2H, q), 5.56 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (3H, m), 7.92 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.44 (1H, s), 12.04 (1H, br s); IR (고체) 1650, 1618, 1593, 1561, 1525, 1481, 1419, 1395, 1361, 1337, 1287, 1247, 1214, 1165, 1004, 969; MS 448.3(M+H)<sup>+</sup>

[1082] 실시예 68 {2-[4-(2-디메틸아미노-아세틸아미노)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-{5-메틸-2H-피라졸-3-일}-아민 (IIa-68): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 241-243°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.33 (6H, s), 3.14 (2H, s), 5.60 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.58 (3H, m), 7.77 (1H, t), 7.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.04 (1H, s), 10.42 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (고체) 1707, 1617, 1601, 1571, 1509, 1485, 1420, 1397, 1365, 1304, 1290, 1243, 1215, 1161, 970, 847, 813, 765, 716, 683, 656; MS 434.3(M+H)<sup>+</sup>

[1083] 실시예 69 [8-하이드록시-2-(4-메틸설포닐아미노-페닐설파닐)-퀴나졸린-4-일]-{5-메틸-2H-피라졸-3-일}-아민 (IIa-69): 담녹색 고체, mp 291-293°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.31 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.96 (1H, d), 9.32 (1H, s), 10.16 (1H, s), 11.28 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (고체) 3256, 1596, 1531, 1460, 1392, 1317, 1334, 1296, 1267, 1146, 993, 968, 931, 824; MS 443.2(M+H)<sup>+</sup>

[1084] 실시예 70 {2-[4-(3-디메틸아미노-프로필카바모일)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-{5-메틸-2H-피라졸-3-일}-아민 (IIa-70): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 핑크색 고체를 수득한다. mp 210-213°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.48 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.38 (2H, br s), 2.93 (2H, s), 5.57 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.80 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.61 (1H, d), 8.74 (1H, s), 10.50 (1H, s), 12.15 (1H, br s); IR (고체) 1682, 1618, 1595, 1567, 1528, 1484, 1400, 1361, 1344, 1285, 1247, 1219, 1172, 1084, 1006, 969; MS 462.3(M+H)<sup>+</sup>

- [1085] 실시예 71 {2-[4-(3-디메틸아미노-프로피오닐아미노)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-71): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 희백색 고체를 수득한다. mp 280°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.60 (6H, s), 2.93 (2H, m), 3.10 (2H, m), 5.64 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.59-7.70 (3H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 8.61 (1H, d), 10.47 (1H, s), 10.48 (1H, s), 12.15 (1H, s).; IR (고체) 1670, 1619, 1598, 1586, 1571, 1534, 1515, 1481, 1397, 1364, 1348, 1286, 1178, 1162, 764; MS 448.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1086] 실시예 72 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-8-메톡시-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-72): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 희백색 고체를 수득한다. mp 265-268°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.49-0.56 (2H, m), 0.79-0.83 (2H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 2.06 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.61 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.74 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.17 (1H, s), 10.26 (1H, s), 11.94 (1H, br s); IR (고체) 3250, 1671, 1617, 1595, 1536, 1480, 1460, 1396, 1373, 1335, 1254, 1160, 1131, 1071, 1011, 984, 869, 815; MS 447.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1087] 실시예 73 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-8-(3-디메틸아미노-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-73): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 희백색 고체를 수득한다. mp 170-172°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.91 (2H, quint.), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.40 (2H, t), 4.10 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.06 (1H, d), 10.20 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (고체) 3234, 3108, 1675, 1614, 1592, 1531, 1484, 1395, 1371, 1338, 1316, 1253, 1161, 1137, 1062, 1038, 994, 958, 823; MS 492.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1088] 실시예 74 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-7-하이드록시-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-74): 방법 H에 따라서 IIa-40으로부터 희백색 고체를 수득한다. mp 246-248°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.72 (2H, d), 8.37 (1H, d), 10.06 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.37 (H, s), 11.95 (1H, br s); IR (고체) 1661, 1633, 1594, 1572, 1539, 1492, 1420, 1389, 1359, 1298, 1223, 1176, 1148, 1087, 1026, 1010, 965; MS 407.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1089] 실시예 75 [2-(4-아세트아미도-페닐설파닐)-7-(3-디메틸아미노-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-75): 상기 언급된 방법 I와 유사한 방식으로 제조하여 희백색 고체를 수득한다. mp 249-250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.90 (2H, quint.), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.42 (2H, m), 4.12 (2H, t), 5.55 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.43 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.98 (1H, br s); IR (고체) 3272, 1677, 1615, 1571, 1558, 1530, 1501, 1434, 1420, 1394, 1344, 1320, 1292, 1263, 1222, 1168, 1048, 1034, 1005, 967, 864, 844; MS 492.4(M+H)<sup>+</sup>
- [1090] 실시예 76 (2-{4-[2-(3급-부톡시카보닐-메틸-아미노)-아세틸아미노]-페닐설파닐}-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-76): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 228-229°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.37 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.02 + 2.03 (3H, 2xs), 2.88 + 2.90 (3H, 2xs), 4.01 + 4.02 (2H, 2xs), 5.52 + 5.57 (1H, 2xs), 7.47 (1H, t), 7.55-7.63 (3H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 8.60 (1H, d), 10.28 + 10.30 (1H, 2xs), 10.45 (1H, s), 12.08 (1H, s).; IR (고체) 1698, 1683, 1653, 1617, 1594, 1559, 1538, 1532, 1507, 1488, 1457, 1418, 1397, 1364, 1346, 1307, 1287, 1246, 1151, 842, 827, 759; MS 520.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1091] 실시예 77 {2-[4-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-페닐설파닐]-퀴나졸린-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민

(IIa-77): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 242-244°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.50-7.60 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.55 (1H, d), 10.10 (1H, br s), 10.42 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (고체) 1674, 1619, 1598, 1570, 1525, 1483, 1417, 1363, 1345, 1298, 1285, 1247, 1160, 966, 827, 804, 784, 763, 712, 670, 653; MS 420.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1092] 실시예 78 [2-(4-아세트아미도페닐설파닐)-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIa-78): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 257-259°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.49 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.57-7.68 (3H, m), 7.75 (2H, d), 8.40 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.75 (1H, s); <sup>19</sup>F NMR (DMSO) d -127.3 ; IR (고체) 1690, 1670, 1637, 1609, 1588, 1543, 1519, 1493, 1456, 1434, 1395, 1366, 1332, 1315, 1289, 1254, 1242, 1032, 838, 829, 808, 744; MS 409.4(M+H)<sup>+</sup>

[1093] 실시예 79 (1H-인다졸-3-일)-(2-페닐설파닐-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIa-79): 상기 언급된 방법 E와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.07 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS 370.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1094] 실시예 80 {2-[(2-하이드록시에틸)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-1): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 갈색 고체를 수득한다. mp 217°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.05 (2H, t), 5.00 (1H, br s), 5.53 (1H, br s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.34 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (고체) 3395, 3155, 3052, 2934, 1623, 1598, 1577, 1475, 1434, 1393; MS 361.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1095] 실시예 81 [2-(메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-2): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 154-156°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.03(3H, s), 3.51(3H, s), 5.70(1H, s), 7.13(1H, m), 7.36-7.25(3H, m), 7.48-7.37 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.98(1H, s), 11.91 (1H s); IR (고체) 1621, 1598, 1578, 1540, 1494, 1473, 1398, 1374; MS 331.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1096] 실시예 82 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-{2-[N-메틸-N-(피리딘-3-일메틸)아미노]-퀴나졸린-4-일}-아민 (IIc-3): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다. mp 177°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 0.45 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.80 (1H, s), 3.16 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.18 (1H, br s), 7.10 (1H, t), 7.34 (2H, s), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR (고체) 3104, 2995, 2936, 1618, 1591, 1559, 1541, 1518, 1477, 1409, 1386, 1350, 1300, 1018, 991, 873, 827; MS 372.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1097] 실시예 83 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIc-4): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO @60°C) δ 2.27(3H, s), 6.47(1H, br s), 6.92(1H, m), 7.31(3H, m), 7.53(1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.37 (2H, d), 9.16 (1H, br s), 10.05 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (고체) 1623, 1601, 1573, 1541, 1478; MS 317.0 (M+H)<sup>+</sup>

- [1098] 실시예 84 (2-벤질아미노-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-5): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 225-227°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.62(2H, d), 7.18 (1H, s), 7.43-7.60(8H, m), 8.22 (1H, s), 9.99 (1H, br s), 12.05 (1H, br s); IR (고체) 1630, 1609, 1578, 1538, 1511; MS 331.0 (M+H)<sup>+</sup>
- [1099] 실시예 85 (2-사이클로헥실아미노-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-6): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 280°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.11-1.44(5H, m), 1.56 (1H, m), 1.71(2H, m), 1.92 (2H, m), 2.26(3H, s), 3.75(1H, s), 6.63 (1H, br s), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.51(1H, m), 8.26(1H, s), 9.97(1H, br s), 12.08(1H, br s), 12.75(1H, br s); IR (고체) 2927, 2853, 1619, 1596, 1569, 1522, 1482; MS 323.0 (M+H)<sup>+</sup>
- [1100] 실시예 86 [2-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-7): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 황록색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 4.15 (4H, m), 6.32 (1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.22 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.66 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.07 (1H, br s), 10.20 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (고체) 3445, 3045, 2968, 2927, 2868, 1618, 1595, 1577, 1559, 1509, 1441, 1377, 1073; MS 375.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1101] 실시예 87 (2-사이클로헥실메틸아미노-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-8): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 211°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.85-1.30 (5H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.22 (3H, s), 3.19 (2H, s), 6.50-7.00 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.51 (1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.97 (1H, br s), 12.04 (1H, br s), 12.75 (1H, br s); IR (고체) 3333, 2927, 2850, 2831, 1627, 1609, 1577, 1540, 1508, 1449, 1422, 1340, 988; MS 337.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1102] 실시예 88 [2-(1H-인다졸-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-9): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 5.93 및 6.89 (1H, 2xbr s), 7.05-8.15 (6H, m), 8.25-8.90 (2H, m), 9.25 및 9.97 (1H, 2xbr s), 10.11 및 10.57 (1H, 2xbr s), 12.15 및 12.80 (2H, 2xbr s); IR (고체) 3456, 3315, 2923, 1613, 1600, 1577, 1549, 1467; MS 357.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1103] 실시예 89 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(피리딘-3-일메틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-10): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 218°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.30 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.0 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (고체) 3308, 2945, 2919, 2858, 1623, 1593, 1577, 1552, 1501, 1475, 1449, 1383; MS 332.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1104] 실시예 90 [2-(3-클로로페닐아미노)-퀴나졸린-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-11): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >250°C, <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.29 (3H, s), 5.30-6.98 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.35 및 10.00 (1H, 2xbr s), 10.14 및 10.64 (1H, 2xbr s), 12.20 및 12.82 (1H, 2xbr s); IR (고체)

3447, 3078, 2945, 2914, 2863, 1618, 1600, 1572, 1549, 1472, 1440, 1403, 1372; MS 351.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1105] 실시예 91 [2-(4-클로로페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-12): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 5.20-6.80 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.42 (1H, s), 9.29 및 9.93 (1H, 2xbr s), 10.13 및 10.55 (1H, 2xbr s), 12.19 및 12.81 (1H, 2xbr s); IR (고체) 3439, 3057, 2957, 1618, 1600, 1586, 1572, 1550, 1504, 1486, 1431, 1413, 1367; MS 351.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1106] 실시예 92 [2-(4-플루오로벤질아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-13): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 216°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.56 (2H, d), 6.30 (1H, br s), 7.05-7.20 (3H, m), 7.31 (1H, d), 7.42 (2H, s), 7.54 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.01 및 10.34 (1H, 2xbr s), 12.09 및 12.75 (1H, 2xbr s); IR (고체) 3333, 2854, 1632, 1609, 1577, 1536, 1508, 1367; MS 349.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1107] 실시예 93 {2-[2-(2-하이드록시에틸)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-14): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 222°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.87 (1H, br s), 5.85 (1H, br s), 7.30-7.53 (5H, m), 7.63 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.68 (1H, d), 10.11 (1H, br s), 11.55 (1H, br s), 12.49 (1H, br s), 13.50 (1H, br s); IR (고체) 3193, 3171, 3111, 3084, 1636, 1577, 1559, 1509, 1486, 1413, 1340, 1058; MS 361.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1108] 실시예 94 [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-15): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.23 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.28 (1H, br s), 7.41 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.57-7.63 (3H, m), 7.87 (1H, t), 10.70 (1H, s), 11.56 (1H, s), 12.63 (1H, br s), 13.25 (1H, br s); IR (고체) 3294, 3271, 3093, 1641, 1586, 1568, 1550, 1513, 1481, 1413, 1336, 1158, 999; MS 356.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1109] 실시예 95 [2-(3-하이드록시메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-16): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.31 (1H, br s), 7.24 (1H, d), 7.33-7.53 (4H, m), 7.61 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.67 (1H, d), 10.61 (1H, br s), 11.52 (1H, br s), 12.59 (1H, br s), 13.10 (1H, br s); IR (고체) 3401, 3209, 3108, 3071, 2975, 2916, 1632, 1609, 1595, 1554, 1485, 1421, 1371, 1348, 1046, 1005, 813; MS 347.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1110] 실시예 96 [2-(3-하이드록시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-17): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s), 6.42 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 6.97 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.47 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.67 (1H, d), 9.76 (1H, s), 10.53 (1H, s), 11.53 (1H, s), 12.58 (1H, br s), 12.99 (1H, br s); IR (고체) 3354, 3027, 2893, 2817, 1654, 1588, 1541, 1490, 1436, 1418, 1332, 1154, 1004; MS 333.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1111] 실시예 97 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIc-18): 상기 언급된 방법

A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 234°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.74 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.91 (1H, s), 5.83 및 6.54 (1H, 2xbr s), 6.94 (1H, t), 7.30 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.27 (1H, s), 9.13 및 9.77 (1H, 2xbr s), 10.07 및 10.52 (1H, 2xbr s), 12.19 및 12.82 (1H, 2xbr s); IR (고체) 3443, 1622, 1595, 1577, 1554, 1486, 1449, 1413, 1376, 1340, 1235, 1171, 988, 806; MS 343.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1112] 실시예 98 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-19): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 117°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.90 (1H, m), 2.32 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.80 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.27 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.43 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.44 (1H, s), 12.55 (1H, br s); IR (고체) 3303, 1618, 1581, 1554, 1536, 1495, 1472, 1436, 1413, 1372, 1336, 1240, 990; MS 357.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1113] 실시예 99 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-20): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 핑크색 고체를 수득한다. mp 120°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.82 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.66 (1H, t), 8.13 (1H, br s), 8.42 (1H, br s), 8.61 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 12.55 (1H, br s); IR (고체) 3457, 3439, 1622, 1604, 1577, 1554, 1481, 1422, 1386, 1363, 1272, 1235, 1035, 985, 821; MS 374.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1114] 실시예 100 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(인단-5-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-21): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp 199-204°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.83 (3H, m), 6.46 (1H, br s), 7.18 (1H, d), 7.26 (1H, br s), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.75 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 9.70 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 12.30 및 12.80 (1H, 2xbr s); IR (고체) 1621, 1601, 1572, 1552, 1495, 1474, 1439, 1425, 1408, 1382, 1363, 1319, 1267; MS 383.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1115] 실시예 101 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(1H-인돌-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-22): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 암갈색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.89 (2H, br s), 1.88 (1H, m), 5.77 및 6.74 (1H, 2xbr s), 6.35 (1H, s), 7.22 (3H, br s), 7.45 (2H, d), 7.65 (1H, s), 8.35 (2H, br s), 8.86, 9.70 및 10.01 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.12 및 12.84 (1H, 3xbr s), 10.94 (s, 1H); IR (고체) 1623, 1603, 1571, 1549, 1495, 1477, 1460, 1419, 1383, 1336, 1264, 1250, 1238; MS 382.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1116] 실시예 102 [2-(4-아세트아미노-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-23): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp >188°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.92 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 5.80 및 6.69 (1H, 2xbr s), 7.22 (2H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.70 (3H, m), 8.35 (1H, br s), 9.01, 9.59 및 10.01 (1H, 3xbr s), 9.19 (1H, s), 10.53, 12.16 및 12.81 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1637, 1624, 1578, 1542, 1502, 1474, 1428, 1403, 1343, 1320, 1307, 1250; MS 414.4 (M+H)<sup>+</sup>

- [1117] 실시예 103 [2-(4-클로로-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-24): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp 244-246°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 2.32 (3H, s), 5.89 및 6.63 (1H, 2xbr s), 7.28 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.17, 9.81 및 10.06 (1H, 3xbr s), 10.58, 12.19 및 12.78 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1615, 1578, 1549, 1475, 1419, 1397, 1365, 1331, 1296, 1261, 1238, 1187, 1139; MS 391.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1118] 실시예 104 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-에틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-25): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp 250-251°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.19 (3H, t), 1.91 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 및 6.64 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.03, 9.66 및 10.05 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.20 및 12.80 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1603, 1574, 1546, 1509, 1497, 1474, 1439, 1417, 1386; MS 371.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1119] 실시예 105 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-프로필페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-26): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 255-256°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.60 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 및 6.63 (1H, 2xbr s), 7.12 (2H, d), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.01, 9.70 및 10.11 (1H, 3x br s), 10.51, 12.17 및 12.80 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1595, 1571, 1545, 1499, 1477, 1442, 1413, 1388; MS 385.6 (M+H)<sup>+</sup>
- [1120] 실시예 106 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-{2-[4-(2-하이드록시에틸)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일}-아민 (IIc-27): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp 255-256°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.90 (1H, m), 2.69 (2H, t), 3.60 (2H, q), 4.62 (1H, t), 5.81 및 6.65 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.05, 9.69 및 10.02 (1H, 3xbr s), 10.52, 12.17 및 12.79 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1632, 1569, 1546, 1483, 1452, 1434, 1402, 1371, 1267, 1231; MS 387.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1121] 실시예 107 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-벤에틸아미노)-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIc-28): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.56 (2H, m), 6.29 (1H, br s), 7.01 (1H, t), 7.12-7.38 (6H, m), 7.48 (1H, t), 8.42 (1H, s), 10.91 (1H, br s), 13.11 (1H, br s); IR (고체) 2922, 1650, 1627, 1577, 1550, 1500, 1482, 1395, 1368, 1004, 832; MS 371.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1122] 실시예 108 [2-(2-사이클로헥실에틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-29): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.70 (2H, s), 0.80-1.00 (4H, m), 1.05-1.30 (4H, m), 1.30-1.50 (3H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.87 (1H, s), 5.40-6.70 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.06 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (고체) 3448, 2920, 2852, 1618, 1600, 1568, 1550, 1486, 1418, 1395, 1367, 1258, 1008, 985; MS 377.4 (M+H)<sup>+</sup>

- [1123] 실시예 109 [2-(4-카복시메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-30): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다. mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 0.72 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.70 (1H, br s); IR (고체) 1663, 1595, 1563, 1509, 1422, 1331, 1240, 1176, 1053, 999; MS 417.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1124] 실시예 110 [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-31): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 222°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.74 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.97 (2H, s), 5.82 및 6.65 (1H, 2xbr s), 7.29 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.92 (2H, m), 8.39 (1H, m), 9.21 및 9.85 (1H, 2xbr s), 9.90 및 10.56 (1H, 2xs), 12.19 및 12.80 (1H, 2xbr s); IR (고체) 1641, 1622, 1595, 1581, 1554, 1513, 1486, 1463, 1408, 1372, 985, 821; MS 382.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1125] 실시예 111 [2-(벤조티아졸-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-32): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 255-256°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, m), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.83 및 6.63 (1H, 2xbr s), 7.27 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.79 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.41 (1H, br s), 8.97 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.58 및 10.10 (1H, 2xbr s), 10.57, 12.21 및 12.85 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1624, 1592, 1575, 1512, 1472, 1411, 1377, 1333, 1244; MS 400.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1126] 실시예 112 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-33): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 245-246°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.90 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.77 및 6.63 (1H, 2xbr s), 7.09 (1H, d), 7.23 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.64 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 9.02, 9.55 및 10.07 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.31 및 12.80 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1620, 1600, 1574, 1552, 1497, 1474, 1436, 1416, 1385, 1262; MS 371.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1127] 실시예 113 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2-페녹시에틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-34): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 203°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.70 (2H, m), 0.88 (2H, m), 1.87 (1H, m), 3.73 (2H, d), 4.16 (2H, s), 5.75 및 6.70 (1H, 2xbr s), 6.93 (1H, t), 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 9.95 및 10.35 (1H, 2xs), 12.13 및 12.75 (1H, 2xbr s); IR (고체) 3434, 1622, 1600, 1572, 1554, 1499, 1476, 1422, 1399, 1385, 1303, 1267, 1226, 1212, 1052, 829; MS 387.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1128] 실시예 114 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(티오펜-2-메틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-35): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 212°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.74 (2H, d), 5.76 및 6.66 (1H, 2xbr s), 6.95 (1H, s), 6.90-7.20 (2H, m), 7.20-8.45 (5H, m), 9.94 및 10.40 (1H, 2xs), 12.13 및 12.71 (1H, 2xbr s); IR (고체) 3444, 2948, 2847, 1622, 1600, 1559, 1500, 1481, 1418, 1390, 1358, 1336, 1313, 1263, 1217, 1185, 1149, 990, 821; MS 363.4 (M+H)<sup>+</sup>

- [1129] 실시예 115 [2-(4-카복시메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-36): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 갈색 고체를 수득한다. mp >210°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, br s), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.76 및 6.54 (1H, 2xs), 7.19 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.84 (2H, d), 8.37 (1H, m), 10.27 및 12.25 (1H, 2xbr s); IR (고체) 1648, 1591, 1555, 1512, 1489, 1428, 1411, 1374; MS 401.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1130] 실시예 116 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(1H-인다졸-5-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-37): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 자주색 고체를 수득한다. mp 268-271°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.90 (2H, m), 1.88 (1H, m), 5.86 및 6.58 (1H, 2xs), 7.22 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.37 (2H, s), 8.58, 9.05 및 9.58 (1H, 3xbr s), 10.01, 10.68 및 12.38 (1H, 3xbr s), 12.90 (1H, s); IR (고체) 1626, 1605, 1576, 1546, 1512, 1495, 1476, 1447, 1431, 1416, 1393, 1261, 1224; MS 383.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1131] 실시예 117 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(피리딘-3-일메틸아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-38): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다. mp 193°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.76, 6.22 및 6.66 (1H, 3xbr s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.00 및 10.32 (1H, 2xs), 12.15 및 12.63 (1H, 2xbr s); IR (고체) 2927, 2850, 1623, 1600, 1577, 1536, 1477, 1418, 1332, 1254, 814; MS 358.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1132] 실시예 118 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시카보닐페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-39): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 228-231°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.88 (3H, s), 5.99 및 6.79 (1H, 2xs), 7.27 (1H, s), 7.46 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.48 (2H, s), 9.36, 9.84 및 10.00 (1H, 3xbr s), 10.63, 12.17 및 12.79 (1H, 3xbr s); IR (고체) 1716, 1615, 1591, 1579, 1557, 1473, 1432, 1416, 1379, 1334, 1298, 1276, 1226, 1191, 1142, 1110, 1020, 985; MS 401.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1133] 실시예 119 [2-(3-카복시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-40): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 298-302°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.50 (2H, d), 7.66 (1H, t), 8.31 (2H, m), 8.41 (1H, d); IR (고체) 1661, 1597, 1578, 1558, 1517, 1486, 1424, 1385; MS 387.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1134] 실시예 120 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-에틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-41): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 186-188°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.22 (3H, t), 1.90 (1H, m), 2.62 (2H, d), 5.81 및 6.70 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.20 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, br s), 9.03, 9.74 및 10.03 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.16 및 12.82 (1H, 3 x br s); IR (고체) 1614, 1580, 1549, 1534, 1493, 1471, 1433, 1409, 1374, 1340, 1240, 1182, 1165, 1138; MS 371.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1135] 실시예 121 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(2,3-디메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-42): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 241-242°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.58

(2H, br s), 0.86 (2H, d), 1.77 (1H, br s), 2.11 (3H, br s), 2.28 (3H, s), 5.77 및 6.14 (1H, 2 x br s), 7.01 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.22 (1H, br s), 7.29 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.49, 8.98 및 9.98 (1H, 3 x br s), 10.48, 12.04 및 12.68 (1H, 3 x br s); IR (고체) 1622, 1603, 1573, 1552, 1495, 1471, 1440, 1428, 1412, 1384, 1268; MS 371.4 (M+H)<sup>+</sup>

- [1136] 실시예 122 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3,4-디메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-43): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회색 고체를 수득한다. mp 144°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, s), 0.86 (2H, d), 1.89 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (3H, s), 5.76 (1H, br s), 6.12 (1H, d), 6.31 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.68 (1H, t), 8.45 및 9.36 (1H, br s, 로타머), 9.42 및 10.54 (1H, s, 로타머), 12.29 및 12.82 (1H, br s, 로타머); IR (고체) 3331, 3000, 2959, 2931, 2836, 1627, 1604, 1577, 1536, 1509, 1463, 1441, 1418, 1336, 1259, 1232, 1200, 1027; MS 403.8 (M+H)<sup>+</sup>
- [1137] 실시예 123 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-44): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회색 고체를 수득한다. mp 207-211°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.81 및 6.71 (1H, 2 x br s), 6.53 (1H, d), 7.19 - 7.85 (7H, m), 8.34 (1H, s), 9.08, 9.79 및 10.06 (1H, 3 x br s), 10.56, 12.16 및 12.82 (1H, 3 x br s); IR (고체) 1611, 1580, 1549, 1533, 1498, 1477, 1430, 1409, 1374, 1337, 1253, 1204, 1180, 1157, 1141, 1041, 1030, 992; MS 373.7 (M+H)<sup>+</sup>
- [1138] 실시예 124 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일)-아민 (IIc-45): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다.
- [1139] 실시예 125 [2-(비페닐-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-46): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp 153°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, s), 0.90 (2H, d), 1.89 (1H, m), 5.83 및 6.70 (1H, br s, 로타머), 7.25 (2H, d), 7.32 (2H, m), 7.50 (3H, t), 7.68 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.22 (1H, br s), 8.40 (1H, br s), 9.20 및 9.89 (1H, br s, 로타머), 10.06 및 10.46 (1H, s, 로타머), 12.17 및 12.84 (1H, br s, 로타머); IR (고체) 3333, 1627, 1609, 1581, 1540, 1504, 1472, 1449, 1426, 1335, 1248, 1216, 1102, 988, 819; MS 419.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1140] 실시예 126 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-페닐프로프-1-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-47): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 189°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.71 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.37 (2H, s), 5.76 및 6.66 (1H, br s, 로타머), 6.95-7.60 (8H, m), 8.10-8.40 (1H, m), 9.89 및 10.30 (1H, br s, 로타머), 12.10 및 12.75 (1H, br s, 로타머); IR (고체) 1622, 1595, 1572, 1545, 1499, 1481, 1417, 1390, 1367, 1048, 997, 829; MS 385.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1141] 실시예 127 [2-(4-아세트아미도-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-48): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp 251°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.92 및 6.80 (1H, br s, 로타머), 7.22 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.40 (1H, s), 9.05 및 9.74 (1H, br s, 로타머), 9.20 (1H, s), 10.05 및 10.54 (1H, br s, 로타머), 12.15 및 12.82 (1H, br s, 로타머); IR (고체) 3309, 2972, 2936, 1641, 1604, 1577, 1536, 1504, 1468, 1423, 1409, 1377, 1341, 1304, 1259, 1223, 1100, 1009, 864; MS 388.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1142] 실시예 128 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(인단-2-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-49): 상기 언

급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 갈색 고체를 수득한다. mp 233-234°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.65 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.83 (1H, s), 2.91 (2H, m), 3.33 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.07 (1H, br s), 7.00-7.60 (8H, m), 8.29 (1H, s), 10.30 (1H, br s), 12.24 (1H, br s); IR (고체) 3425, 2941, 2836, 1622, 1595, 1572, 1540, 1495, 1476, 1426, 1394, 1248, 1025, 1007, 870, 833; MS 383.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1143] 실시예 129 [2-(3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-50): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 240-242°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.10-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.40 (1H, s), 9.05 및 9.74 (1H, br s, 로타머), 10.07 및 10.55 (1H, br s, 로타머), 12.14 및 12.81 (1H, br s, 로타머); IR (고체) 3443, 2914, 2859, 1622, 1586, 1549, 1536, 1481, 1445, 1408, 1372, 1330, 1267, 1239, 1184, 1166, 1139, 993, 838, 806; MS 331.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1144] 실시예 130 [2-(2-클로로-5-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-51): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회색 고체를 수득한다. mp 246-247°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 6.37 (1H, br s), 6.94 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.97 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.42 (1H, br s), 10.17 (1H, br s), 12.19 (1H, br s); IR (고체) 3409, 2918, 2850, 1627, 1591, 1573, 1545, 1513, 1486, 1463, 1418, 1386, 1332, 1291, 1259, 1182, 1000, 827; MS 365.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1145] 실시예 131 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-{2-[4-(모르폴린-1-일)페닐아미노]-퀴나졸린-4-일}-아민 (IIc-52): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회색 고체를 수득한다. mp 275-276°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.71, (2H, s), 0.90 (2H, s), 1.89 (1H, s), 3.05 (4H, s), 3.75 (4H, s), 5.78 및 6.61 (1H, br s, 로타머), 6.93 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.50-7.90 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 및 9.58 (1H, br s, 로타머), 10.07 및 10.47 (1H, br s, 로타머), 12.16 및 12.81 (1H, br s, 로타머); IR (고체) 3245, 2990, 2972, 2959, 2936, 2918, 1618, 1577, 1559, 1509, 1477, 1445, 1413, 1382, 1264, 1223, 1150, 1109, 1050, 923, 882, 823; MS 428.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1146] 실시예 132 [2-(벤조티아졸-6-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-53): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 236-239°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.25 (3H, s), 6.35 (1H, br s), 7.22 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.39 (1H, d), 9.05 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 10.30 (1H, br s), 12.35 (1H, br s); IR (고체) 1622, 1605, 1567, 1546, 1505, 1473, 1441, 1417, 1385, 1341, 1297, 1273, 1253, 1192, 1130; MS 374.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1147] 실시예 133 [2-(3,4-디메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-54): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 249-251°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.18 (3H, br s), 2.21 (3H, br s), 2.24 (3H, br s), 5.92 및 6.80 (1H, 2 x br s), 7.05 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.46 (1H, br s), 7.64 (3H, br s), 8.37 (1H, br s), 9.00, 9.51 및 9.73 (1H, 3 x br s), 10.12, 10.54 및 12.17 (1H, 3 x br s); IR (고체) 1616, 1582, 1547, 1505, 1473, 1452, 1413, 1368, 1334, 1294, 1246, 1210, 1188, 1170, 1139; MS 345.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1148] 실시예 134 [2-(3-에틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-55): 상기 언급된 방법

A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 238-239°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.25 (3H, br s), 2.61 (2H, q), 5.92 및 6.80 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.21 (2H, br s), 7.48 (1H, br s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.09, 9.58 및 10.10 (1H, 3 x br s), 10.54, 12.26 및 12.81 (1H, 3 x br s); IR (고체) 1619, 1556, 1535, 1471, 1441, 1407, 1377, 1341, 1274, 1246, 1185, 1167, 1139, 995; MS 345.5 (M+H)<sup>+</sup>

[1149] 실시예 135 [2-(3-메톡시페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-56): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 212-215°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.25 (3H, br s), 3.77 (3H, s), 5.92 및 6.84 (1H, 2 x br s), 6.55 (1H, d), 7.13 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.41 (1H, br s), 9.10, 9.79 및 10.10 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.13 및 12.82 (1H, 3 x br s); IR (고체) 1610, 1576, 1532, 1494, 1468, 1425, 1337, 1277, 1256, 1201, 1159; MS 347.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1150] 실시예 136 [2-(4-아세트아미도-3-시아노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-57): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 294-296°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.67 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.45 (2H, s), 9.41, 10.35 및 12.18 (2H, 3 x br s), 10.00 (1H, s); IR (고체) 1620, 1583, 1558, 1237, 1508, 1477, 1446, 1413, 1373, 1341, 1292, 1259, 1241, 1180, 1162, 1142, 1105, 1030, 1000; MS 399.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1151] 실시예 137 [2-(2-메톡시비페닐-5-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-58): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 222-223°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.30-8.50 (1H, m); IR (고체) 1625, 1604, 1574, 1556, 1496, 1473, 1444, 1403, 1384, 1258, 1234, 1182, 1018, 824, 806, 755, 698; MS 423.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1152] 실시예 138 [2-(4-아세트아미도페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-59): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 253-256°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.25 (3H, br s), 5.92 및 6.77 (1H, 2 x br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (3H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (2H, d), 8.38 (1H, br s), 9.03 및 10.05 (1H, 2 x br s), 9.81 (1H, s), 12.13 및 12.80 (1H, 2 x br s); IR (고체) 1669, 1635, 1617, 1574, 1535, 1512, 1486, 1422, 1394, 1366, 1316, 1268, 1231, 1184, 1119, 1101; MS 374.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1153] 실시예 139 [2-(4-3급-부톡시카보닐아미노-페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-60): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 238-242°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.48 (9H, s), 2.24 (3H, s), 6.23 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.36 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.30 (1H, d), 9.14 (2H, br s), 10.24 및 12.19 (1H, 2 x br s); IR (고체) 1698, 1620, 1555, 1520, 1475, 1443, 1405, 1371, 1310, 1241, 1167, 1055, 996; MS 432.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1154] 실시예 140 [2-(4-시아노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-61): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 293-298°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.25 (3H, s),

6.50 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d), 8.40 (1H, s), 9.76 (1H, br s), 10.34 (1H, br s), 12.33 (1H, br s); IR (고체) 1633, 1605, 1571, 1517, 1505, 1469, 1418, 1337, 1255, 1174, 1000; MS 342.1 (M+H)<sup>+</sup>

[1155] 실시예 141 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(6-옥소-6,10b-디하이드로-4aH-벤조[c]크로멘-2-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-62): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 293-298°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.72 (3H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 7.66 (2H, t), 7.75 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.77 (1H, t), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.58-8.72 (2H, m), 10.55 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.40 (1H, s); IR (고체) 1707, 1629, 1607, 1579, 1540, 1497, 1488, 1471, 1446, 1428, 1417, 1346, 1332, 1298, 1270, 1255, 1207, 1114, 998, 816, 793, 766, 758, 710, 685; MS 435.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1156] 실시예 142 [2-(비페닐-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-63): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp 206-207°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 6.80 (1H, br s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.30 (1H, br s), 10.16 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (고체) 1593, 1578, 1544, 1498, 1479, 1414, 1384, 1251, 1209, 1003; MS 393.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1157] 실시예 143 [2-(4-메톡시카보닐메틸-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-64): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 245-246°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.99 (0.5H, br s), 6.80 (0.5H, br s), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61-7.80 (3H, m), 8.44 (1H, m), 9.10 (0.5H, br s), 9.78 (0.5H, br s), 10.11 (0.5H, br s), 10.56 (0.5H, br s), 12.18 (0.5H, br s), 12.90 (0.5H, br s); IR (고체) 1732, 1710, 1622, 1581, 1554, 1538, 1508, 1490, 1446, 1411, 1371, 1336, 1306, 1257, 1244, 1204, 1146, 1016, 998, 797, 754, 692; MS 403.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1158] 실시예 144 [2-(4-카복시메틸-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-65): 메탄올/물의 혼합물(3/1, 8ml) 중의 [2-(4-메톡시카보닐메틸-3-메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-64, 200mg, 0.5mmol)의 용액을 1M NaOH (2ml, 2mmol)로 처리한다. 이 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 가열한 다음, 1M HCl(2ml, 2mmol)을 사용하여 중화시킨다. 형성되는 고체를 여과시켜 수집하여 표제 화합물(185mg, 95%)을 담황색 고체로서 수득한다. mp 245°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.27 (6H, 2xs), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.62-7.78 (3H, m), 8.42 (1H, d), 9.34 (1H, d), 10.26 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (고체) 1660, 1590, 1562, 1504, 1427, 1385, 810, 776, 751, 693; MS 389.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1159] 실시예 145 [2-(4-아미노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-66): DCM/TFA(5/1, 12ml) 중의 [2-(4-3급-부톡시카보닐아미노-페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIc-60, 100mg, 0.232mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>에서 연마시킨다. 이로써 생성되는 고체를 여과시켜 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하여 IIc-66(69mg, 90%)을 회백색 고체로서 수득한다. mp 164-167°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.12 (2H, d), 7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.86 (1H, br s), 11.46 (1H, s); IR (고체) 1681, 1512, 1496, 1433, 1415, 1187, 1129; MS 332.4 (M+H)<sup>+</sup>

- [1160] 실시예 146 [2-(4-브로모페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-67): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 290-293°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 6.71 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.38 (1H, m), 9.28, 10.11 및 12.13 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1619, 1572, 1548, 1486, 1436, 1409, 1372, 1238, 1186, 1136, 1071, 997; MS 395.1/397.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1161] 실시예 147 [2-(4-이소부틸릴아미노-페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-68): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다. mp 176-179°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.11 (6H, d), 2.15 (3H, s), 2.62 (1H, m), 6.25 (1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.71 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.00 (1H, s), 10.34 (1H, br s), 11.47 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (고체) 1676, 1653, 1585, 1561, 1512, 1423, 1407, 1312, 1199, 1177, 1128; MS 402.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1162] 실시예 148 (5-에틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(5-에틸-2H-피라졸-3-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-69): 에탄올(10ml) 중의 2,4-디클로로퀴나졸린(0.5g, 2.51mmol) 및 3-아미노-5-에틸피라졸(558mg, 5.02mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.35ml, 2.51mmol)을 가하고, 이로써 생성되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 이로써 생성된 담황색 침전물을 여과시켜 수집하고, 찬 에탄올로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 IIc-69(306 mg, 35%)를 회백색 고체로서 수득한다. mp 248-252°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.30 (m, 6H), 2.72 (m, 4H), 6.12 (br. s, 1H), 6.54 및 6.90 (br. s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.78 (d, 1H); IR (고체) 1639, 1602, 1591, 1555, 1418; MS 349.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1163] 실시예 149 (1H-인다졸-3-일)-(2-페닐아미노-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIc-70): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 6.90 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 11.55 (br. s, 1H), 13.15 (s, 1H); MS 353.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1164] 실시예 150 (1H-인다졸-3-일)-[2-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-71): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.00 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.61 (br. s, 1H), 11.42 (br. s, 1H), 13.12 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1165] 실시예 151 (1H-인다졸-3-일)-[2-(4-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-72): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.08 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (br. s, 1H), 11.50 (br. s, 1H), 12.20 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1166] 실시예 152 [2-(아다만탄-2-일아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (IIc-73): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.83 (br. s, 1H), 0.85 (br. s, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.55 (m, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.60 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS 411.3 (M+H)<sup>+</sup>

- [1167] 실시예 153 (1H-인다졸-3-일)-(2-메틸-페닐-아미노-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIc-74): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 3.27 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.93 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.11 (s, 1H), 12.71 (s, 1H); MS 367.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1168] 실시예 154 [2-(2-클로로-페닐)-아미노-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (IIc-75): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 6.81 (t, 1H), 6.87 (td, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.89 (s, 1H); MS 387.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1169] 실시예 155 (1H-인다졸-3-일)-[2-(2-트리플루오로메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIc-76): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.01 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.15 (m, 1H), 11.62 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1170] 실시예 156 [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (IIc-77): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 11.49 (br. s, 1H), 10.38 (br. s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.87 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1171] 실시예 157 [2-(4-클로로페닐아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-78): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 355.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1172] 실시예 158 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일)-아민 (IIc-79): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 335.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1173] 실시예 159 [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-7-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-80): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 452.0 (M+H)<sup>+</sup>
- [1174] 실시예 160 (7-벤질-2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-81): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 412.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1175] 실시예 161 [6-벤질-2-(4-클로로페닐아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-82): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 446.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1176] 실시예 162 [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-벤질-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-83): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 452.2 (M+H)<sup>+</sup>

- [1177] 실시예 163 (6-벤질-2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIc-84): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 411.9 (M+H)<sup>+</sup>
- [1178] 실시예 164 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민 (IIc-85): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조한다; MS 322.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1179] 실시예 165 [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-아민 (IIc-86): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 13.65 (s, 1H), 12.82 (br. s, 1H), 11.69 (br. s, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.89 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1180] 실시예 166 [2-(4-시아노벤질아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-아민 (IIc-87): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 13.68 (s, 1H), 12.82 (br. s, 1H), 11.70 (br. s, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.59 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1181] 실시예 167 [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(4-플루오로-1H-인다졸-3-일)-아민 (IIc-88): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 13.49 (s, 1H), 11.61 (br. s, 1H), 10.64 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (dd, 3H), 3.88 (s, 2H); MS 410.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1182] 실시예 168 [2-(4-시아노페닐아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (IIc-89): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H), 10.51 (br. s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (t, 1H); MS 378.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1183] 실시예 169 [2-(4-시아노벤질아미노)-퀴나졸린-4-일]-(1H-인다졸-3-일)-아민 (IIc-90): 상기 언급된 방법 A와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 12.91 (br. s, 1H), 11.60 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.84 (br. d, 2H), 4.19 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1184] 실시예 170 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIb-1): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 327-328°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.05-0.07 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 5.68 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.82-8.08 (3H, m), 8.64 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (고체) 1621, 1595, 1575, 1554, 1508, 1480, 1410, 1385, 1320, 1254, 1240, 1212, 1166, 830, 819, 758; MS 394.4 (M+H)<sup>+</sup>

- [1185] 실시예 171 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIb-2): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 담갈색 고체를 수득한다. mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.65 (1H, s), 7.96 (2H, br s), 7.55 (3H, d), 7.76 (2H, m), 7.92 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d), 10.56 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (고체) 1625, 1601, 1571, 1556, 1479, 1377, 1315, 1250, 1236, 1210, 1159; MS 368.7(M+H)<sup>+</sup>
- [1186] 실시예 172 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페녹시-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIb-3): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 황갈색 고체를 수득한다. mp 287-290°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.29 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.46-7.53 (3H, m), 7.85 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.11 (1H, s); IR (고체) 1622, 1602, 1572, 1556, 1542, 1477, 1454, 1402, 1373, 1316, 1249, 1200, 1172, 1158; MS 318.3(M+H)<sup>+</sup>
- [1187] 실시예 173 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIb-4): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 고체를 수득한다. mp 277-279°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.40-0.50 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.71-1.87 (5H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (고체) 1731, 1641, 1614, 1570, 1506, 1495, 1464, 1424, 1362, 1340, 1240, 880, 831, 812, 776, 758; MS 398.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1188] 실시예 174 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페녹시)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIb-5): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 283-284°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.49-0.53 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.40 (3H, s), 5.82 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.35-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.62 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (고체) 1622, 1604, 1576, 1557, 1483, 1419, 1381, 1319, 1253, 1189, 1158, 997, 842, 789, 763; MS 358.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1189] 실시예 175 [2-(3-메톡시페녹시)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIb-6): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 277-278°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.59 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.10 (1H, s); IR (고체) 1623, 1603, 1575, 1556, 1487, 1456, 1430, 1373, 1316, 1253, 1192, 1142, 1046, 1022, 833, 760; MS 348.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1190] 실시예 176 [2-(3,4-디메톡시페녹시)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIb-7): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 277-278°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.70-7.78 (1H, m), 8.63 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.19 (1H, s); IR (고체) 1626, 1603, 1576, 1557, 1509, 1481, 1436, 1409, 1382, 1372, 1318, 1249, 1227, 1195, 1180, 1158, 1120, 1029, 965, 835, 803, 767, 753; MS 378.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1191] 실시예 177 [2-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-퀴나졸린-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIb-8): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 296-299°C (분해); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.13 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.53 (1H,

d), 7.70 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.59 (1H, s); IR (고체) 1602, 1577, 1538, 1508, 1499, 1481, 1455, 1401, 1377, 1323, 1251, 1241, 1169, 1121, 1038, 1022, 951, 935, 863, 813, 752; MS 362.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1192] 실시예 178 [2-(3-메톡시카보닐페녹시)-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIb-9): 상기 언급된 방법 B와 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 269-270°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.88 (1H, s), 7.00-7.90 (7H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 10.65 (1H, s); IR (고체) 1722, 1626, 1605, 1578, 1559, 1507, 1429, 1378, 1317, 1282, 1272, 1255, 1204, 1185, 1096, 1021, 990, 869, 841, 758; MS 362.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1193] 실시예 179 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-페녹시메틸-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIId-1): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 265-267°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.55 (1H, br s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.45 (1H, br s), 12.18 (1H, br s); MS 358.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1194] 실시예 180 (2-벤질옥시메틸-퀴나졸린-4-일)-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-2): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 211-213°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.68 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.28-7.54 (6H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.41 (1H, s), 12.19 (1H, s); MS 372.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1195] 실시예 181 (2-벤질-퀴나졸린-4-일)-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-3): 상기 언급된 방법 D와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 219-221°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.87 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.55 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.15 (1H, s); MS 342.7 (M+H)<sup>+</sup>

[1196] 실시예 182 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2-메틸-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIId-4): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 289-290°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.31 (3H, s), 2.71 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.75 (2H, q), 8.04 (1H, t), 8.82 (1H, s), 11.94 (1H, s), 12.65 (1H, s); IR (고체) 3266, 1636, 1607, 1579, 1479, 1407, 769, 668; MS 240.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1197] 실시예 183 [2-(4-클로로페녹시메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-5): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.58 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.40 (2H, d), 10.25 (1H, br); MS 384.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[1198] 실시예 184 [2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-6): 상기 언급된 방법 C와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.55 (2H, m obscured), 2.75 (2H, m), 5.25 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.08 (2H, d), 7.35 (2H, d), 9.80 (1H, br); MS 370.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1199] 실시예 185 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일설펜)-6-페닐피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-1): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 233-234°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.56 (2H, br s), 1.17 (1H, br m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.49 (3H, m), 7.59 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.88 (2H, m), 8.02 (3H, m), 8.30 (1H, m), 10.01 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR (고체); MS 436.7(M+H)<sup>+</sup>
- [1200] 실시예 186 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메톡시카보닐-페닐설펜)-6-페닐피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-2): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 126-129°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.87 (2H, m), 1.69 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.03 (1H, br s), 7.49 (3H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.94 (1H, s); IR (고체); MS 444.7(M+H)<sup>+</sup>
- [1201] 실시예 187 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-3): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 248-250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.55 (2H, br s), 0.94 (1H, br m), 5.31 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.57-7.66 (3H, m), 7.99-8.03 (4H, m), 8.25 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR (고체); MS 360.7(M+H)<sup>+</sup>
- [1202] 실시예 188 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[5,6-디메틸-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-4): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp >270°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.14 (2H, d), 0.45 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.60 (3H, d), 7.99 (3H, d), 8.21 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (고체) 1560, 1508, 1478, 1288, 1176, 1109, 994, 809, 740, 669; MS 388.7(M+H)<sup>+</sup>
- [1203] 실시예 189 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[5-메틸-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-5): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 197°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.21 (2H, d), 0.51 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.08 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.97 (3H, d), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.70 (1H, s); IR (고체) 1738, 1583, 1563, 1488, 1460, 1364, 1234, 1216, 808, 656; MS 374.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1204] 실시예 190 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-메틸-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-6): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 232°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.15 (2H, s), 0.51 (2H, s), 0.92 (1H, s), 2.20 (3H, s), 5.22 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, d), 7.98 (3H, s), 8.24 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (고체) 1586, 1508.7, 1485, 1282, 1180, 815, 788, 744, 674, 666; MS 374.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1205] 실시예 191 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-(모르폴린-4-일)-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-7): EtOH(10ml) 중의 2,4,6-트리클로로피리미딘(600mg, 3.27mmol) 및 3-아미노-5-사이클로프로필피라졸(403mg, 3.27mmol)의 용액에 트리에틸아민(456μl, 3.27mmol)을 가하고, 이로써 생성되는 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 침광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산/AcOEt 구배)함으로써 정제하여 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-아민(705mg, 80%)을 수득한다.
- [1206] 3급-부탄올(5ml) 중의 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-아민(211mg,

0.781mmol) 및 2-나프탈렌티올(125mg, 0.781mmol)의 용액에 트리에틸아민(174 $\mu$ l, 1.25mmol)을 가하고, 이로써 생성되는 혼합물을 환류 하에 15시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 분별시킨다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상으로 건조시키며 진공 하에 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 헥산/AcOEt 구배)함으로써 정제하여 [6-클로로-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민을 수득한다.

[1207] 상기 형성된 [6-클로로-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (70mg,  $1.78 \times 10^{-4}$  mol)을 모르폴린(3ml)에 용해시키고, 혼합물을 120°C에서 15시간 동안 가열한다. 용매를 증발시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 IIIa-7(50 mg, 63%)을 백색 고체로서 수득한다. mp 118-120°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  0.34-0.91 (4H, 4xm), 1.28 및 1.78 (1H, 2xm), 3.32 (2H, m), 3.60 (6H, m), 5.38-6.16 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.19 및 8.23 (1H, 2 x s), 9.28 및 9.31 (1H, 2 x br s), 11.71 및 11.84 (1H, 2 x br s); IR (고체); MS 445.2(M+H)<sup>+</sup>

[1208] 실시예 192 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-(1-메틸피페라진-4-일)-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-8): 화합물 IIIb-7에 대해 상기 언급된 방법과 실질적으로 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 113-115°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  0.35-0.91 (4H, 4xm), 1.31 및 1.78 (1H, 2xm), 2.17 및 2.19 (3H, 2xs), 2.29 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.61 (2H, m), 5.38-6.20 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.17 및 8.23 (1H, 2xs), 9.26 및 9.32 (1H, 2xbr s), 11.71 및 11.85 (1H, 2xbr s); IR (고체); MS 458.3(M+H)<sup>+</sup>

[1209] 실시예 193[6-(2,6-디메틸페닐)-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-9): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 148-152°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  2.10 (6H, s), 2.26 (3H, d), 5.09 및 6.31 (1H, 2x br s), 7.03 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.59 (2H, t), 7.69 (1H, d), 7.99 (3H, d), 8.28 (1H, s), 9.93 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (고체) 2970, 1739, 1436, 1365, 1229, 1217, 1205; MS 438.3(M+H)<sup>+</sup>

[1210] 실시예 194 [6-(2-메틸페닐)-2-(나프탈렌-2-일설펜)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-10): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 211-214°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  1.41 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.26 및 6.55 (1H, 2x br s), 7.34 (5H, m), 7.62 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.99 (3H, t), 8.30 (1H, s), 9.97 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (고체) 2356, 1615, 1582, 1483, 1265, 851, 822, 761; MS 424.0(M+H)<sup>+</sup>

[1211] 실시예 195 [2-(4-아세트아미도-페닐설펜)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-11): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 153-155°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.96 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); MS 417.2(M+H)<sup>+</sup>

[1212] 실시예 196 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(나프탈렌-2-일설펜)-6-페닐-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-12): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 237-239°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  1.39 (3H, br s), 5.12 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, m), 8.03-8.05 (3H, m), 8.31 (1H, s), 10.00 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (고체); MS 410.2(M+H)<sup>+</sup>

- [1213] 실시예 197 [2-(4-이소부티릴릴아미노-페닐설파닐)-6-페닐피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-13): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 201-202°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.05-1.13 (6H, m), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.93 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.78-7.90 (4H, m), 9.99, 10.12 및 11.84 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1676, 1614, 1586, 1573, 1514, 1483, 1395, 1299, 1262, 1242, 1214, 1168, 1089, 988; MS 445.3(M+H)<sup>+</sup>
- [1214] 실시예 198 [6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-14): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.46 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 11.87 (1H, s); IR (고체); MS 320.3(M+H)<sup>+</sup>
- [1215] 실시예 199 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-15): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 담핑크색 고체를 수득한다. mp 204-206°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.09-1.13 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.88 (2H, m), 9.99, 10.15 및 11.85 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1678, 1623, 1580, 1534, 1496, 1453, 1398, 1307, 1245, 1203, 1119, 1049, 1030, 1004; MS 431.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1216] 실시예 200 [2-(4-사이클로프로판카보닐아미노-페닐설파닐)-6-페닐피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-16): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 253-255°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.82-0.83 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.00 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 6.88 (1H, br s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.89 (2H, m), 9.99, 10.47 및 11.85 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1672, 1621, 1591, 1581, 1573, 1537, 1495, 1448, 1405, 1390, 1312, 1254, 1246, 1202, 1192, 1179, 1119.2, 1005, 959; MS 443.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1217] 실시예 201 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-[4-(프로판-1-설포닐아미노)-페닐설파닐]-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-17): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 232-235°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.94 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.13 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (고체) 1628, 1587, 1545, 1525, 1496, 1455, 1311, 1255, 1236, 1212, 1186, 1140, 1032, 1001, 934; MS 481.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1218] 실시예 202 [2-(4-에탄설포닐아미노-페닐설파닐)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-18): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 담황색 고체를 수득한다. mp 251-254°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.59 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.57 (2H, d), 7.85 (2H, s), 9.99 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 11.90 (1H, br s); IR (고체) 1621, 1585, 1542, 1523, 1495, 1455, 1315, 1257, 1208, 1142, 1049, 1033, 1002, 932; MS 467.2(M+H)<sup>+</sup>
- [1219] 실시예 203 [2-(4-아세트아미도페닐-설파닐)-6-(2-메틸페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-19): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 212-214°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); IR (고체) 1701, 1634, 1588, 1555, 1496, 1390, 1307,

1208, 1169, 823, 803; MS 431.4(M+H)<sup>+</sup>

- [1220] 실시예 204 [2-(4-이소부탄카보닐아미노-페닐설폰아닐)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-20): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 241-243°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.95-0.96 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.43 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.77-7.89 (4H, m), 10.00, 10.13 및 11.84 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1660, 1628, 1589, 1575, 1543, 1525, 1496, 1451, 1398, 1357, 1314, 1301, 1251, 1206, 1108, 995; MS 459.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1221] 실시예 205 [2-(4-아세트아미도-페닐설폰아닐)-5-메틸-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-21): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 담핑크색 고체를 수득한다. mp 276-277°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 2.08 (6H, s), 5.41 (1H, br s), 7.47-7.55 (7H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.89, 10.20 및 11.87 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1676, 1591, 1555, 1540, 1519, 1493, 1393, 1375, 1303, 1260, 1230, 1176, 1148, 1045, 1011, 969; MS 431.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1222] 실시예 206 [2-(4-아세트아미도-페닐설폰아닐)-6-(4-메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-22): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 241-245°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.44 (1H, s), 7.03 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.71 (2H, s), 7.83 (2H, s), 10.12 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.84 (1H, s); IR (고체) 1627, 1606, 1571, 1511, 1313, 1257, 1181, 830; MS 447.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1223] 실시예 207 [6-(3-아세트아미도페닐)-2-(4-아세트아미도-페닐설폰아닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-23): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 갈색 고체를 수득한다. mp 227-230°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.11 (6H, s), 5.34 (1H, s), 6.99 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.49-7.62 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.09-10.18 (2H, br s), 10.23 (1H, s), 12.20 (1H, br s); IR (고체) 1635, 1573, 1533, 1488, 1372, 1318, 1297, 827, 798; MS 474.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1224] 실시예 208 [2-(4-이소프로판설폰아미노-페닐설폰아닐)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-24): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 255-257°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.28 (6H, d), 2.14 (3H, s), 3.32 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.60 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 11.92 (1H, br s); IR (고체) 1625, 1587, 1574, 1545, 1525, 1495, 1313, 1295, 1257, 1234, 1136, 1000, 934; MS 481.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1225] 실시예 209 {2-[4-(2-디메틸아미노-아세틸아미노)-페닐설폰아닐]-6-페닐-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-25): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 213-215°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.15 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.83 (1H, br s), 7.46-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.80-7.92 (5H, m), 9.98 (1H, s), 10.05 (1H, s); IR (고체) 1701, 1617, 1587, 1571, 1509, 1480, 1456, 1304, 1284, 1254, 1238, 1213, 1181, 1156, 987, 833, 782, 754, 695; MS 460.3(M+H)<sup>+</sup>

- [1226] 실시예 210 [2-(3-클로로-벤질설페닐)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-26): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 224-225°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.17 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.60-3.71 (4H, m), 4.30 (2H, s), 5.95 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.23-7.55 (4H, m), 9.31 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (고체) 1557, 1476, 1442, 1401, 1314, 1232, 1121, 1018; MS 417.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1227] 실시예 211 [2-(3-클로로-벤질설페닐)-6-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-27): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 101-102°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.28-3.41 (4H, m), 4.29 (2H, s), 5.78 (1H, brs), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.21-7.50 (4H, m), 9.01 (1H, brs); IR (고체) 1598, 1555, 1527, 1336, 1293, 1117, 1079, 974, 783; MS 405.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1228] 실시예 212 [2-벤질설페닐-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-28): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 황색 검을 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31-2.64 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 4.38 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 7.17-7.49 (5H, m), 7.98-8.18 (1H, m); IR (고체) 1555, 1494, 1371, 1315, 1286, 1233, 999, 977, 801, 774, 709; MS 396.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1229] 실시예 213 [2-벤질설페닐-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-29): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 발포체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (3H, s), 3.39-3.80 (8H, m), 4.39 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20-7.50 (5H, m), 8.10 (1H, s); IR (고체) 1557, 1486, 1442, 1314, 1229, 1213, 1121, 767, 698; MS 383.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1230] 실시예 214 [2-(3-클로로-벤질설페닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-30): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 발포체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40-2.51 (4H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 4.34 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.29 (1H, brs), 6.89 (1H, s), 7.18-7.50 (4H, m); IR (고체) 1553, 1514, 1484, 1446, 1277, 1228, 999, 799; MS 430.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1231] 실시예 215 [2-(4-메톡시-벤질설페닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-31): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 황색 오일을 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.44-2.45 (4H, m), 3.62 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.32 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 6.83-6.85 (2 H, m), 7.34-7.36 (2H, m); IR (고체) 1659, 1554, 1508, 1485, 1449, 1366, 1318, 1302, 1277, 1230, 1166, 1146, 1030, 999, 973, 948; MS 443.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1232] 실시예 216 [2-(4-아세트아미도-페닐설페닐)-6-3급-부틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-32): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 227-228°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.10 (3H, br s), 1.20 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 5.35 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.55 (2H, d), 7.75 (2H, d), 10.1 (1H, br s), 1.15 (1H, s), 12.1 (1H, br s); IR (고체); MS (M+H)<sup>+</sup>

- [1233] 실시예 217 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-33): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 208-209°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.80 (2H, m), 1.08-1.10 (3H, m), 1.65 (1H, br s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.47 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.76-7.77 (2H, m), 7.88-7.98 (2H, m), 10.00, 10.11 및 11.86 (3H, 3 x br s); IR (고체) 1676, 1617, 1575, 1539, 1520, 1485, 1459, 1418, 1395, 1304, 1255, 1243, 1215, 1161, 1071, 990; MS 457.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1234] 실시예 218 [2-(3-클로로-벤질설파닐)-6-(피페리딘-1-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-34): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 234-235°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.40-1.64 (6H, m), 2.13 (3H, s), 3.42-3.51 (4H, m), 4.27 (2H, s), 5.85 (1H, br s), 6.46 (1H, brs), 7.23-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.83 (1H, s); IR (고체) 1598, 1546, 1483, 1398, 1317, 1227, 974, 798, 779; MS 415.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1235] 실시예 219 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-{2-[4-(모르폴린설포닐)-벤질설파닐]-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일}-아민 (IIIa-35): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 2.90-3.01 (4H, m), 3.29-3.36 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.82-6.10 (2H, m), 7.50-7.70 (5H, m); IR (고체) 1550, 1483, 1441, 1346, 1308, 1255, 1160, 1112, 941, 726; MS 532.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1236] 실시예 220 {6-(2-메톡시-에틸아미노)-2-[4-(모르폴린설포닐)-벤질설파닐]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-36): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 193-195°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.51 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.76-5.72 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.61-7.74 (4H, m), 9.03 (1H, brs), 11.81 (1H, brs); IR (고체) 1593, 1555, 1484, 1350, 1298, 1255, 1160, 1107, 936; MS 520.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1237] 실시예 221 {6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-[4-(모르폴린설포닐)-벤질설파닐]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-37): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 206-207°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26-2.40 (4H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.82 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.60-7.74 (4H, m), 9.26 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (고체) 1583, 1558, 1479, 1346, 1231, 1160, 1112, 998, 969, 926; MS 545.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1238] 실시예 222 [6-메톡시메틸-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-38): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.03-1.14 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), OMe under DMSO, 4.22 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 9.86 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 11.79 (1H, brs); IR (고체) 1670, 1593, 1517, 1479, 1393, 1360, 1269, 1174, 1107; MS 399.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1239] 실시예 223 [2-(4-메톡시카보닐-페닐설파닐)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-39): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 204-205°C; <sup>1</sup>H NMR

(DMSO) δ 1.89 (3H, brs), 3.85 (3H, s), DMSO 하의 OMe, 4.23 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.51 (1H, brs), 7.70-7.81 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 9.99 (1H, brs), 11.85 (1H, brs); IR (고체) 1721, 1621, 1583, 1519, 1484, 1289, 1271, 1178, 1119, 1109, 997, 841; MS 386.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1240] 실시예 224 [2-(3,5-디메톡시-벤질설펜올)-6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-40): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.40-3.49 (4H, m), 3.60-3.74 (10H, m), 4.25 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.31-6.61 (5H, m), 9.32 (1H, s), 11.86 (1H, s); IR (고체) 1581, 1556, 1470, 1439, 1315, 1232, 1205, 1159, 1144; MS 443.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1241] 실시예 225 [2-(3,5-디메톡시-벤질설펜올)-6-피롤리딘-4-일-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-41): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.80-1.97 (4H, m), 2.15 (3H, s), 3.43-3.45 (4H, m), 3.69 (6H, s), 4.26 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 6.35 (1H, brs), 6.60 (2H, s), 9.12 (1H, s), 11.88 (1H, s); IR (고체) 1598, 1560, 1474, 1470, 1346, 1303, 1207, 1136, 1050; MS 427.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1242] 실시예 226 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[6-모르폴린-4-일-2-(나프탈렌-2-일메틸설펜올)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIa-42): 상기 언급된 방법 M과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.37-3.50 (4H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.48 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 7.40-7.60 (3H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 9.30 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (고체) 1607, 1555, 1484, 1441, 1398, 1365, 1308, 1231, 1179, 1112; MS 433.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1243] 실시예 227 {2-(4-아세트아미도-페닐설펜올)-6-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐]-피리미딘-4-일}-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-43): 상기 언급된 방법 N과 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다. mp 219-222°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.07 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.52 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.56 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 6.99 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.68-7.78 (3H, m), 7.85 (2H, d); IR (고체) 1606, 1590, 1512, 1482, 1309, 1250, 1238, 1210, 1178, 1151, 1055, 989, 824, 711, 690, 665, 656; MS 518.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1244] 실시예 228 [2-(4-아세트아미도페닐설펜올)-6-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-44): 상기 언급된 방법 P와 유사한 방식으로 제조하여 백색 고체를 수득한다; MS 426.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1245] 실시예 229 [6-하이드록시메틸-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설펜올)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-45): 방법 O에 따라서 IIIa-48로부터 제조하여 백색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.08-1.18 (3H, m), 1.96 (3H, brs), 2.29-2.40 (2H, m), 4.20-4.40 (3H, m), 5.20-5.46 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.79 (2H, d), 9.90 (1H, brs), 10.13 (1H, s), 11.78 (1H, brs); MS 385.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1246] 실시예 230 [2-(4-아세트아미도-페닐설펜올)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-46): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 회백색 고체를 수득한다. mp 249-250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.98 (1H, d), 9.89

(1H, br s), 10.19 (1H, br s), 11.83 (1H, br s); IR (고체) 1657, 1609, 1584, 1515, 1494, 1468, 1395, 1372, 1355, 1330, 1316, 1201, 1175, 1157, 1027, 993; MS 341.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1247] 실시예 231 [6-(1-부톡시카보닐)-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-47): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.90-0.98 (3H, m), 1.03-1.12 (3H, m), 1.31-1.45 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 1.94 (3H, brs), 2.29-2.40 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.49-7.55 (2H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 10.15 (1H, brs), 10.32 (1H, brs), 11.89 (1H, brs); IR (고체) 1736, 1679, 1622, 1584, 1517, 1489, 1284, 1174; MS 455.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1248] 실시예 232 [6-메톡시카보닐-2-(4-프로피오닐아미노-페닐설파닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIa-48): 상기 언급된 방법 L과 유사한 방식으로 제조하여 황색 고체를 수득한다; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.10 (3H, t), 1.94 (3H, brs), 2.35 (2H, q), 3.84 (3H, s), 5.22 (1H, brs), 7.05 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.79 (2H, d), 10.18 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).; IR (고체) 1741, 1679, 1617, 1589, 1512, 1484, 1374, 1284, 1250; MS 413.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1249] 실시예 233 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(6-페닐-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-아민 (IIIc-1): 백색 고체; MS 343.4 (M+H)<sup>+</sup>

[1250] 실시예 234 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(6-페닐-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-아민 (IIIc-2): 백색 고체, mp 267-269°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.87 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 7.20 (1H, m), 7.33-8.05 (9H, m), 10.52 (1H, br s), 11.08 (1H, br s), 12.53 (1H, br s); IR (고체); MS 369.7 (M+H)<sup>+</sup>

[1251] 실시예 235 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-메틸페닐아미노)-6-페닐-피리미딘-4-일]-아민 (IIIc-3): 백색 고체, mp 267-270°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.94 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 7.03 (1H, m), 7.29-7.94 (8H, m), 10.43 (1H, br s), 11.12 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (고체); MS 383.7 (M+H)<sup>+</sup>

[1252] 실시예 236 [2-(4-시아노메틸페닐아미노)-6-페닐-피리미딘-4-일]-(5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIc-4): 담황색 고체, mp 294-297°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.89 (1H, m), 4.06 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.87 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.63-7.90 (5H, m), 7.95 (2H, m), 10.51 (1H, br s), 11.02 (1H, br s), 12.57 (1H, br s); IR (고체); MS 408.8 (M+H)<sup>+</sup>

[1253] 실시예 237 (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-[6-페닐-2-(피리딘-3-일메틸아미노)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIc-5): 회백색 고체, mp 191-193°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H, br s), 6.76 (1H, br s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.77 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (고체); MS 384.8 (M+H)<sup>+</sup>

[1254] 실시예 238 [2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3-니트로페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIc-

6): 회백색 고체;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.95 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.82 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65 (1H, s); MS 422.1 (M+H)<sup>+</sup>

- [1255] 실시예 239 [2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIc-7): 백색 고체; MS 467.7 (M+H)<sup>+</sup>
- [1256] 실시예 240 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(4-실과모일페닐아미노)-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIc-8): 백색 고체; MS 512.6 (M+H)<sup>+</sup>
- [1257] 실시예 241 [2-(4-클로로페닐)아미노-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-9): 백색 고체; MS 367.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1258] 실시예 242 [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-에틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIc-10): MS 335.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1259] 실시예 243 [2-(4-클로로페닐)아미노-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-11): MS 377.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1260] 실시예 244 [2-(4-클로로페닐)아미노-6-에틸-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-12): MS 329.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1261] 실시예 245 (5-3급-부틸-2H-피라졸-3-일)-[2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3-니트로페닐)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIc-13): 회백색 고체;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.32 (9H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s); MS 464.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1262] 실시예 246 [2-(3-클로로페닐)아미노-6-(3-니트로페닐)-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-14): 회백색 고체;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.66 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.85 (1H, s); MS 484.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1263] 실시예 247 [5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[6-페닐-2-페닐아미노-피리미딘-4-일]-아민 (IIIc-15): MS 395.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1264] 실시예 248 [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-16): MS 383.2 (M+H)<sup>+</sup>

- [1265] 실시예 249 [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-17): MS 373.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1266] 실시예 250 [2-(4-클로로페닐아미노)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-18): MS 315.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1267] 실시예 251 [2-(4-클로로페닐)아미노-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-19): MS 329.4 (M+H)<sup>+</sup>
- [1268] 실시예 252 (5,6-디메틸-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-20): MS 295.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1269] 실시예 253 [2-(4-클로로페닐)아미노-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-21): MS 345.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1270] 실시예 254 [2-(벤즈이미다졸-2-일아미노)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-22): MS 351.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1271] 실시예 255 (6-메톡시메틸-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-23): MS 311.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1272] 실시예 256 (6-메틸-2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-[5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIc-24): MS 281.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1273] 실시예 257 [2-(2-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIId-1): MS 392.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1274] 실시예 258 [2-(2-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIId-2): MS 382.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1275] 실시예 259 (6-메틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일)-[5-페닐-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIId-3): MS 358.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1276] 실시예 260 [5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[6-메틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일]-아민 (IIIId-4): MS 348.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1277] 실시예 261 [5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[6-메틸-2-페닐설파닐메틸-피리미딘-4-일]-아민 (IIIId-5): MS 364.1 (M+H)<sup>+</sup>

- [1278] 실시예 262 [6-메틸-2-(4-메틸-페닐설폰아미노메틸)-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-6): MS 388.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1279] 실시예 263 [5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-[6-메틸-2-(4-메틸-페닐설폰아미노메틸)-피리미딘-4-일]-아민 (IIIId-7): MS 378.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1280] 실시예 264 [2-(4-플루오로-페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-8): MS 376.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1281] 실시예 265 [2-(4-플루오로-페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIId-9): MS 366.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1282] 실시예 266 (6-에틸-2-페닐설폰아미노메틸-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-10): MS 326.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1283] 실시예 267 (6-에틸-2-페녹시메틸-피리미딘-4-일)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-11): MS 310.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1284] 실시예 268 [6-에틸-2-(4-플루오로페녹시메틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-12): MS 328.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1285] 실시예 269 [6-에틸-2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-13): MS 322.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1286] 실시예 270 [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-14): MS 392.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1287] 실시예 271 [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-15): MS 330.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1288] 실시예 272 [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메톡시메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-16):  
 백색 고체; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 10.55 (1H, br); MS 360.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1289] 실시예 273 [2-(4-클로로페녹시메틸)-6-메틸-피리미딘-4-일]-[5-(푸란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-아민 (IIIId-17):  
 MS 382.2 (M+H)<sup>+</sup>

- [1290] 실시예 274 (5-메틸-2H-피라졸-3-일)-(2-페닐설파닐메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴나졸린-4-일)-아민 (IIId-7): MS 352.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1291] 실시예 275 [2-(4-메틸페닐설파닐메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헥타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-8): MS 380.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1292] 실시예 276 [2-(1-메틸-1-페닐-에틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헥타피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-9):
- [1293] MS 362.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1294] 실시예 277 [2-(2,6-디클로로벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴나졸린-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-10): MS 388.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1295] 실시예 278 [7-벤질-2-(2,6-디클로로벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-11): MS 479.5 (M+H)<sup>+</sup>
- [1296] 실시예 279 [6-벤질-2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-12): MS 461.2 (M+H)<sup>+</sup>
- [1297] 실시예 280 [2-(4-클로로페녹시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-피리도[4,3-d]피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIId-13): MS 371.3 (M+H)<sup>+</sup>
- [1298] 실시예 281 [2-(2,6-디클로로벤질)-6-메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-18): MS 348.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1299] 실시예 282 [2-(2,6-디클로로벤질)-5,6-디메틸-피리미딘-4-일]-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 (IIIId-19): 백색 고체; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.3-7.1 (3H, m), 5.25 (1H, s), 4.10 (1H, s), 2.30 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.80 (3H, s); MS 362.1 (M+H)<sup>+</sup>
- [1300] 실시예 283 (1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIId-16): <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 13.2(1H, s), 12.0(1H, s), 8.76(1H, m), 8.10(1H, m), 7.85(2H, m), 7.75(1H, m), 7.61(1H, m), 7.41(1H, m), 7.30(2H, m), 7.20(2H, m), 7.12(2H, m), 2.35(2H, m), 1.60(1H, m), 1.35(1H, m); MS: m/z, 378.1 MH<sup>+</sup>; HPLC R<sub>t</sub>=3.21분.
- [1301] 실시예 284 (7-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민 (IIId-17): <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 13.8(1H, s), 12.05(1H, s), 8.75(1H, m), 8.10(1H, m), 7.85(2H, m), 7.60(1H, m), 7.35(3H, m)

7.25-7.10(4H, m), 2.35(2H, m), 1.60(1H, m), 1.35(1H, m); MS: m/z, 396.1 MH<sup>+</sup>; HPLC R<sub>t</sub>=3.26분.

[1302] 실시예 285 (5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II<sub>d</sub>-18): <sup>1</sup>HNMR (DMSO) 13.3(1H, s), 12.0(1H, s), 8.75(1H, m), 8.10(1H, m), 7.85(2H, m), 7.65(2H, m), 7.35(3H, m) 7.20(1H, m), 7.10(2H, m) 2.40 (2H, m), 1.65(1H, m), 1.35(1H, m); MS: m/z, 396.1 MH<sup>+</sup>; HPLC R<sub>t</sub>=3.26분.

[1303] 실시예 286 (5-메틸-1H-피라졸-3-일)-[2-(2-페닐-사이클로프로필)-퀴나졸린-4-일]-아민 (II<sub>d</sub>-19): <sup>1</sup>HNMR (DMSO) 12.8 (1H, s), 11.90(1H, s), 8.80(1H, m), 8.10(1H, m), 7.85(2H, m), 7.30-7.20(5H, m), 6.55 (1H, s) 2.80 (1H, m), 2.55(1H, m), 2.35 (3H,s) 2.00(2H, m); MS: m/z, 342.1 MH<sup>+</sup>; HPLC R<sub>t</sub>=3.13분.

[1304] 생물학적 시험

[1305] 당해 화합물의 단백질 키나제 억제제로서의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주 내에서 검정할 수 있다. 시험관내 검정에는 활성화된 단백질 키나제의 인산화 활성 또는 ATPase 활성의 억제를 결정해주는 검정이 포함된다. 또 다른 시험관내 검정은 해당 단백질 키나제와 결합하는 본 발명의 억제제의 능력을 정량화시켜 준다. 억제제 결합은, 결합에 앞서 억제제를 방사성 표지시키고, 억제제/단백질 키나제 복합체를 분리시킨 다음, 결합된 방사성 표지물의 양을 결정함으로써 측정할 수 있다. 또 다른 한편, 억제제 결합은, 신규한 억제제를 공지된 방사성 리간드에 결합된 단백질 키나제와 함께 항온 배양하는 경쟁 실험을 수행함으로써 결정할 수 있다.

[1306] 생물학적 시험 실시예 1

[1307] GSK-3의 억제에 대한 K<sub>i</sub> 결정

[1308] 표준 커플링된 효소 시스템[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 대상으로 하여 GSK-3β(AA 1-420) 활성을 억제시키는 능력에 대해 스크리닝한다. 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl<sub>2</sub>, 25mM NaCl, 300 μM NADH, 1mM DTT 및 1.5% DMSO를 함유하는 용액 중에서 반응을 수행한다. 본 검정에서의 최종 기질 농도는 20 μM ATP[미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마 케미칼즈(Sigma Chemicals)] 및 300 μM 펩티드[HSSPHQS(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)EDEEE, 미국 캘리포니아주 쉐니베일 소재의 아메리칸 펩타이드(American Peptide)]이다. 반응을 30℃ 및 20nM GSK-3β에서 수행한다. 상기 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300 μM NADH, 30 μg/ml 피루베이트 키나제 및 10 μg/ml 락테이트 데하이드로게나제이다.

[1309] 관심있는 시험 화합물과 ATP를 제외하고는 상기 열거된 시약 전부를 함유하는 검정용 완충 용액 원액을 제조한다. 이러한 검정용 완충 용액 원액(175 μl)을 30℃에서 10분 동안 0.002 μM 내지 30 μM에 걸친 최종 농도의 관심있는 시험 화합물 5 μl와 함께 96 웰 판에서 항온 배양한다. 전형적으로, 딸(daughter) 판에서 DMSO를 사용하여 시험 화합물의 일련의 희석물(10mM 화합물 원액으로부터)을 제조함으로써 12 포인트 적정을 수행한다. ATP 20 μl(최종 농도 20 μM)를 부가함으로써 상기 반응을 개시한다. 분자량 디바이스 스펙트라맥스(Molecular Devices Spectramax) 판 판독기(미국 캘리포니아주 쉐니베일 소재)를 사용하여 30℃에서 10분에 걸쳐 반응 속도를 측정한다. 이러한 반응 속도 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서 K<sub>i</sub> 값을 결정한다.

[1310] 다음 화합물이 GSK-3에 대해 0.1 μM 미만의 K<sub>i</sub> 값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-2, IIa-3, IIa-8, IIa-9, IIa-11, IIa-12, IIa-17, IIa-18, IIa-21 내지 IIa-24, IIa-26, IIa-28, IIa-30 내지 IIa-32, IIa-39, IIa-43, IIa-46, IIa-47, IIa-61, IIc-3, IIc-6, IIc-8, IIc-10 내지 IIc-12, IIc-15, IIc-18, IIc-20 내지 IIc-22, IIc-24, IIc-25, IIc-27, IIc-30 내지 IIc-32, IIc-35 내지 IIc-39, IIc-42, IIc-53, IIc-61, IIc-67, IIc-77, IIc-78, IIb-1, IIb-3, IIb-5, IIb-8, II<sub>d</sub>-1, IIIa-2, IIIa-3, IIIa-6, IIIa-17, IIIa-18, IIIa-24, IIIa-27, IIIc-2 내지 IIIc-5, IIIc-9, IIIc-11, IIIc-12, IIIc-15, IIIc-18, IIIc-19, IIIc-21, IIIc-24, IIIb-1 내지 IIIb-6, IIIb-8 내지 IIIb-10, IIIb-13, IIIb-14, III<sub>d</sub>-20, III<sub>d</sub>-21, II<sub>d</sub>-14, 및 II<sub>d</sub>-19.

[1311] 다음 화합물이 GSK-3에 대해 0.1 내지 1.0 μM의 K<sub>i</sub> 값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-1, IIa-4, IIa-5, IIa-

7, IIa-14, IIa-15, IIa-20, IIa-29, IIa-34 내지 IIa-36, IIa-38, IIa-41, IIa-42, IIa-48, IIa-54, IIa-55, IIa-62, IIa-63, IIa-66, IIa-69, IIa-78, IIc-1, IIc-2, IIc-4, IIc-5, IIc-7, IIc-9, IIc-13, IIc-14, IIc-16, IIc-17, IIc-19, IIc-23, IIc-26, IIc-28, IIc-29, IIc-33, IIc-34, IIc-40, IIc-41, IIc-43 내지 IIc-45, IIc-47 내지 IIc-52, IIc-54 내지 IIc-57, IIc-59, IIc-63 내지 IIc-66, IIc-72, IIc-75, IIc-76, IIc-79, IIc-6, IIb-7, IIb-9, IIc-2, IIc-5, IIc-6, IIIa-1, IIIa-4, IIIa-5, IIIa-7, IIIa-8, IIIa-10, IIIa-11, IIIa-19, IIIa-22, IIIa-23, IIIa-26, IIIa-29, IIIa-30, IIIa-31, IIIa-33, IIIa-34, IIIa-37, IIIa-42, IIIc-1, IIIc-8, IIIc-20, IIIc-23, IIIb-7, IIIb-11, IIIb-12, IIIb-15, IIIb-16, IIc-16, IIc-17, 및 IIc-18.

[1312] 다음 화합물이 GSK-3에 대해 1.0 내지 7.0  $\mu\text{M}$ 의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-10, IIa-13, IIa-25, IIa-40, IIa-45, IIa-49, IIa-50 내지 IIa-52, IIa-64, IIa-65, IIa-67, IIa-68, IIa-71, IIa-72, IIa-74, IIa-76, IIa-77, IIa-81, IIc-58, IIc-60, IIc-62, IIc-68 내지 IIc-71, IIc-74, IIc-3, IIc-4, IIIa-15, IIIa-16, IIIa-21, IIIa-28, IIIa-35, IIIa-36, IIIa-38, IIIa-41, IIIa-43, IIIa-45, IIIa-49, IIIc-10, IIIc-16, IIIc-17, 및 IIIc-22.

[1313] 생물학적 시험 실시예 2

[1314] 오로라-2의 억제에 대한  $K_i$  결정

[1315] 표준 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 대상으로 하여 오로라-2를 억제시키는 능력에 대해 다음 방식으로 스크리닝한다.

[1316] 0.1M HEPES(pH 7.5), 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300mM NADH, 30mg/ml 피루베이트 키나제, 10mg/ml 락테이트 데하이드로게나제, 40mM ATP 및 800  $\mu\text{M}$  펩티드(LRRASLG, 아메리칸 펩타이드)를 함유하는 검정용 완충 용액 원액에 본 발명의 화합물의 DMSO 용액을 30  $\mu\text{M}$ 의 최종 농도로 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 30°C에서 10분 동안 항온 배양한다. 오로라-2 원액 10 $\mu\text{l}$ 를 부가함으로써 상기 반응을 개시하여 본 검정에서 70nM의 최종 농도가 되게 한다. 바이오래드 울트라마크(BioRad Ultramark) 판 판독기[미국 캘리포니아주 헤르쿨레스(Hercules)]를 사용하여 30°C에서 5분 간의 판독 시간에 걸쳐 340nm에서의 흡광도를 모니터함으로써 반응 속도를 수득한다. 이러한 반응 속도 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서  $K_i$  값을 결정한다.

[1317] 다음 화합물이 오로라-2에 대해 0.1  $\mu\text{M}$  미만의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-1 내지 IIa-18, IIa-21 내지 IIa-64, IIa-66, IIa-68, IIa-69, IIa-71 내지 IIa-78, IIa-81, IIc-1 내지 IIc-13, IIc-15 내지 IIc-44, IIc-46 내지 IIc-61, IIc-63 내지 IIc-65, IIc-67 내지 IIc-69, IIb-1 내지 IIb-9, IIc-1 내지 IIc-3, IIIa-1 내지 IIIa-8, IIIa-10 내지 IIIa-13, IIIa-15 내지 IIIa-32, IIIa-36 내지 IIIa-41, IIIa-44 내지 IIIa-49, IIIc-1 내지 IIIc-5, IIIc-12, 및 IIIc-15.

[1318] 다음 화합물이 오로라-2에 대해 0.1 내지 1.0  $\mu\text{M}$ 의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-20, IIa-65, IIa-67, IIa-70, IIa-80, IIc-14, IIc-66, IIc-5, IIc-6, IIIa-14, IIIa-33 내지 IIIa-35, IIIc-9, IIIc-11, IIIb-1, IIIb-2, IIIb-7, IIIb-10 내지 IIIb-13, IIIb-15, IIIb-16, 및 IIIc-20.

[1319] 다음 화합물이 오로라-2에 대해 1.0 내지 10.0  $\mu\text{M}$ 의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-10, IIc-71, IIc-75, IIc-76, IIc-4, IIIa-42, IIIa-43, IIIc-10, IIIb-3-6, IIIb-8, IIIb-9, 및 IIIb-14.

[1320] 생물학적 시험 실시예 3

[1321] CDK-2 억제 검정

[1322] 표준 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 대상으로 하여 CDK-2를 억제시키는 능력에 대해 다음 방식으로 스크리닝한다.

[1323] 0.1M HEPES(pH 7.5), 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300mM NADH, 30mg/ml 피루베이트 키나제, 10mg/ml 락테이트 데하이드로게나제, 100mM ATP 및 100  $\mu\text{M}$  펩티드(MAHHHRSPKRAKAKK, 아메리

칸 펩타이드)를 함유하는 검정용 완충 용액 원액에 본 발명의 화합물의 DMSO 용액을 30  $\mu$ M의 최종 농도로 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 30°C에서 10분 동안 항온 배양한다.

- [1324] CDK-2/사이클린 A 원액 10 $\mu$ l를 부가함으로써 상기 반응을 개시하여 본 검정에서 25nM의 최종 농도가 되게 한다. 바이오래드 울트라마크 판 판독기(헤르칼레스)를 사용하여 30°C에서 5분 간의 판독 시간에 걸쳐 340nm에서의 흡광도를 모니터링함으로써 반응 속도를 수득한다. 이러한 반응 속도 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서  $K_i$  값을 결정한다.
- [1325] 다음 화합물이 CDK-2에 대해 1 $\mu$ M 미만의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-14, IIa-36, IIc-15, IIc-25, IIc-27, IIc-32, IIc-53, 및 IIIc-4.
- [1326] 다음 화합물이 CDK-2에 대해 1.0 내지 20.0  $\mu$ M의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-38, IIa-40, IIa-44, IIa-52, 및 IIa-54.
- [1327] 생물학적 시험 실시예 4
- [1328] ERK 억제 검정
- [1329] 분광 광도 측정 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 대상으로 하여 ERK-2의 억제에 대해 검정한다. 본 검정에서는, 고정 농도의 활성화 ERK-2(10nM)를, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 200  $\mu$ M NADH, 150 $\mu$ g/ml 피루베이트 키나제, 50 $\mu$ g/ml 락테이트 데하이드로게나제 및 200  $\mu$ M 에르크티드(erk tide) 펩티드를 함유하는, 0.1M HEPES 완충제(pH 7.5) 중의 DMSO(2.5%)에서, 30°C 하에 10분 동안 각종 농도의 당해 화합물과 함께 항온 배양한다. 65  $\mu$ M ATP를 부가함으로써 상기 반응을 개시한다. 340nm에서의 흡광도 감소율을 모니터링한다. 이러한 감소율 데이터로부터 억제제 농도의 함수로서 IC<sub>50</sub> 값을 평가한다.
- [1330] 다음 화합물이 ERK-2에 대해 1 $\mu$ M 미만의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIc-15, IIc-27, IIc-32, IIc-53, 및 IIIc-4.
- [1331] 다음 화합물이 ERK-2에 대해 1.0 내지 20.0  $\mu$ M의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIc-18, IIc-25 및 IIa-36.
- [1332] 생물학적 시험 실시예 5
- [1333] AKT 억제 검정
- [1334] 표준 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 화합물을 대상으로 하여 AKT를 억제시키는 능력에 대해 스크리닝한다. 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl<sub>2</sub>, 25mM NaCl, 1mM DTT 및 1.5% DMSO의 혼합물에서 검정을 수행한다. 본 검정에서의 최종 기질 농도는 170  $\mu$ M ATP(시그마 케미칼즈) 및 200  $\mu$ M 펩티드(RPRAATF, 아메리칸 펩타이드)이다. 검정을 30°C 및 45nM AKT에서 수행한다. 상기 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300  $\mu$ M NADH, 30 $\mu$ g/ml 피루베이트 키나제 및 10 $\mu$ g/ml 락테이트 데하이드로게나제이다.
- [1335] 관심있는 시험 화합물, AKT 및 DTT를 제외하고는 상기 열거된 시약 전부를 함유하는 검정용 완충 용액 원액을 제조한다. 이러한 검정용 완충 용액 원액(56 $\mu$ l)을 384 웰 판에 놓아둔 다음, 시험 화합물(최종 화합물 농도 30  $\mu$ M)을 함유하는 2mM DMSO 원액 1 $\mu$ l를 가한다. 상기 판을 30°C에서 약 10분 동안 예비 항온 배양하고, 10 $\mu$ l의 효소(최종 농도 45nM) 및 1mM DTT를 부가함으로써 반응을 개시시킨다. 바이오래드 울트라마크 판 판독기(헤르칼레스)를 사용하여 30°C에서 5분 간의 판독 시간에 걸쳐 반응 속도를 수득한다. 시험 화합물을 함유하지 않고 상기 검정용 혼합물과 DMSO를 함유하는 표준 웰에 비해 50% 이상의 억제를 나타내는 화합물을 적정하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정한다.
- [1336] 다음 화합물이 AKT-3에 대해 1.0 내지 20.0  $\mu$ M의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIc-18, IIc-22, IIc-25,

IIC-27, IIC-31, IIC-32, IIC-37, IIC-39, IIC-42, 및 IIC-53.

- [1337] 생물학적 시험 실시예 6
- [1338] Src 억제 검정
- [1339] 방사능-이용 검정 또는 분광 광도 측정 검정을 이용하여, 당해 화합물을 사람 Src 키나제의 억제제로서 평가하였다.
- [1340] Src 억제 검정 A: 방사능-이용 검정
- [1341] 당해 화합물을 대상으로 하여, 바쿨로바이러스성 세포로부터 발현 및 정제된 완전한 길이의 재조합 사람 Src 키나제[공급원: 업스테이트 바이오테크놀로지(Upstate Biotechnology), 카탈로그 번호 14-117]의 억제제로서 검정한다. Src 키나제 활성은, ATP로부터의 <sup>33</sup>P를 Glu:Tyr=4:1 조성의 무작위 폴리 Glu-Tyr 중합체 기질(시그마, 카탈로그 번호 P-0275)의 티로신 내로 혼입함으로써 모니터링한다. 다음은 검정 성분들의 최종 농도이다: 0.05M HEPES, pH 7.6, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM DTT, 0.25mg/ml BSA, 10 μM ATP(반응당 1 내지 2 μCi <sup>33</sup>P-ATP), 5mg/ml 폴리 Glu-Tyr 및 재조합 사람 Src 키나제 1 내지 2단위. 전형적인 검정에서는, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 예비-혼합하고, 이를 검정용 판 웰에 등분한다. DMSO에 용해된 억제제를 상기 웰에 가하여 2.5%의 최종 DMSO 농도를 수득한다. 상기 검정용 판을 30°C에서 10분 동안 항온 배양한 후, <sup>33</sup>P-ATP와의 반응을 개시한다. 20분 동안 반응시킨 후, 상기 반응물을 20mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 함유하는 10% 트리클로로아세트산(TCA) 150 μl로 급냉시킨다. 이어서, 이와 같이 급냉시킨 샘플을, 필터 판 진공 집합체 상에 설치된 96-웰 필터 판(와트만, UNI-필터 GF/G 유리 섬유 필터, 카탈로그 번호 7700-3310)에 옮긴다. 필터 판을 20mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 함유하는 10% TCA로 4회 세척한 다음, 메탄올로 4회 세척한다. 이어서, 신틸레이션 유체 200 μl를 각 웰에 가한다. 상기 판을 밀봉시키고, 필터와 결합된 방사능의 양을 탑카운트(TopCount) 신틸레이션 계수기 상에서 정량화한다. 혼입된 방사능을 억제제 농도의 함수로서 그래프화한다. 상기 데이터를 경쟁적 억제 역학 모델에 맞추어 해당 화합물에 대한 K<sub>i</sub>를 수득한다.
- [1342] Src 억제 검정 B: 분광 광도 측정 검정
- [1343] 커플링된 효소 검정[참조: Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여, 폴리 Glu-Tyr 기질의 사람 재조합 Src 키나제-촉매된 인산화에 의해 ATP로부터 생성된 ADP를 정량화한다. 이 검정에서는, NADH의 1개 분자를, 해당 키나제 반응에서 생성된 ADP 매분자 마다 NAD로 산화시킨다. NADH의 소멸은 편리하게 340nm에서 추적할 수 있다.
- [1344] 다음은 검정 성분들의 최종 농도이다: 0.025M HEPES, pH 7.6, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM DTT, 0.25mg/ml 폴리 Glu-Tyr 및 25nM의 재조합 사람 Src 키나제. 상기 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 200 μM NADH, 30 μg/ml 피루베이트 키나제 및 10 μg/ml 락테이트 데하이드로게나제이다.
- [1345] 전형적인 검정에서는, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 예비-혼합하고, 이를 검정용 판 웰에 등분한다. DMSO에 용해된 억제제를 상기 웰에 가하여 2.5%의 최종 DMSO 농도를 수득한다. 상기 검정용 판을 30°C에서 10분 동안 항온 배양한 후, 100 μM ATP와의 반응을 개시한다. 시간에 따른 340nm에서의 흡광도 변화, 즉 반응 속도를, 몰레콜라 디바이시스 판 판독기 상에서 모니터링한다. 억제제 농도 함수로서의 상기 반응 속도 데이터를 경쟁적 억제 역학 모델에 맞추어 해당 화합물에 대한 K<sub>i</sub>를 수득한다.
- [1346] 다음 화합물이 Src에 대해 100nM 미만의 K<sub>i</sub> 값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-8, IIa-21, IIa-23, IIa-24, IIa-27, IIa-28, IIa-30 내지 IIa-33, IIb-1, IIb-4, IIb-5, IIC-3, IIC-8, IIC-10, IIC-13, IIC-15, IIC-18, IIC-19, IIC-21 내지 IIC-24, IIC-31 내지 IIC-35, IIC-37 내지 IIC-39, IIC-41 내지 IIC-44, IIC-51, IID-1, IID-2, IIIa-1, IIIa-6 내지 IIIa-8, IIIa-26 내지 IIIa-30, 및 IIIC-1 내지 IIIC-5.
- [1347] 다음 화합물이 Src에 대해 100nM 내지 1 μM의 K<sub>i</sub> 값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-1, IIa-2, IIa-7, IIa-9, IIa-12, IIa-14, IIa-22, IIa-25, IIa-26, IIa-29, IIa-34 내지 IIa-42, IIa-46, IIa-47, IIa-49 내지 IIa-

52, IIa-56, IIa-57, IIa-59, IIa-61, IIa-62, IIa-66, IIa-67, IIa-69, IIa-72, IIa-73, IIa-75, IIb-6, IIb-8, IIc-4 내지 IIc-7, IIc-9, IIc-11, IIc-12, IIc-14, IIc-16, IIc-17, IIc-20, IIc-25 내지 IIc-30, IIc-36, IIc-40, IIc-46 내지 IIc-50, IIc-52 내지 IIc-61, IIc-63 내지 IIc-65, IIc-67, IIc-69, IIc-3, IIIa-2 내지 IIIa-5, IIIa-11, IIIa-14 내지 IIIa-18, IIIa-22 내지 IIIa-24, IIIa-31, IIIa-33, IIIa-35, IIIa-38 내지 IIIa-43, 및 IIIa-47.

[1348] 다음 화합물이 Src에 대해 1 내지 6  $\mu$ M의  $K_i$  값을 나타내는 것으로 밝혀졌다: IIa-13, IIa-20, IIa-44, IIa-45, IIa-48, IIa-54, IIa-55, IIa-63, IIa-65, IIa-68, IIa-70, IIa-71, IIa-74, IIa-77, IIa-78, IIa-81, IIb-3, IIb-9, IIc-1, IIc-2, IIc-66, IIc-68, IIIa-13, IIIa-21, IIIa-25, IIIa-34, IIIa-36, IIIa-37, 및 IIIa-44.

[1349] 본 발명자들이 지금까지 본 발명의 수 많은 양태들을 제시하긴 하였지만, 본 발명의 기본 구성을, 본 발명의 화합물 및 방법을 활용하는 기타 양태를 제공하도록 변형시킬 수 있다는 것은 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예로서 제시된 구체적인 양태에 의해 규정되는 것이 아니라 첨부된 청구의 범위에 의해 규정되어야 한다는 것을 인지해야 할 것이다.