



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0056738
(43) 공개일자 2024년04월30일

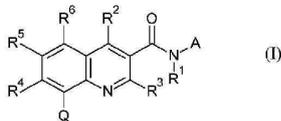
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
 A61K 31/538 (2006.01) A61K 31/5386 (2006.01)
 A61P 33/10 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
 C07D 409/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 C07D 498/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 C07D 405/12 (2013.01)
 A61K 31/4709 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7011292
- (22) 출원일자(국제) 2022년09월07일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년04월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/074866
- (87) 국제공개번호 WO 2023/036821
 국제공개일자 2023년03월16일
- (30) 우선권주장
 21195853.3 2021년09월09일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
 엘랑코 애니멀 헬스 게엠베하
 독일 40789 몬하임 암 라인 알프레드-노벨-슈트라
 세 50
- (72) 발명자
 휘브쉬, 발터
 독일 42113 부퍼탈 빌트스타이크 22
 그리베노브, 닐스
 독일 41541 도르마겐 쿠르튀르슈텐스트라세 39
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장덕순, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 신규 퀴놀린 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 신규 퀴놀린 화합물을 포함한다.



(여기서, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 Q는 본원에 정의된 바와 같음) 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 조합물, 및 단독 작용제로서 또는 다른 활성 성분과 조합하여 질환, 특히 연중 감염의 치료, 제어 및/또는 예방을 위한 제약 조성물을 제조하기 위한 상기 화합물의 용도를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/538 (2013.01)
A61K 31/5386 (2013.01)
A61P 33/10 (2018.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 498/08 (2013.01)

(72) 발명자

쾡, 웨이

독일 40789 몬하임 추어 알래우헤라이 12

하이슬러, 이링

독일 40593 뒤셀도르프 프란츠-히체-스트라쎄 5

쿨케, 다니엘

독일 51375 레버쿠젠 딜링거 스트라쎄 13

비른겐, 키르스텐

독일 50859 쾰른 펠트하젠베크 23

타타오우이, 초아임

프랑스 68170 릭사임 뒤 헥토르 베를리오즈 6

셀바흐, 클라우디아

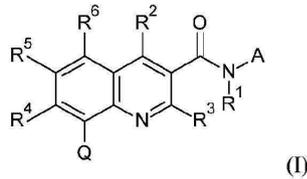
독일 42929 베르멜스키르헨 그루네발트 90

명세서

청구범위

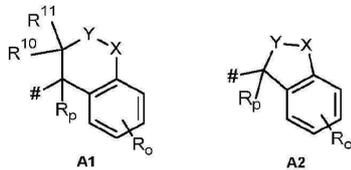
청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.



여기서:

A는 A1 또는 A2이고,



o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -OH, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₃-C₆-시클로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, -S-C₁-C₄-할로게노알킬, -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X, Y는 독립적으로 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR⁷R⁸이거나, 또는

X, Y는 함께 -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- 및 -SO₂-O-로 이루어진 군으로부터 선택된 고리원을 형성하고,

R₁은 수소, 시아노, -CHO, -OH, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₃-C₆-할로게노시클로알킬, C₃-C₄-알케닐, C₃-C₄-알키닐, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬-C₁-C₃-알킬, 시아노-C₁-C₄-알킬, -NH-C₁-C₄-알킬, -N(C₁-C₄-알킬)₂, NH₂-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알킬-NH-C₁-C₄-알킬-, (C₁-C₄-알킬)₂N-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알킬-C(O)-, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬-C(O)-, C₁-C₄-알콕시-C(O)-, 벤질옥시-C(O)-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-C(O)-, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬;

페닐-C₁-C₄-알킬, 이는 할로젠, -OH, -NO₂, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂,

-S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환됨;

헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬, 여기서 헤테로시클릴 치환기는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로젠, -OH, -NO₂, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 4-티옥소아제티딘-2-일, 2-티옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-메르캅토시클로부틸, 3-메르캅토시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 2-클로로시클로부틸, 3-클로로시클로부틸, 2,2-디클로로시클로부틸, 3,3-디클로로시클로부틸, 2-브로모시클로부틸, 3-브로모시클로부틸, 2,2-디브로모시클로부틸, 3,3-디브로모시클로부틸, 2-아이오도시클로부틸, 3-아이오도시클로부틸, 2,2-디아이오도시클로부틸, 3,3-디아이오도시클로부틸, 3-메톡시이미노시클로부틸, 2-플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸,

5- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로아릴, 이들 각각은 할로젠, -OH, -옥소, -NO₂, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₁-C₄-알킬-C(O)-, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^5 는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알콕시, C_1-C_4 -알킬-C(O)-, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{-알킬})_2$, $-S-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-S(O)-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-SO_2-C_1-C_4\text{-알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^6 은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알콕시, C_1-C_4 -알킬-C(O)-, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{-알킬})_2$, $-S-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-S(O)-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-SO_2-C_1-C_4\text{-알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^7 은 수소, -OH, 플루오린, C_1-C_4 -알킬 및 C_1-C_4 -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^8 은 수소, -OH, 플루오린, C_1-C_4 -알킬 및 C_1-C_4 -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 R^7 및 R^8 은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하거나,

또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 -시클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고,

R^9 는 수소, C_1-C_4 -알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬 및 C_1-C_4 -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{10} 은 수소, -OH, C_1-C_4 -알킬 및 C_1-C_4 -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{11} 은 수소, C_1-C_4 -알킬 및 C_1-C_4 -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_3-C_6 -시클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고,

Q는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 페닐을 나타내고,

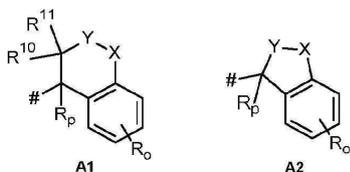
여기서 Y가 O, S 또는 $N-R^9$ 인 경우에, R^7 , R^8 , R^{10} 및 R^{11} 중 어느 것도 -OH 또는 C_1-C_4 -알콕시가 아니고,

여기서 X가 O, S 또는 $N-R^9$ 인 경우에, R^7 및 R^8 중 어느 것도 -OH 또는 C_1-C_4 -알콕시가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A는 A1 또는 A2이고,



o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -OH, C_1-C_4 -알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬, C_1-C_4 -알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알콕시, C_3-C_6 -시클로알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-알}$

킬), $-N(C_1-C_4\text{-알킬})_2$, $-S-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-S(O)-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-SO_2-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-S-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$, $-S(O)-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$ 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-SO_2-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_p 는 수소, $C_1-C_4\text{-알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X , Y 는 독립적으로 CR^7R^8 , O , S , 및 $N-R^9$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR^7R^8 이거나, 또는

X , Y 는 함께 $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^9-$, $-S(O)-NR^9-$, $-SO_2-NR^9-$ 및 $-SO_2-O-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 고리원을 형성하고,

R_1 은 수소, 시아노, $-CHO$, $-OH$, $C_1-C_4\text{-알킬}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$, $C_1-C_4\text{-알콕시}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_1-C_4\text{-할로게노알콕시}$, $C_3-C_6\text{-시클로알킬}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_3-C_6\text{-할로게노시클로알킬}$, $C_3-C_4\text{-알케닐}$, $C_3-C_4\text{-알키닐}$, $C_1-C_4\text{-알콕시}-C_1-C_4\text{-알킬}$, $C_3-C_6\text{-시클로알킬}-C_1-C_3\text{-알킬}$, 시아노- $C_1-C_4\text{-알킬}$, $-NH-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-N(C_1-C_4\text{-알킬})_2$, $NH_2-C_1-C_4\text{-알킬}$, $C_1-C_4\text{-알킬}-NH-C_1-C_4\text{-알킬}$, $(C_1-C_4\text{-알킬})_2N-C_1-C_4\text{-알킬}$, $C_1-C_4\text{-알킬}-C(O)-$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_1-C_4\text{-할로게노알킬}-C(O)-$, $C_1-C_4\text{-알콕시}-C(O)-$, 벤질옥시- $C(O)-$, $C_1-C_4\text{-알콕시}-C_1-C_4\text{-알킬}-C(O)-$, $-SO_2-C_1-C_4\text{-알킬}$, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-SO_2-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$;

페닐- $C_1-C_4\text{-알킬}$, 이는 할로젠, $-OH$, $-NO_2$, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$, $C_1-C_4\text{-알콕시}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_1-C_4\text{-할로게노알콕시}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{-알킬})_2$, $-S-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-S(O)-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-SO_2-C_1-C_4\text{-알킬}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-S-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-S(O)-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$ 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-SO_2-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환됨;

헤테로시클릴- $C_1-C_4\text{-알킬}$, 여기서 헤테로시클릴 치환기는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로젠, $-OH$, $-NO_2$, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$, $C_1-C_4\text{-알콕시}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $C_1-C_4\text{-할로게노알콕시}$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{-알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{-알킬})_2$, $-S-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-S(O)-C_1-C_4\text{-알킬}$, $-SO_2-C_1-C_4\text{-알킬}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-S-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-S(O)-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$ 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 $-SO_2-C_1-C_4\text{-할로게노알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^2 는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 4-티옥소아제티딘-2-일, 2-티옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-메르캅토시클로부틸, 3-메르캅토시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 2-클로로시클로부틸, 3-클로로시클로부틸, 2,2-디클로로시클로부틸, 3,3-디클로로시클로부틸, 2-브로모시클로부틸, 3-브로모시클로부틸, 2,2-디브로모시클로부틸, 3,3-디브로모시클로부틸, 2-아이오도시클로부틸, 3-아이오도시클로부틸, 2,2-디아이오도시클로부틸, 3,3-디아이오도시클로부틸, 3-메톡시이미노시클로부틸, 2-플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸,

2,2-디클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 2,5-디히드로푸란-3-일, 2,3-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-2-일, 2,5-디히드로푸란-2-일, 2,3-디히드로푸란-2-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 테트라히드로티오펜-3-일, 테트라히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-3-일, 2,3-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-2-일, 2,3-디히드로티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-4-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-3-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-3-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 2H-피롤-5-일, 3H-피롤-2-일, 2H-피롤-4-일, 1H-피롤-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 4-알킬-3-옥소피페라진-1-일, 4-알킬-2-옥소피페라진-1-일 (여기서 알킬은 C₁-C₆-알킬임), 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁵는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁷은 수소, -OH, 플루오린, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁸은 수소, -OH, 플루오린, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

R⁹는 수소, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹⁰은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹¹은 수소, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Q는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 페닐을 나타내고,

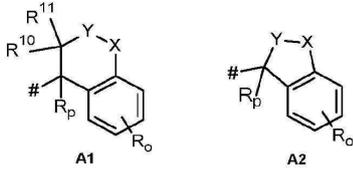
여기서 Y가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R⁷, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 어느 것도 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니고, 여기서 X가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R⁷ 및 R⁸ 중 어느 것도 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아닌 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A는 A1 또는 A2이고,



o는 0, 1 또는 2이고,

R은 수소, 할로젠, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X, Y는 독립적으로 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR⁷R⁸이고,

R¹은 수소, C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, C₃-C₄-알케닐, C₃-C₄-알키닐, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬-C₁-C₃-알킬, 시아노-C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁵는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁷은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

R⁹은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R¹⁰은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹¹은 수소이고,

Q는 플루오린, 염소 또는 브로민으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖는 페닐을 나타내고,

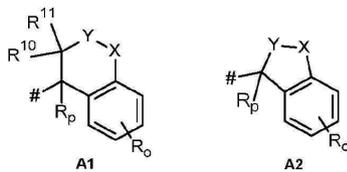
여기서 Y가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R¹⁰은 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아닌 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

A는 A1 또는 A2이고,



o는 0, 1 또는 2이고,

R은 수소, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X는 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y는 CR⁷R⁸ 또는 O이고,

R¹은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁵는 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁷은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

R⁹는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

R¹⁰은 수소, -OH 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹¹은 수소이고,

Q는 플루오린, 염소 또는 브로민으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 치환기를 갖는 페닐을 나타내고,

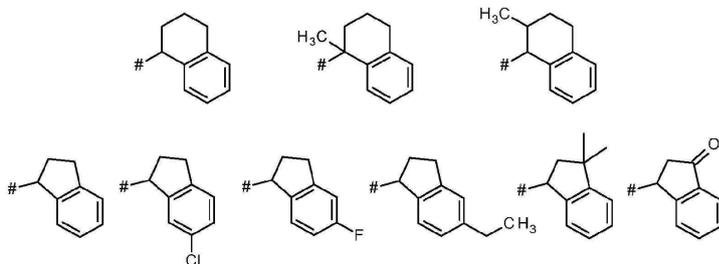
여기서 Y가 0인 경우에, R¹⁰은 -OH가 아닌 것인

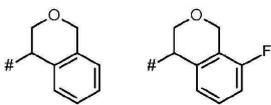
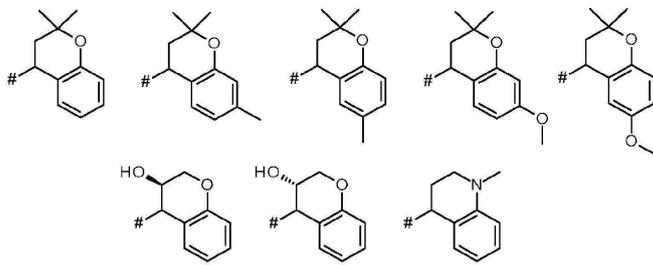
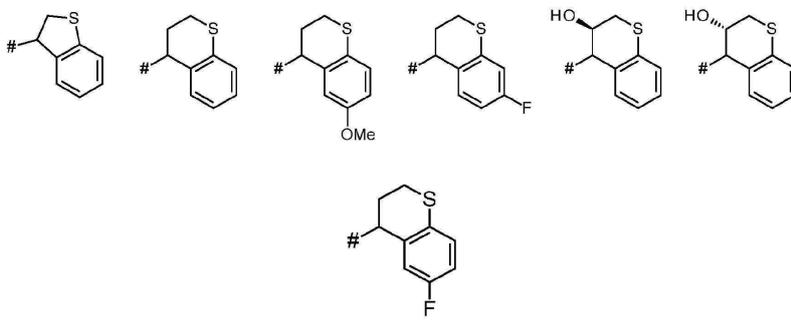
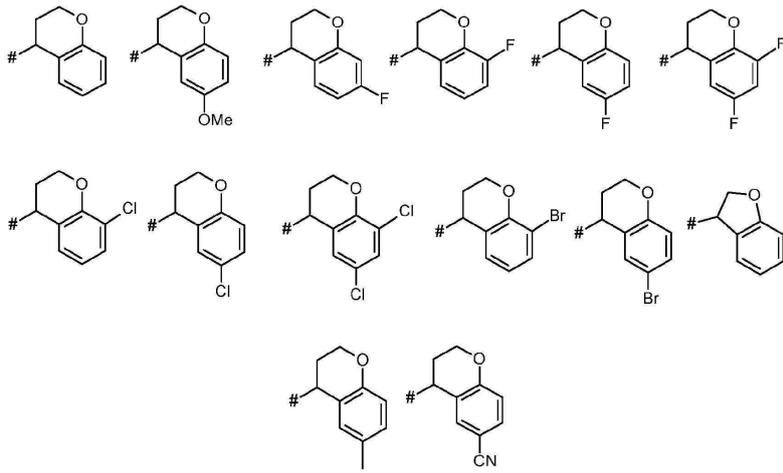
화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 5

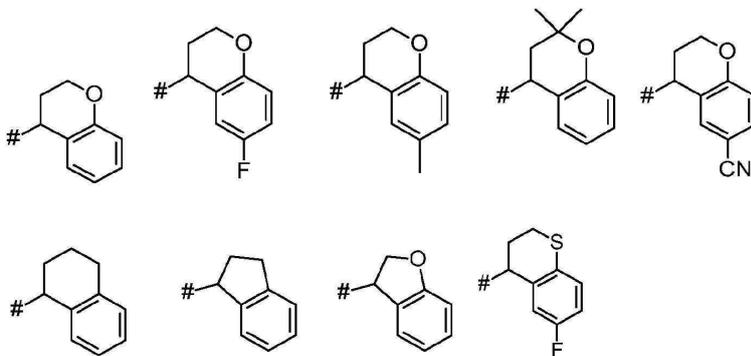
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

A는





바람직하게는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 수소 또는 메틸이고,

R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³은 수소 또는 메틸이고,

R⁴는 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 이소프로폭시 및 트리플루오로메톡시, 바람직하게는 수소, 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁵는 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

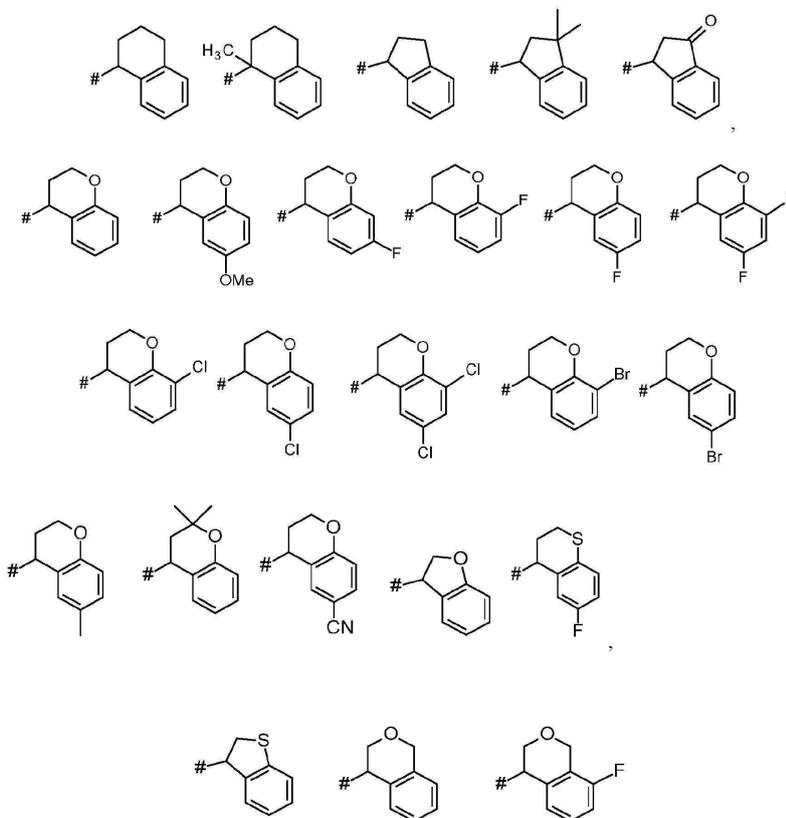
R⁶은 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Q는 2,3-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐 및 2,3,5-트리플루오로페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

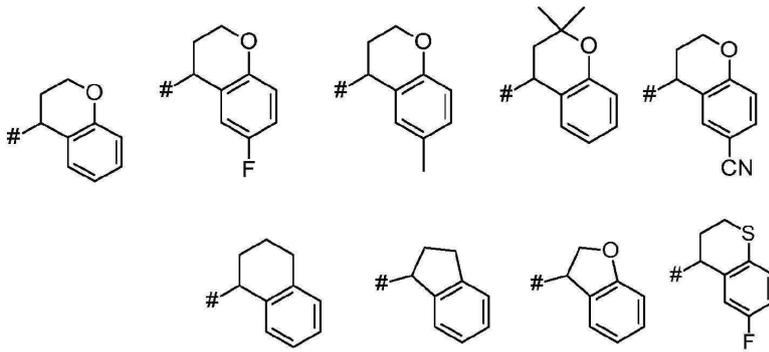
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

A는



바람직하게는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹은 수소 또는 메틸이고,

R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³은 수소 또는 메틸이고,

R⁴는 수소, 염소, 플루오린, 메틸, 메톡시, 이소프로폭시 및 트리플루오로메틸, 바람직하게는 수소, 염소, 플루오린, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁵는 수소, 염소, 플루오린, -OH, 시아노, 메틸, 트리플루오로메톡시 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁶은 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Q는 2,3-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐 및 2,3,5-트리플루오로페닐의 군으로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R²는 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 3-히드록시시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Q는 2,3,5-트리플루오로페닐 또는 3,5-디클로로페닐인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R²는 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 3-히드록시시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₁-C₄-알킬-C(=O)-, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Q는 2,3,5-트리플루오로페닐 또는 3,5-디클로로페닐인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

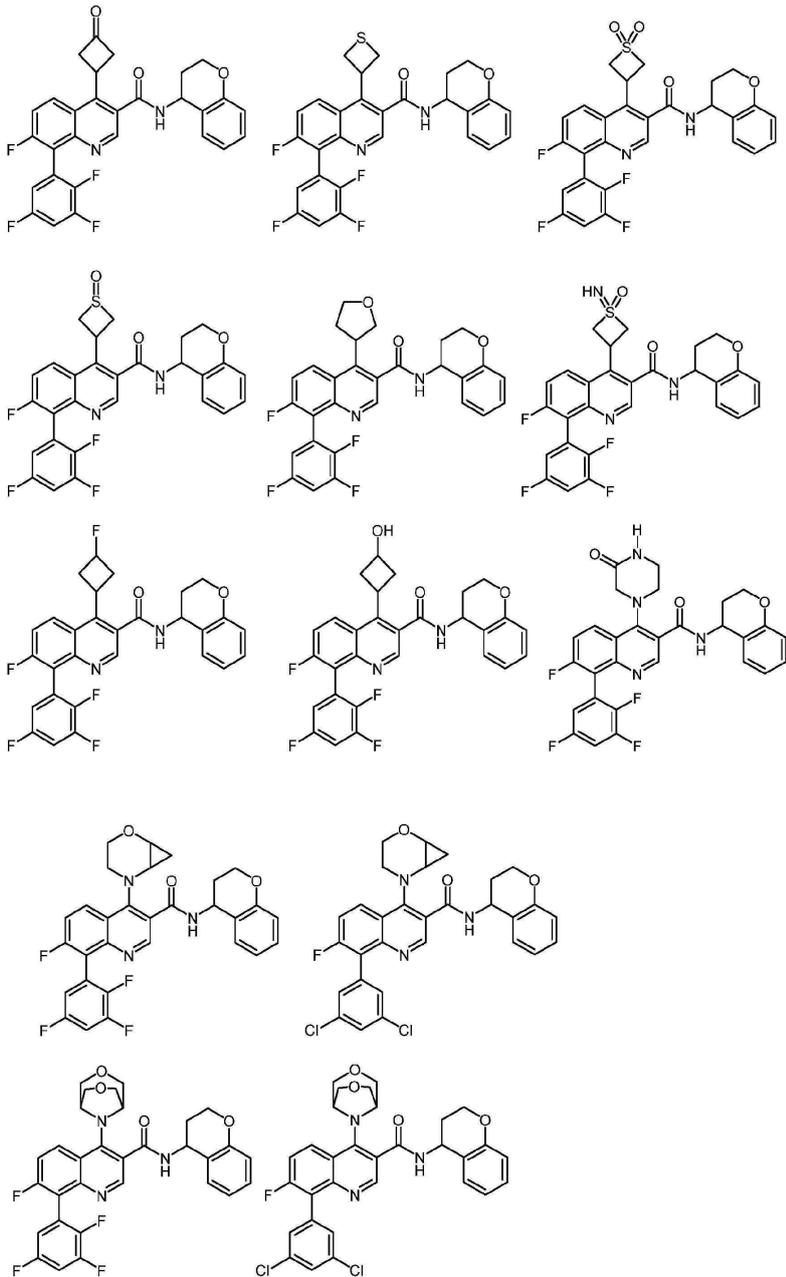
R²는 3-히드록시시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-3-일 또는 3-옥소시클로부틸이고,

Q는 2,3,5-트리플루오로페닐 또는 3,5-디클로로페닐인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.

청구항 10

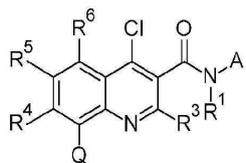
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.



청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로서,

화학식 1N의 중간체 화합물을 화학식 1F의 화합물과 반응시킨 다음, 수성 알칼리 금속 수산화물의 존재 하에 비누화 반응 및 임의로 산화 단계를 수행하여 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계:



1N

(여기서

A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 Q는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바

와 같음)

$R^{2\#}H$

1F

(여기서

$R^{2\#}$ 는 메틸 2,2-디메톡시시클로부탄-1-카르복실레이트,

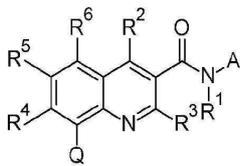
메틸 3,3-디메톡시시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 2,2-비스(메틸티오)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 3,3-비스(메틸티오)시클로부탄-1-카르복실레이트, 에틸 티에탄-3-카르복실레이트, 에틸 티에탄-2-카르복실레이트, 에틸 옥세탄-3-카르복실레이트, 에틸 옥세탄-2-카르복실레이트,

메틸 2-플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 3-플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 2,2-디플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트,

메틸 테트라히드로푸란-2-카르복실레이트, 메틸 테트라히드로푸란-3-카르복실레이트, 메틸 푸란-3-카르복실레이트, 메틸 푸란-2-카르복실레이트,

메틸 테트라히드로티오펜-3-카르복실레이트, 메틸 테트라히드로티오펜-2-카르복실레이트, 메틸 티오펜-3-카르복실레이트, 메틸 티오펜-2-카르복실레이트, 메틸 1-메틸피롤리딘-2-카르복실레이트, 메틸 1-메틸피롤리딘-3-카르복실레이트, 메틸 5-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트, 메틸 2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트, 메틸 5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트, 메틸 테트라히드로피란-4-카르복실레이트

로 이루어진 군으로부터 선택됨)

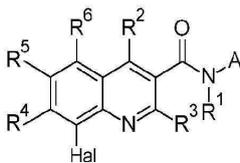


(I)

(여기서

A , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 Q 는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, R^2 는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 테트라히드로티오펜-3-일, 테트라히드로티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 및 테트라히드로피란-4-일로 이루어진 군으로부터 선택됨);

또는 화학식 1T의 중간체 화합물을 화학식 1H의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계:



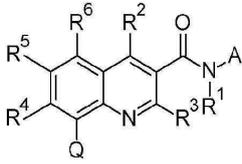
1T

(여기서 A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal 은 할로젠, 특히 염소, 브로민 또는 아이오딘임)

Q-B(OR)₂

1H

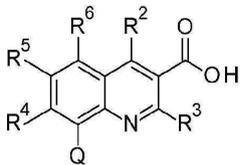
(여기서 Q는 2,3,5-트리플루오로페닐이고, 각각의 R은 개별적으로 H 또는 Me일 수 있거나, 또는 R 둘 다는 피나콜레이트임)



(I)

(여기서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 Q는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음);

또는 화학식 1W의 중간체 화합물을 화학식 1M의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계:



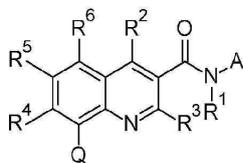
1W

(여기서 Q, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)



1M

(여기서 R¹ 및 A는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)



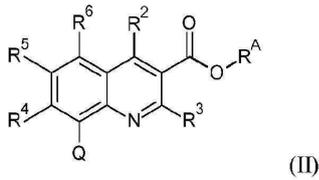
(I)

(여기서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 Q는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

를 포함하는 방법.

청구항 12

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물.



여기서:

R²는 OH, Cl, Br이거나 또는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 Q는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

R^A는 H 또는 C₁-C₄-알킬이다.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제10항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 제어, 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 질환이 연충 감염인 화합물 또는 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 본원에 기재되고 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 신규 퀴놀린 유도체, 상기 화합물을 제조하는 방법, 상기 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 조합물, 및 동물 및 인간에서 질환의 제어, 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 연충에 의한 감염, 보다 특히 위장 및 장외 선충류에 의한 감염의 제어, 치료 및/또는 예방을 위한 제약 조성물을 제조하기 위한 상기 화합물의 용도, 단독 작용제로서 또는 다른 활성 성분과 조합하여 동물 및 인간에서 연충에 의한 감염, 보다 특히 위장 및 장외 선충류에 의한 감염을 제어, 치료 및/또는 예방하기 위한 이러한 화합물을 함유하는 제제 및 방법을 포함한다.

배경 기술

[0002]

모든 상업적 구충제에 대한 내성의 발생은 수의학 분야에서 점점 문제가 되고 있는 것으로 보인다. 선충류의 방제를 관리하기 위한 구충제의 광범위한 사용은 고도로 내성인 충체 집단의 유의한 선택을 유발하였다. 따라서, 모든 구충 약물 부류에 대한 내성의 확산은 소, 염소, 양 및 말에서 효과적인 벌레 방제를 위협한다. 또한, 현재 단지 매크로시클릭 락톤의 사용에만 의존하는 개에서의 심장사상충 질환의 성공적인 예방은, 다중 매크로시클릭 락톤에 대한 효능의 상실이 미국의 일부 지역에 대해 - 특히 감염에 대한 심장사상충 켈런지가 높은 지역에서 - 기재된 바 있기 때문에 위협하다. 최종적으로, 하구 미시시피 삼각주에서의 의심되는 현장 효능 상실의 사례로부터의 디로필라리아 임피티스 유충을 사용한 실험적 감염 연구는 매크로시클릭 락톤 내성의 존재의 생체내 확인을 제공하였다.

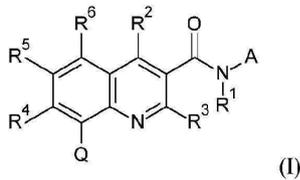
[0003]

구충제에 대한 인간 연충의 내성이 현재 드문 것으로 보이지만, 이전에 언급된 바와 같은 수의학 분야에서의 구충제 내성의 확산은 또한 인간 연충증의 치료에서도 고려될 필요가 있다. 사상충증에 대한 지속적인 과소투여 치료는 고도로 내성인 유전자형으로 이어질 수 있고, 내성은 이미 특정 구충제 (예를 들어 프라지란텔, 벤즈이미다졸 및 니클로사미드)에 대해 기재된 바 있다.

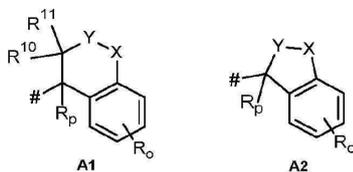
- [0004] 따라서, 신규한 분자 작용 방식을 갖는 내성-과피 구충제가 시급히 요구된다.
- [0005] 본 발명의 목적은 동물 및 인간에서 연충에 의한 감염의 제어, 치료 및/또는 예방을 위해, 바람직하게는 치료되는 유기체에 대한 임의의 유해 독성 효과 없이, 광범위한 연충에 대해, 특히 비교적 낮은 투여량으로 만족스럽거나 개선된 구충 활성을 갖는, 의학, 특히 수의학 분야에서 구충제로서 사용될 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0006] 특정 퀴놀린 카르복스아미드는 피부 질환, 예컨대 심상성 여드름, 피부염 등의 치료 및/또는 예방에 적합한 작용제로서 JP2008-214323A에 기재되어 있다.
- [0007] WO 2017/103851 A1은 아테롬성동맥경화증, 건선, 부비동염 및 뒤시엔느 근육 이영양증을 치료하는 데 유용한, H-PGDS 억제제로서의 퀴놀린-3-카르복스아미드를 개시한다.
- [0008] WO 2018/087036 A1 및 WO 2019/215182 A1은 의학, 특히 수의학 분야에서 구충제로서의 퀴놀린-3-카르복스아미드를 개시한다.
- [0009] 그러나, 최신 기술은 본원에 기재되고 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 (I)의 신규 퀴놀린 유도체를 기재하지 않는다.
- [0010] 이제, 본 발명의 화합물이 놀랍고 유리한 특성을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이는 본 발명의 기초를 구성한다.
- [0011] 특히, 본 발명의 화합물은 놀랍게도 선충류의 Slo-1 칼슘-게이팅 칼륨 채널과 효과적으로 상호작용하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 상호작용은 특히 위장 선충류, 자유-생활 선충류, 및 사상충의 마비/억제를 달성하는 것을 특징으로 하며, 이에 대한 데이터는 생물학적 실험 섹션에 주어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 위장 및 장외 연충 감염, 특히 사상충을 비롯한 선충류에 의한 위장 및 장외 감염의 제어, 치료 및/또는 예방을 위한 구충제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 높은 화학적 안정성을 갖는다. 또한, 본 발명의 화합물이 적합한 대사 안정성을 갖는 것이 바람직하다.

발명의 내용

- [0012] 제1 측면에 따르면, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함한다:



- [0013] 여기서:
- [0014] A는 A1 또는 A2이고,



- [0016] o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,
- [0017] R은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, -OH, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로겐 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로겐 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₃-C₆-시클로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, -S-C₁-C₄-할로게노알킬, -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로겐 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

- [0019] R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0020] X, Y는 독립적으로 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR⁷R⁸이거나, 또는
- [0021] X, Y는 함께 -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- 및 -SO₂-O-로 이루어진 군으로부터 선택된 고리원을 형성하고,
- [0022] R₁은 수소, 시아노, -CHO, -OH, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₃-C₆-할로게노시클로알킬, C₃-C₄-알케닐, C₃-C₄-알키닐, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬-C₁-C₃-알킬, 시아노-C₁-C₄-알킬, -NH-C₁-C₄-알킬, -N(C₁-C₄-알킬)₂, NH₂-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알킬-NH-C₁-C₄-알킬-, (C₁-C₄-알킬)₂N-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알킬-C(O)-, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬-C(O)-, C₁-C₄-알콕시-C(O)-, 벤질옥시-C(O)-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-C(O)-, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬;
- [0023] 페닐-C₁-C₄-알킬, 이는 할로젠, -OH, -NO₂, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환됨;
- [0024] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬, 여기서 헤테로시클릴 치환기는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로젠, -OH, -옥소, -NO₂, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨
- [0025] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0026] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 4-티옥소아제티딘-2-일, 2-티옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-메르캅토시클로부틸, 3-메르캅토시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 2-클로로시클로부틸, 3-클로로시클로부틸, 2,2-디클로로시클로부틸, 3,3-디클로로시클로부틸, 2-브로모시클로부틸, 3-브로모시클로부틸, 2,2-디브로모시클로부틸, 3,3-디브로모시클로부틸, 2-아이오도시클로부틸, 3-아이오도시클로부틸, 2,2-디아이오도시클로부틸, 3,3-디아이오도시클로부틸, 3-메톡시이미노시클로부틸, 2-플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(히드

록시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸,

- [0027] 5- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로아릴, 이들 각각은 할로젠, -OH, -옥소, -NO₂, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨
- [0028] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0029] R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,
- [0030] R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₁-C₄-알킬-C(O)-, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0031] R⁵는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₁-C₄-알킬-C(O)-, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0032] R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₁-C₄-알킬-C(O)-, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0033] R⁷은 수소, -OH, 플루오린, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0034] R⁸은 수소, -OH, 플루오린, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0035] 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하거나,
- [0036] 또는 R⁷ 및 R⁸은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C₃-C₆-시클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고,
- [0037] R⁹는 수소, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0038] R¹⁰은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0039] R¹¹은 수소, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0040] 또는 R¹⁰ 및 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C₃-C₆-시클로알킬 및 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고,
- [0041] Q는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 페닐을 나타내고,

[0042] 여기서 Y가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R⁷, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 어느 것도 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니고, 여기서 X가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R⁷ 및 R⁸ 중 어느 것도 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 정의
- [0044] 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 1개 이상의 수소 원자가 나타낸 기로부터 선택된 것으로 대체된 것을 의미하며, 단 기존 환경 하에 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않는다. 치환기 및/또는 가변기의 조합이 허용된다.
- [0045] 용어 "임의로 치환된"은 치환기의 수가 0과 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 임의로 치환된 기는 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자 상에서 수소 원자를 비-수소 치환기로 대체함으로써 수용될 수 있는 만큼 많은 임의적인 치환기로 치환되는 것이 가능하다. 통상적으로, 임의적인 치환기의 수는, 존재하는 경우에, 1, 2, 3, 4 또는 5, 특히 1, 2 또는 3인 것이 가능하다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "1개 이상"은, 예를 들어 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 치환기의 정의에서, "1, 2, 3, 4 또는 5, 특히 1, 2, 3 또는 4, 보다 특히 1, 2 또는 3, 보다 보다 특히 1 또는 2"를 의미한다.
- [0047] 본원에 사용된 옥소 치환기는 이중 결합을 통해 탄소 원자 또는 황 원자에 결합된 산소 원자를 나타낸다.
- [0048] 용어 "고리 치환기"는 고리 상의 이용가능한 수소 원자를 대체하는 방향족 또는 비방향족 고리에 부착된 치환기를 의미한다.
- [0049] 복합 치환기가 1개 초과인 부분, 예를 들어 (C₁-C₄-알콕시)-(C₁-C₄-알킬)-로 구성되는 경우, 주어진 부분의 위치는 상기 복합 치환기의 임의의 적합한 위치에 있는 것이 가능하며, 즉 C₁-C₄-알콕시 부분은 상기 (C₁-C₄-알콕시)-(C₁-C₄-알킬)- 기의 C₁-C₄-알킬 부분의 임의의 탄소 원자에 부착될 수 있다. 이러한 복합 치환기의 시작 또는 끝에서의 하이픈은 분자의 나머지에 대한 상기 복합 치환기의 부착 지점을 나타낸다. 탄소 원자 및 임의로 1개 이상의 헤테로원자, 예컨대 예를 들어 질소, 산소 또는 황 원자를 포함하는 고리가 치환기로 치환되는 경우, 상기 고리의 임의의 적합한 위치에서 결합되는 상기 치환기가 적합한 탄소 원자 및/또는 적합한 헤테로원자에 결합되는 것이 가능하다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같이, 각각의 치환기가 분자의 나머지에 연결되는 위치는 그려진 구조에서 상기 치환기에서의 해시 기호 (#) 또는 파선에 의해 도시될 수 있다.
- [0051] 용어 "포함하는"은 본 명세서에서 사용될 때 "이루어지는"을 포함한다.
- [0052] 본문 내에서 임의의 항목이 "본원에 언급된 바와 같이"로 지칭되는 경우, 이는 본문의 어디에서나 언급될 수 있음을 의미한다.
- [0053] 본문에 언급된 용어는 하기 의미를 갖는다:
- [0054] 용어 "할로겐 원자"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자, 특히 플루오린, 염소 또는 브로민 원자를 의미한다.
- [0055] 용어 "C₁-C₆-알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기를 의미한다. 용어 "C₁-C₄-알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸 기, 또는 그의 추가의 구조 이성질체를 의미한다. 특히, 상기 기는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자 ("C₁-C₃-알킬")를 가지며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필 기이다.
- [0056] 용어 "C₁-C₄-히드록시알킬"은 용어 "C₁-C₄-알킬"이 상기 정의되어 있고 1개의 수소 원자가 히드록시 기로 대체된 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기, 예를 들어 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1,2-디히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-히드록시프로필, 1-히드록시프로필, 1-히드록시프로판-2-일, 2-히드록시프로판-2-일, 2,3-디히드록시프로필, 1,3-디히드록시프로판-2-일, 3-히드록시-2-메틸-프로필, 2-히드록시-2-메틸-프로필, 1-히드록시-2-메틸-프로필 기를 의미한다.

- [0057] 용어 "-NH(C₁-C₄-알킬)" 또는 "-N(C₁-C₄-알킬)₂"는 용어 "C₁-C₄-알킬"이 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형, 포화, 1가 기, 예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, N,N-디메틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노 또는 N,N-디에틸아미노 기를 의미한다.
- [0058] 용어 "-S-C₁-C₄-알킬", "-S(O)-C₁-C₄-알킬" 또는 "-SO₂-C₁-C₄-알킬"은 용어 "C₁-C₄-알킬"이 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형, 포화 기, 예를 들어 메틸술폰, 에틸술폰, n-프로필술폰, 이소프로필술폰, n-부틸술폰, sec-부틸술폰, 이소부틸술폰 또는 tert-부틸술폰 기, 메틸설피드, 에틸설피드, n-프로필설피드, 이소프로필설피드, n-부틸설피드, sec-부틸설피드, 이소부틸설피드 또는 tert-부틸설피드 기, 또는 메틸설폰, 에틸설폰, n-프로필설폰, 이소프로필설폰, n-부틸설폰, sec-부틸설폰, 이소부틸설폰 또는 tert-부틸설폰 기를 의미한다.
- [0059] 용어 "C₁-C₄-할로게노알킬"은 용어 "C₁-C₄-알킬"이 상기 정의된 바와 같고 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자로 동일하거나 상이하게 대체된 선형 또는 분지형, 포화, 1가 탄화수소 기를 의미한다. 특히, 상기 할로젠 원자는 플루오린 원자이다. 보다 특히, 모든 상기 할로젠 원자는 플루오린 원자이다 ("C₁-C₄-플루오로알킬"). 상기 C₁-C₄-할로게노알킬 기는, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 또는 1,3-디플루오로프로판-2-일이다.
- [0060] 용어 "C₁-C₄-알콕시"는 용어 "C₁-C₄-알킬"이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (C₁-C₄-알킬)-O-의 선형 또는 분지형, 포화, 1가 기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소부톡시 또는 tert-부톡시 기, 또는 그의 추가의 구조 이성질체를 의미한다.
- [0061] 용어 "C₁-C₄-할로게노알콕시"는 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자로 동일하거나 상이하게 대체된, 상기 정의된 바와 같은 선형 또는 분지형, 포화, 1가 C₁-C₄-알콕시 기를 의미한다. 특히, 상기 할로젠 원자는 플루오린 원자이다. 상기 C₁-C₄-할로게노알콕시 기는, 예를 들어 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 펜타플루오로에톡시이다.
- [0062] 용어 "C₂-C₄-알케닐"은 1개의 이중 결합을 함유하고 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 1가 탄화수소 기를 의미한다. 상기 C₂-C₄-알케닐 기는, 예를 들어 에테닐 (또는 "비닐"), 프로프-2-엔-1-일 (또는 "알릴"), 프로프-1-엔-1-일, 부트-3-에닐, 부트-2-에닐, 부트-1-에닐, 프로프-1-엔-2-일 (또는 "이소프로페닐"), 2-메틸프로프-2-에닐, 1-메틸프로프-2-에닐, 2-메틸프로프-1-에닐 또는 1-메틸프로프-1-에닐 기이다. 특히, 상기 기는 알릴이다.
- [0063] 용어 "C₂-C₄-알키닐"은 1개의 삼중 결합을 함유하고 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 선형 1가 탄화수소 기를 의미한다. 상기 C₂-C₄-알키닐 기는, 예를 들어 에티닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐 (또는 "프로파르길"), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐 또는 1-메틸프로프-2-이닐 기이다. 특히, 상기 알키닐 기는 프로프-1-이닐 또는 프로프-2-이닐이다.
- [0064] 용어 "C₃-C₆-시클로알킬"은 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화, 1가, 모노시클릭 탄화수소 고리 ("C₃-C₆-시클로알킬")를 의미한다. 상기 C₃-C₆-시클로알킬 기는 예를 들어 모노시클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 기이다.
- [0065] 용어 "C₃-C₆-할로게노시클로알킬"은 용어 "C₃-C₆-시클로알킬"이 상기 정의된 바와 같고 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자로 동일하거나 상이하게 대체된 포화, 1가, 모노시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 특히, 상기 할로젠 원자는 플루오린 또는 염소 원자이다. 상기 C₃-C₆-할로게노시클로알킬 기는, 예를 들어 1 또는 2개의 플루오린 또는 염소 원자로 치환된 모노시클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 1-플루오로-시클로프로필, 2-플루오로시클로프로필, 2,2-디플루오로시클로프로필, 2,3-디플루오로시클로프로필, 1-클로로시클로프로필, 2-클로로시클로프로필, 2,2-디클로로시클로프로필, 2,3-디클로로시클로프로필, 2-플루오로-2-클로로시클로프로필 및 2-플루오로-3-클로로시클로프로필 기이다.
- [0066] 용어 "벤조-C₅-C₆-시클로알킬"은 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화, 1가, 모노시클릭 탄화수소 고리

("C₅-C₆-시클로알킬")가 페닐 고리에 환화된(annelated) 1가, 비시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 상기 벤조-C₅-C₆-시클로알킬 기는 예를 들어 비시클릭 탄화수소 고리, 예를 들어 인단 (즉, 2,3-디히드로-1H-인덴) 또는 테트라린 (즉, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌) 기이다.

[0067] 용어 "스피로시클로알킬"은 2개의 고리가 1개의 공통 고리 탄소 원자를 공유하는 포화, 1가 비시클릭 탄화수소 기를 의미하며, 여기서 상기 비시클릭 탄화수소 기는 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 탄소 원자를 함유하고, 상기 스피로시클로알킬 기는 스피로 탄소 원자를 제외한 탄소 원자 중 어느 하나를 통해 분자의 나머지에 부착되는 것이 가능하다. 상기 스피로시클로알킬 기는, 예를 들어 스피로[2.2]펜틸, 스피로[2.3]헥실, 스피로[2.4]헵틸, 스피로[2.5]옥틸, 스피로[2.6]노닐, 스피로[3.3]헵틸, 스피로[3.4]옥틸, 스피로[3.5]노닐, 스피로[3.6]데실, 스피로[4.4]노닐, 스피로[4.5]데실, 스피로[4.6]운데실 또는 스피로[5.5]운데실이다.

[0068] 용어 "헤테로시클로알킬"은 시리즈 N, 0 및 S로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하는, 총 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 고리 원자 ("4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬" 기), 특히 4, 5 또는 6개의 고리 원자 ("4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬" 기)를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭, 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클을 의미하며, 상기 헤테로시클로알킬 기는 탄소 원자 중 어느 하나 또는 존재하는 경우에 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되는 것이 가능하다.

[0069] 상기 헤테로시클로알킬 기는 4-원 고리, 예컨대 예를 들어 아제티디닐, 옥세타닐 또는 티에타닐; 또는 5-원 고리, 예컨대 예를 들어 테트라히드로푸라닐, 옥솔라닐, 1,3-디옥솔라닐, 티올라닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 1,1-디옥시도티올라닐, 1,2-옥사졸리디닐, 1,3-옥사졸리디닐, 1,3-티아졸리디닐 또는 1,2,4-트리아졸리디닐; 또는 6-원 고리, 예컨대 예를 들어 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐 또는 1,2-옥사지나닐; 또는 7-원 고리, 예컨대 예를 들어 아제파닐, 1,4-디아제파닐 또는 1,4-옥사제파닐; 또는 비시클릭 7-원 고리, 예컨대 예를 들어 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일 또는 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄; 또는 비시클릭 8-원 고리, 예컨대 예를 들어 5,6-디히드로-4H-푸로[2,3-c]피롤 또는 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄; 또는 비시클릭 9-원 고리, 예컨대 예를 들어 옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘, 1,3-디히드로-이소인돌, 2,3-디히드로-인돌, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난 또는 3,9-디옥사-7-아자비시클로[3.3.1]노난; 또는 비시클릭 10-원 고리, 예컨대 예를 들어 데카히드로퀴놀린 또는 3,4-디히드로이소퀴놀린일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0070] 용어 "헤테로스피로시클로알킬"은 2개의 고리가 1개의 공통 고리 탄소 원자를 공유하는, 총 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개의 고리 원자를 갖는 비시클릭, 포화 헤테로사이클을 의미하고, "헤테로스피로시클로알킬"은 시리즈: N, 0, S로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 고리 헤테로원자를 함유하고; 상기 헤테로스피로시클로알킬 기는 스피로 탄소 원자를 제외한 탄소 원자 중 어느 하나, 또는 존재하는 경우에 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되는 것이 가능하다.

[0071] 상기 헤테로스피로시클로알킬 기는, 예를 들어 아자스피로[2.3]헥실, 아자스피로[3.3]헵틸, 옥사아자스피로[3.3]헵틸, 티아아자스피로[3.3]헵틸, 옥사스피로[3.3]헵틸, 옥사아자스피로[5.3]노닐, 옥사아자스피로[4.3]옥틸, 옥사아자스피로[2.5]옥틸, 아자스피로[4.5]데실, 옥사아자스피로[5.5]운데실, 디아자스피로[3.3]헵틸, 티아아자스피로[3.3]헵틸, 티아아자스피로[4.3]옥틸, 아자스피로[5.5]운데실, 또는 추가의 상동 스캐폴드, 예컨대 스피로[3.4]-, 스피로[4.4]-, 스피로[2.4]-, 스피로[2.5]-, 스피로[2.6]-, 스피로[3.5]-, 스피로[3.6]-, 스피로[4.5]- 및 스피로[4.6]- 중 하나이다.

[0072] 용어 "6- 또는 10-원 아릴"은 6 또는 10개의 탄소 고리 원자를 갖는 1가, 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리, 예를 들어 페닐 또는 나프틸 기를 의미한다.

[0073] 용어 "헤테로아릴"은 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자 ("5- 내지 10-원 헤테로아릴" 기), 특히 5 또는 6개의 고리 원자 ("5- 내지 6-원 헤테로아릴" 기)를 갖는 1가, 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 방향족 고리를 의미하며, 이는 적어도 1개의 고리 헤테로원자 및 임의로 시리즈: N, 0 및/또는 S로부터의 1, 2 또는 3개의 추가의 고리 헤테로원자를 함유하고, 고리 탄소 원자를 통해 또는 임의로 고리 질소 원자를 통해 (원자가에 의해 허용되는 경우에) 결합된다.

[0074] 상기 헤테로아릴 기는 5-원 헤테로아릴 기, 예컨대 예를 들어 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴 또는 테트라졸릴; 또는 6-원 헤테로아릴 기, 예컨대 예를 들어 피리디닐, 디히드로피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 테트라히드로

피리미디닐, 피라지닐 또는 트리아지닐일 수 있다.

- [0075] 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로사이클을 의미한다. 특히, 용어 "4- 내지 6-원 헤테로시클릴"은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로사이클을 의미한다.
- [0076] 일반적으로, 및 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌 기는 그의 모든 가능한 구조 이성질체 형태, 예를 들어: 분자의 나머지에 대한 연결 지점에 대한 호변이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 따라서, 일부 예시적인 비제한적 예의 경우, 용어 피리디닐은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일을 포함하거나; 또는 용어 티에닐은 티엔-2-일 및 티엔-3-일을 포함한다.
- [0077] 본문에서, 예를 들어 "C₁-C₄-알킬", "C₁-C₄-할로게노알킬", "C₁-C₄-히드록시알킬", "C₁-C₄-알콕시" 또는 "C₁-C₄-할로게노알콕시"의 정의의 문맥에서 사용된 용어 "C₁-C₄"는 1 내지 4개의 유한수의 탄소 원자, 즉 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 의미한다.
- [0078] 추가로, 본문에서, 예를 들어 "C₃-C₆-시클로알킬" 또는 C₃-C₆-할로게노시클로알킬의 정의의 문맥에서 사용된 본원에 사용된 용어 "C₃-C₆"은 3 내지 6개의 유한수의 탄소 원자, 즉 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 의미한다.
- [0079] 값의 범위가 주어지는 경우에, 상기 범위는 상기 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포함한다.
- [0080] 예를 들어:
- [0081] "C₁-C₄"는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃, 및 C₃-C₄를 포함하고;
- [0082] "C₂-C₆"은 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, 및 C₅-C₆을 포함하고;
- [0083] "C₃-C₄"는 C₃, C₄ 및 C₃-C₄를 포함하고;
- [0084] "C₃-C₁₀"은 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ 및 C₉-C₁₀을 포함하고;
- [0085] "C₃-C₈"은 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ 및 C₇-C₈을 포함하고;
- [0086] "C₃-C₆"은 C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, 및 C₅-C₆을 포함하고;
- [0087] "C₄-C₈"은 C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ 및 C₇-C₈을 포함하고;
- [0088] "C₄-C₇"은 C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ 및 C₆-C₇을 포함하고;
- [0089] "C₄-C₆"은 C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ 및 C₅-C₆을 포함하고;
- [0090] "C₅-C₁₀"은 C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ 및 C₉-C₁₀을 포함하고;
- [0091] "C₆-C₁₀"은 C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ 및 C₉-C₁₀을 포함한다.
- [0092] 본원에 사용된 용어 "이탈기"는 화학 반응에서 결합 전자를 갖는 안정한 종으로서 대체되는 원자 또는 원자단을 의미한다. 특히, 이러한 이탈기는 할라이드, 특히 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 또는 아이오다이드, (메틸술포닐)옥시, [(트리플루오로메틸)술포닐]옥시, [(노나플루오로부틸)술포닐]옥시, (페닐술포닐)옥시, [(4-메틸페닐)술포닐]옥시, [(4-브로모페닐)술포닐]옥시, [(4-니트로페닐)술포닐]옥시, [(2-니트로페닐)술포닐]옥시, [(4-이소프로필페닐)술포닐]옥시, [(2,4,6-트리이소프로필페닐)술포닐]옥시,

[(2,4,6-트리메틸페닐)술포닐]옥시, [(4-tert-부틸페닐)술포닐]옥시 및 [(4-메톡시페닐)술포닐]옥시를 포함하는 군으로부터 선택된다.

- [0093] 본원에 사용된 용어 "비누화"는 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 또는 그의 혼합물의 수용액의 존재 하에 수행되는 에스테르의 가수분해를 의미한다. 비누화에 이어 탈카르복실화 반응이 수행되거나 수행되지 않을 수 있다.
- [0094] 화학식 (I)의 화합물이 동위원소 변형체로서 존재하는 것이 가능하다. 따라서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 특히 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 1종 이상의 동위원소 변형체(들)를 포함한다.
- [0095] 용어 화합물 또는 시약의 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 동위원소 중 1종 이상의 비천연 비율을 나타내는 화합물로서 정의된다.
- [0096] 용어 "화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 동위원소 중 1개 이상의 비천연 비율을 나타내는 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다.
- [0097] 표현 "비천연 비율"은 그의 천연 존재비보다 높은 이러한 동위원소의 비율을 의미한다. 이러한 맥락에서 적용되는 동위원소의 천연 존재비는 문헌 ["Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998]에 기재되어 있다.
- [0098] 이러한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 안정한 방사성 동위원소, 예컨대 각각 ²H (중수소), ³H (삼중수소), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I 및 ¹³¹I를 포함한다.
- [0099] 본원에 명시된 장애의 치료 및/또는 예방과 관련하여, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체(들)는 바람직하게는 중수소를 함유한다 ("화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"). 1종 이상의 방사성 동위원소, 예컨대 ³H 또는 ¹⁴C가 혼입된 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는, 예를 들어 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 이들 동위원소는 그의 혼입의 용이성 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹⁸F 또는 ¹¹C는 화학식 (I)의 화합물에 혼입될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 이들 동위원소 변형체는 생체내 영상화 용도에 유용하다. 화학식 (I)의 중수소-함유 및 ¹³C-함유 화합물은 전임상 또는 임상 연구와 관련하여 질량 분광측정법 분석에 사용될 수 있다.
- [0100] 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 예컨대 본원의 반응식 및/또는 실시예에 기재된 방법에 의해, 시약을 상기 시약의 동위원소 변형체, 바람직하게는 중수소-함유 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 목적하는 중수소화 부위에 따라, 일부 경우에 D₂O로부터의 중수소가 화합물 내로 직접 혼입되거나 또는 이러한 화합물을 합성하는 데 유용한 시약 내로 혼입될 수 있다. 중수소 기체는 또한 중수소를 분자 내로 혼입시키는 데 유용한 시약이다. 올레핀계 결합 및 아세틸렌계 결합의 촉매 중수소화는 중수소의 혼입을 위한 신속한 경로이다. 중수소 기체의 존재 하의 금속 촉매 (즉 Pd, Pt, 및 Rh)는 탄화수소를 함유하는 관능기 내의 수소를 중수소로 직접 교환하는 데 사용될 수 있다. 다양한 중수소화 시약 및 합성 빌딩 블록은, 예를 들어 캐나다 퀘벡 소재의 C/D/N 이소토프스(C/D/N Isotopes); 미국 매사추세츠주 앤도버 소재의 캠브리지 이소토프 래보러토리즈 인크.(Cambridge Isotope Laboratories Inc.); 및 미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 콤비포스 카탈리스트즈 인크.(CombiPhos Catalysts, Inc.)와 같은 회사로부터 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0101] 용어 "화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"은 1개 이상의 수소 원자(들)가 1개 이상의 중수소 원자(들)에 의해 대체되고 화학식 (I)의 화합물의 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비가 중수소의 천연 존재비인 약 0.015%보다 더 높은 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물에서 화학식 (I)의 화합물의 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비는 상기 위치(들)에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과, 보다 더 바람직하게는 98% 또는 99% 초과이다. 각각의 중수소화 위치에서의 중수소의 존재비는 다른 중수소화 위치(들)에서의 중수소의 존재비와 독립적인 것으로 이해된다.
- [0102] 화학식 (I)의 화합물 내로의 1개 이상의 중수소 원자(들)의 선택적 혼입은 분자의 물리화학적 특성 (예컨대 예를 들어 산도 [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], 염기도 [C. L. Perrin et al.,

J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], 친지성 [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) 및/또는 대사 프로파일을 변경시킬 수 있고, 모 화합물 대 대사물의 비 또는 형성된 대사물의 양의 변화를 유발할 수 있다. 이러한 변화는 특정 치료 이점을 초래할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 대사물의 비가 변화되는, 대사 및 대사 스위칭의 감소된 속도가 보고되었다 (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). 모 약물 및 대사물에 대한 노출에서의 이들 변화는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 약역학, 내약성 및 효능과 관련하여 중요한 결과를 가질 수 있다. 일부 경우에 중수소 치환은 바람직하지 않거나 독성인 대사물의 형성을 감소시키거나 제거하고, 목적하는 대사물의 형성을 증진시킨다 (예를 들어 네비라핀: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; 에파비렌즈: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). 다른 경우에 중수소화의 주요 효과는 전신 클리어런스를 감소시키는 것이다. 그 결과, 화합물의 생물학적 반감기가 증가된다. 잠재적 임상 이익은 감소된 피크 수준 및 증가된 최저 수준으로 유사한 전신 노출을 유지하는 능력을 포함할 것이다. 이는 특정한 화합물의 약동학적/약역학적 관계에 따라 보다 낮은 부작용 및 증진된 효능을 유발할 수 있다. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 및 오다나카팁 (K. Kassahun et al., WO2012/112363)은 이러한 중수소 효과에 대한 예이다. 감소된 대사율이 전신 클리어런스를 변화시키지 않으면서 약물의 노출을 증가시키는 또 다른 사례가 보고되었다 (예를 들어, 로페콕시브: 문헌 [F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993]). 이러한 효과를 나타내는 중수소화 약물은 감소된 투여 요건 (예를 들어 목적하는 효과를 달성하기 위한 보다 낮은 수의 용량 또는 보다 낮은 투여량)을 가질 수 있고/거나 보다 낮은 대사물 로드를 생성할 수 있다.

- [0103] 화학식 (I)의 화합물은 대사에 대한 다수의 잠재적 공격 부위를 가질 수 있다. 물리화학적 특성 및 대사 프로파일에 대한 상기 기재된 효과를 최적화하기 위해, 1개 이상의 중수소-수소 교환(들)의 특정 패턴을 갖는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물이 선택될 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물(들)의 중수소 원자(들)는 탄소 원자에 부착되고/거나, 대사 효소, 예컨대 예를 들어 시토크롬 P₄₅₀에 대한 공격 부위인 화학식 (I)의 화합물의 위치에 위치한다.
- [0104] 복수 형태의 단일 화합물, 염, 다형체, 수화물, 용매화물 등이 본원에 사용되는 경우에, 이는 또한 단일 화합물, 염, 다형체, 입체이성질체, 수화물, 용매화물 등을 의미하는 것으로 간주된다.
- [0105] "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강한 화합물을 의미한다.
- [0106] 본 발명의 화합물은 목적하는 다양한 치환기의 위치 및 성질에 따라 1개 이상의 비대칭 중심을 임의로 함유한다. 1개 이상의 비대칭 탄소 원자가 (R) 또는 (S) 배위로 존재하는 것이 가능하며, 이는 단일 비대칭 중심의 경우에는 라세미 혼합물을 생성할 수 있고, 다중 비대칭 중심의 경우에는 부분입체이성질체 혼합물을 생성할 수 있다. 특정 경우에, 주어진 결합, 예를 들어 명시된 화합물의 2개의 치환된 방향족 고리에 인접한 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 비대칭이 또한 존재할 수 있다. 특정 경우에, 비대칭은 또한 이중 결합 주위의 제한된 회전에 의해 또는 결합의 회전이 제한되거나 방지되는 고리 구조로 인해 존재할 수 있는 것이 가능하다. 이들 기하 이성질체는 시스- 또는 트랜스-이성질체로서 또는 (E)- 및 (Z)-이성질체로서 나타내어질 수 있다.
- [0107] 바람직한 화합물은 보다 바람직한 생물학적 활성을 생성하는 것들이다. 본 발명의 화합물의 분리된, 순수한 또는 부분적으로 정제된 구조 이성질체 및 입체이성질체 또는 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 물질의 정제 및 분리는 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다.
- [0108] 바람직한 입체이성질체는 보다 바람직한 생물학적 활성을 생성하는 것들이다. 이러한 물질의 정제 및 분리는 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의해 달성될 수 있다.
- [0109] 광학 이성질체는 통상의 방법에 따른 라세미 혼합물의 분할에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용한 부분입체이성질체 염의 형성 또는 공유 부분입체이성질체의 형성에 의해 수득될 수 있다. 적절한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르술폰산이다. 부분입체이성질체의 혼합물은 그의 물리적 및/또는 화학적 차이에 기초하여 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이어서, 광학 활성 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성질체 염으로부터 유리된다. 광학 이성질체의 분리를 위한 상이한 방법은 거울상이성질체의 분리를 최대화하도록 최적으로 선택된, 통상적인 유도체화의 존재 또는 부재 하의 키랄 크로마토그래피 (예를 들어, 키

랄 상을 사용하는 HPLC 칼럼)의 사용을 수반한다. 키랄 상을 사용하는 적합한 HPLC 칼럼, 예컨대 다이셀 (Daicel)에 의해 제조된 것, 예를 들어 특히 키라셀(Chiracel) OD 및 키라셀 OJ가 상업적으로 입수가 가능하며, 이들은 모두 상용적으로 선택가능하다. 유도체화를 수반하거나 수반하지 않는 효소적 분리가 또한 유용하다. 본 발명의 광학 활성 화합물은 마찬가지로 광학 활성 출발 물질을 사용하는 키랄 합성에 의해 수득될 수 있다.

- [0110] 상이한 유형의 입체이성질체를 서로 구별하기 위해, IUPAC 규칙 섹션 E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)를 참조한다.
- [0111] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 단일 입체이성질체로서, 또는 임의의 비의 상기 입체이성질체, 예를 들어 (R)- 또는 (S)- 입체이성질체, (E)- 또는 (Z)-이성질체, 시스- 또는 트랜스-이성질체의 임의의 혼합물로서 포함한다. 본 발명의 화합물의 단일 입체이성질체, 예를 들어 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체의 단리는 임의의 적합한 최신 기술 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피, 특히 키랄 크로마토그래피에 의해 달성된다.
- [0112] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 호변이성질체를 단일 호변이성질체로서, 또는 임의의 비의 상기 호변이성질체의 임의의 혼합물로서 포함한다.
- [0113] 추가로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 적어도 1개의 질소가 산화된 것으로 정의된 N-옥시드로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 N-옥시드를 포함한다.
- [0114] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 유용한 형태, 예컨대 대사물, 수화물, 용매화물, 전구약물, 염, 특히 제약상 허용되는 염, 및/또는 공침전물을 포함한다.
- [0115] 본 발명의 화합물은 수화물로서 또는 용매화물로서 존재할 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은 화합물의 결정 격자의 구조적 요소로서 극성 용매, 특히 예를 들어 물, 메탄올 또는 에탄올을 함유한다. 극성 용매, 특히 물의 양은 화학량론적 또는 비-화학량론적 비로 존재할 수 있다. 화학량론적 용매화물, 예를 들어 수화물의 경우에, 각각 헤미-, (세미-), 모노-, 세스퀴-, 디-, 트리-, 테트라-, 펜타- 등의 용매화물 또는 수화물이 가능하다. 본 발명은 이러한 모든 수화물 또는 용매화물을 포함한다.
- [0116] 추가로, 본 발명의 화합물은 유리 형태로, 예를 들어 유리 염기로서, 또는 유리 산으로서, 또는 쓰비터이온으로서 존재하거나, 또는 염의 형태로 존재하는 것이 가능하다. 상기 염은 임의의 염, 유기 또는 무기 부가염, 특히 임의의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 부가염일 수 있으며, 이는 통상적으로 제약에서 사용되거나, 또는 예를 들어 본 발명의 화합물을 단리 또는 정제하는 데 사용된다.
- [0117] 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 무기 또는 유기 산 부가염을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다.
- [0118] 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 충분히 염기성인, 예를 들어 쇠 또는 고리 내에 질소 원자를 보유하는 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예컨대 무기 산 또는 "무기 산", 예컨대 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 술폰산, 이황산, 인산 또는 질산, 또는 유기 산, 예컨대 예를 들어 포름산, 아세트산, 아세토아세트산, 피루브산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 부티르산, 핵산산, 헵탄산, 운데칸산, 라우르산, 벤조산, 살리실산, 2-(4-히드록시벤조일)-벤조산, 캄포르산, 신남산, 시클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 3-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 파모산, 펙틴산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 2-히드록시에탄술폰산, 이타콘산, 트리플루오로메탄술폰산, 도데실황산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 나프탈린디술폰산, 캄포르술폰산, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 락트산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 아디프산, 알긴산, 말레산, 푸마르산, D-글루콘산, 만델산, 아스코르브산, 글루코헵탄산, 클리세로인산, 아스파르트산, 술폰살리실산 또는 티오시안산과의 산 부가염일 수 있다.
- [0119] 추가로, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 또 다른 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘, 마그네슘 또는 스트론튬 염, 또는 알루미늄 또는 아연 염, 또는 암모니아로부터 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민, 예컨대 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 디에틸아미노에탄올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 1,2-에틸렌디아민, N-메틸피페리딘, N-메틸-글루카민, N,N-디메틸-글루카민, N-에틸-글루카민, 1,6-헥산디아민, 글루코사민, 사르코신, 세리놀, 2-아미노-1,3-프로판디올, 3-아미노-1,2-프로판디올, 4-아미노-1,2,3-부탄트리올로부터 유래된 암모늄 염, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 4급 암모늄 이온, 예컨대 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 테트라(n-프로필)암모늄, 테트라(n-부틸)암모늄,

N-벤질-N,N,N-트리메틸암모늄, 콜린 또는 벤즈알코늄과의 염이다.

[0120] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 추가로, 청구된 화합물의 산 부가염이 다수의 공지된 방법 중 임의의 것을 통해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 대안적으로, 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 및 알칼리 토금속 염은 다양한 공지된 방법을 통해 본 발명의 화합물을 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다.

[0121] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 염을 단일 염으로서, 또는 임의의 비의 상기 염의 임의의 혼합물로서 포함한다.

[0122] 본문에서, 특히 실험 섹션에서, 본 발명의 중간체 및 실시예의 합성을 위해, 화합물이 상응하는 염기 또는 산과의 염 형태로서 언급되는 경우에, 각각의 제조 및/또는 정제 방법에 의해 수득된 바와 같은 상기 염 형태의 정확한 화학량론적 조성은 대부분의 경우에 미지이다.

[0123] 달리 명시되지 않는 한, 염과 관련된 화학 명칭 또는 구조식에 대한 접미어, 예컨대 "히드로클로라이드", "트리플루오로아세테이트", "나트륨 염", 또는 "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺"는, 예를 들어 염 형태의 화학량론이 명시되지 않은 염 형태를 의미한다.

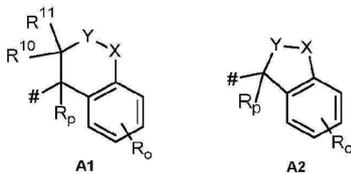
[0124] 이는 합성 중간체 또는 실시예 화합물 또는 그의 염이 기재된 제조 및/또는 정제 방법에 의해, (정의된 경우에) 미지의 화학량론적 조성을 갖는 용매화물, 예컨대 수화물로서 수득된 경우에 유사하게 적용된다.

[0125] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 결정질 형태 또는 다형체를 단일 다형체로서, 또는 임의의 비의 1종 초과 다형체의 혼합물로서 포함한다.

[0126] 더욱이, 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 전구약물을 포함한다. 여기서 용어 "전구약물"은 그 자체가 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있지만, 체내에서 그의 체류 시간 동안 본 발명에 따른 화합물로 (예를 들어 대사적으로 또는 가수분해적으로) 전환되는 화합물을 나타낸다.

[0127] 제1 측면의 제2 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0128] A는 A1 또는 A2이고,



[0129]

[0130] o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[0131] R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, -OH, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₃-C₆-시클로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, -S-C₁-C₄-할로게노알킬, -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0132] R_b는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0133] X, Y는 독립적으로 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR⁷R⁸이거나, 또는

[0134] X, Y는 함께 -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- 및 -SO₂-O-로 이루어진 군으로부터 선택된 고리원을 형성하고,

[0135] R₁은 수소, 시아노, -CHO, -OH, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, C₃-C₆-시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₃-C₆-할로게노시클로알킬, C₃-C₄-알케닐, C₃-C₄-알키닐, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬-C₁-C₃-알킬, 시아노-C₁-C₄-알킬, -NH-C₁-C₄-알킬, -N(C₁-C₄-알킬)₂, NH₂-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알킬-NH-C₁-C₄-알킬-, (C₁-C₄-알킬)₂N-C₁-C₄-알킬-, C₁-C₄-알킬-C(O)-, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬-C(O)-, C₁-C₄-알콕시-C(O)-, 벤질옥시-C(O)-, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬-C(O)-, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬;

[0136] 페닐-C₁-C₄-알킬, 이는 할로젠, -OH, -NO₂, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 임의로 치환됨;

[0137] 헤테로시클릴-C₁-C₄-알킬, 여기서 헤테로시클릴 치환기는 4- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로아틸 및 6-원 헤테로아틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 할로젠, -OH, -NO₂, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨

[0138] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0139] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 4-티옥소아제티딘-2-일, 2-티옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-메르캅토시클로부틸, 3-메르캅토시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 2-클로로시클로부틸, 3-클로로시클로부틸, 2,2-디클로로시클로부틸, 3,3-디클로로시클로부틸, 2-브로모시클로부틸, 3-브로모시클로부틸, 2,2-디브로모시클로부틸, 3,3-디브로모시클로부틸, 2-아이오도시클로부틸, 3-아이오도시클로부틸, 2,2-디아이오도시클로부틸, 3,3-디아이오도시클로부틸, 3-메톡시이미노시클로부틸, 2-플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 2,5-디히드로푸란-3-일, 2,3-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-2-일, 2,5-디히드로푸란-2-일, 2,3-디히드로푸란-2-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 테트라히드로티오펜-3-일, 테트라히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-3-일, 2,3-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-2-일, 2,3-디히드로티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 3,4-

디히드로-2H-피롤-4-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-3-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-3-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 2H-피롤-5-일, 3H-피롤-2-일, 2H-피롤-4-일, 1H-피롤-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 4-알킬-3-옥소피페라진-1-일, 4-알킬-2-옥소피페라진-1-일 (여기서 알킬은 C₁-C₆-알킬임), 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0140] R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0141] R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0142] R⁵는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0143] R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0144] R⁷은 수소, -OH, 플루오린, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되,

[0145] R⁸은 수소, -OH, 플루오린, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0146] 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

[0147] R⁹는 수소, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0148] R¹⁰은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0149] R¹¹은 수소, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

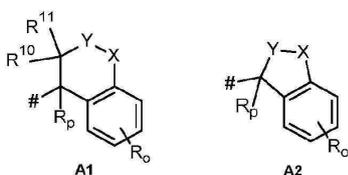
[0150] Q는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 페닐을 나타내고,

[0151] 여기서 Y가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R⁷, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 어느 것도 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니고,

[0152] 여기서 X가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R⁷ 및 R⁸ 중 어느 것도 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니다.

[0153] 제1 측면의 제3 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0154] A는 A1 또는 A2이고,



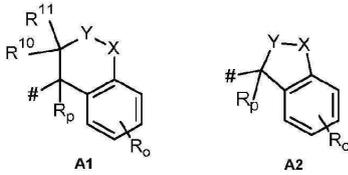
[0155]

[0156] o는 0, 1 또는 2이고,

- [0157] R은 수소, 할로젠, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0158] R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0159] X, Y는 독립적으로 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR⁷R⁸이고,
- [0160] R¹은 수소, C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, C₃-C₄-알케닐, C₃-C₄-알키닐, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₃-C₆-시클로알킬-C₁-C₃-알킬, 시아노-C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0161] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0162] R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,
- [0163] R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0164] R⁵는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0165] R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0166] R⁷은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0167] R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,
- [0168] 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,
- [0169] R⁹는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,
- [0170] R¹⁰은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0171] R¹¹은 수소이고,
- [0172] Q는 플루오린, 염소 또는 브로민으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖는 페닐을 나타내고,
- [0173] 여기서 Y가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R¹⁰은 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니다.
- [0174] 제1 측면의 제4 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체,

N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0175] A는 A1 또는 A2이고,



[0176]

[0177] o는 0, 1 또는 2이고,

[0178] R은 수소, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0179] R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0180] X는 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0181] Y는 CR⁷R⁸ 또는 O이고,

[0182] R¹은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0183] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0184] R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0185] R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0186] R⁵는 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0187] R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0188] R⁷은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0189] R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0190] 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

[0191] R⁹는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0192] R¹⁰은 수소, -OH 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

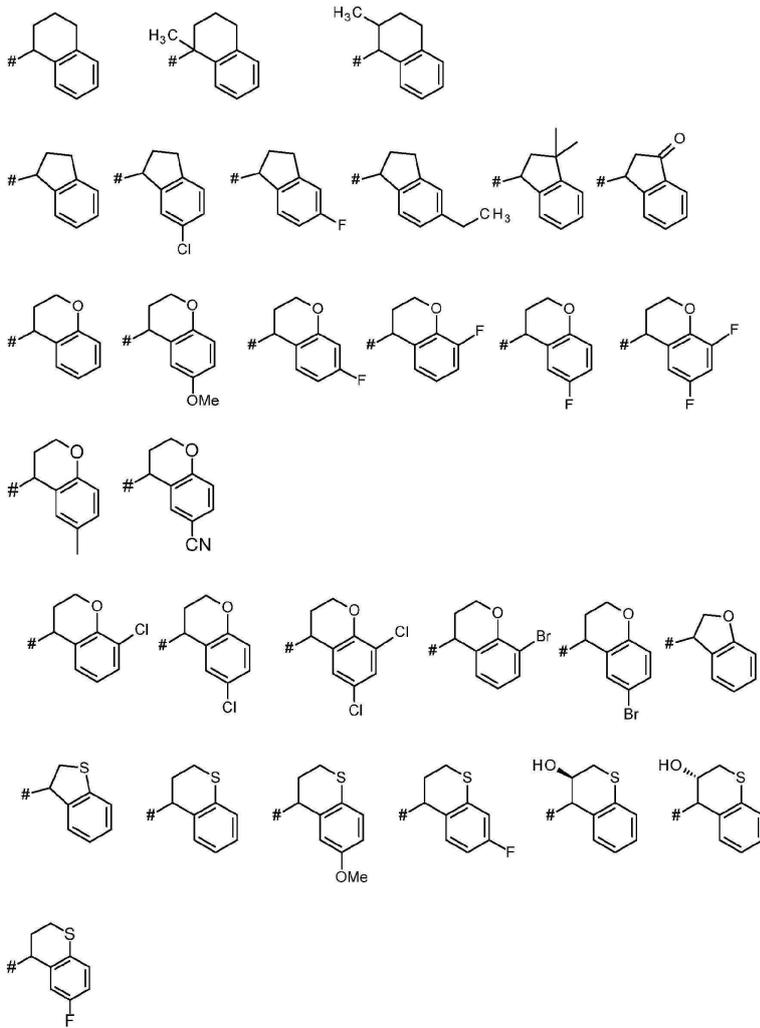
[0193] R¹¹은 수소이고,

[0194] Q는 플루오린, 염소 또는 브로민으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 치환기를 갖는 페닐을 나타내고,

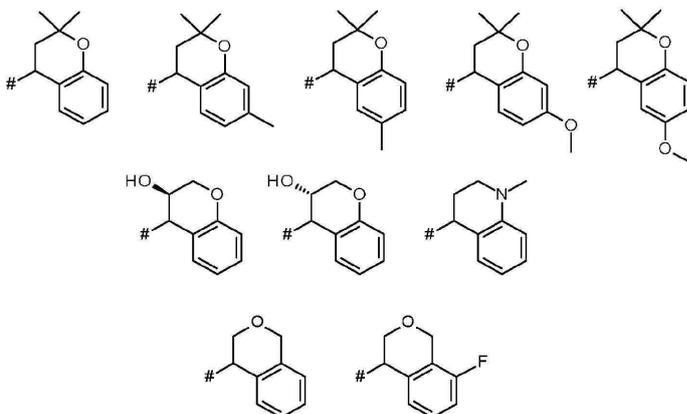
[0195] 여기서 Y가 O인 경우에, R¹⁰은 -OH가 아니다.

[0196] 제1 측면의 제5 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0197] A는



[0198]



[0199]

[0200] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0201] R¹은 수소 또는 메틸이고,

[0202] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0203] R³은 수소 또는 메틸이고,

[0204] R⁴는 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시, 바람직하게는 수소, 플루오린, 염소 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 수소, 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

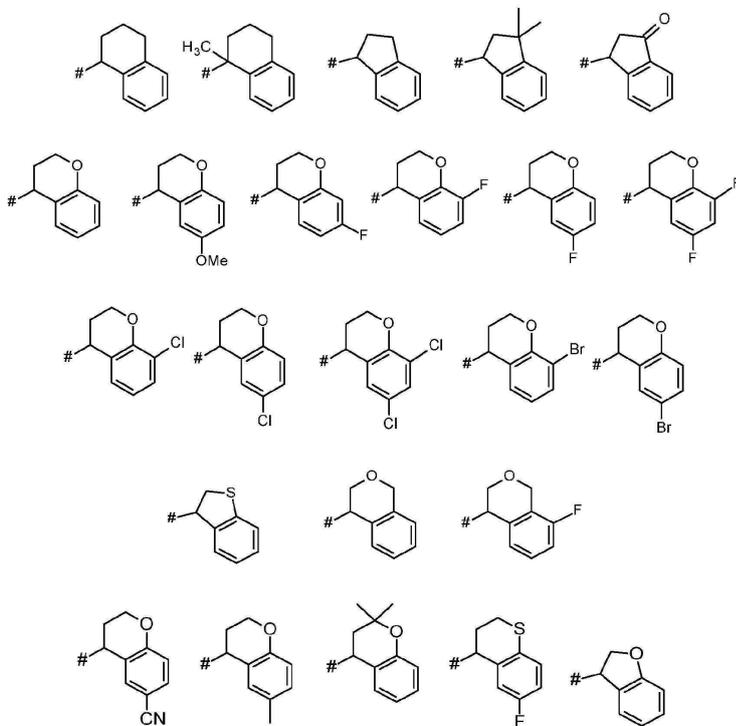
[0205] R⁵는 수소, 플루오린, 염소, -OH, -NH₂, 시아노, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0206] R⁶은 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0207] Q는 2,3-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐 및 2,3,5-트리플루오로페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0208] 제1 측면의 제6 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0209] A는



[0210]

[0211] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0212] R¹은 수소 또는 메틸이고,

[0213] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0214] R³은 수소 또는 메틸이고,

[0215] R⁴는 수소, 염소, 플루오린, 메틸, 메톡시, 이소프로폭시 및 트리플루오로메틸, 바람직하게는 수소, 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

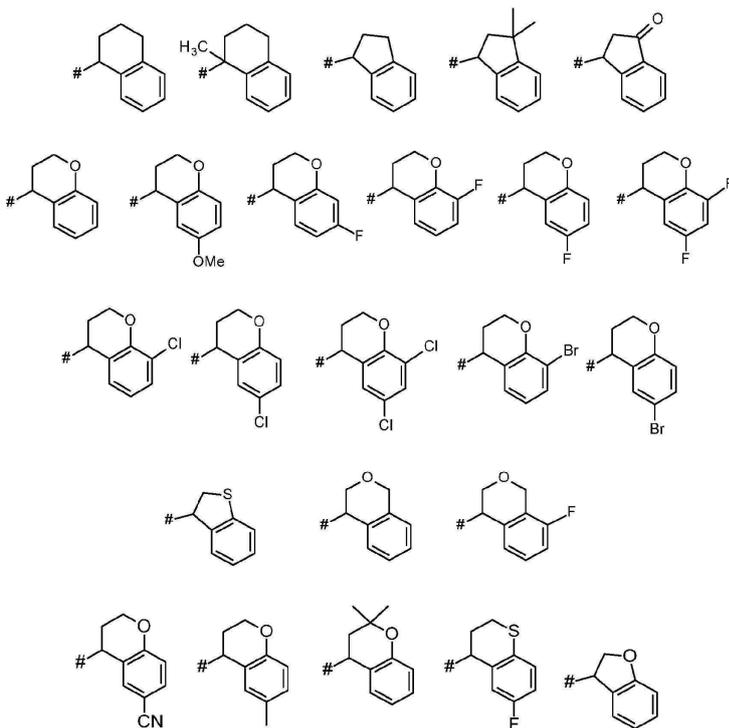
[0216] R⁵는 수소, 염소, 플루오린, -OH, 시아노, 메틸, 트리플루오로메톡시 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0217] R⁶은 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0218] Q는 2,3-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐 및 2,3,5-트리플루오로페닐의 군으로부터 선택된다.

[0219] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0220] A는



[0221]

[0222] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0223] R¹은 수소 또는 메틸이고,

[0224] R²는 2-옥소시클로부틸, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로

로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0225] R^3 은 수소 또는 메틸이고,

[0226] R^4 는 수소, 염소, 플루오린, -OH, 시아노, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 이소프로폭시 및 트리플루오로메톡시, 바람직하게는 수소, 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

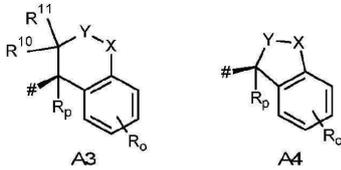
[0227] R^5 는 수소, 염소, 플루오린, -OH, -NH₂, 시아노, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0228] R^6 은 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0229] Q는 2,3-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐 및 2,3,5-트리플루오로페닐의 군으로부터 선택된다.

[0230] 제1 측면의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0231] A는 A3 또는 A4이고,



[0232]

[0233] o는 0, 1 또는 2이고,

[0234] R은 수소, 할로젠, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0235] R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0236] X는 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0237] Y는 CR⁷R⁸ 또는 O이고,

[0238] R¹은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0239] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0240] R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0241] R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0242] R⁵는 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0243] R⁶은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0244] R⁷은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0245] R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0246] 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

[0247] R⁹는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0248] R¹⁰은 수소, -OH 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

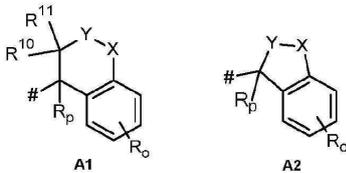
[0249] R¹¹은 수소이고,

[0250] Q는 플루오린, 염소 또는 브로민으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 치환기를 갖는 페닐을 나타내고,

[0251] 여기서 Y가 O인 경우에, R¹⁰은 -OH가 아니다.

[0252] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0253] A는 A1 또는 A2이고,



[0254]

[0255] o는 0, 1 또는 2이고,

[0256] R은 수소, 할로젠, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시, 시아노, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0257] R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0258] X, Y는 독립적으로 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR⁷R⁸이고,

[0259] R⁷은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0260] R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0261] 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

[0262] R⁹는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

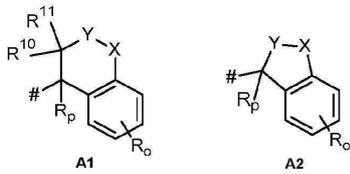
[0263] R¹⁰은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0264] R¹¹은 수소이고,

[0265] 여기서 Y가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R¹⁰은 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니다.

[0266] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0267] A는 A1 또는 A2이고,



[0268]

[0269] o는 0, 1 또는 2이고,

[0270] R은 수소, 할로겐, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시, 시아노, 1 내지 5개의 할로겐 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0271] R_p는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

[0272] X, Y는 독립적으로 CR⁷R⁸, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0273] 여기서 X 및 Y 중 적어도 1개는 CR⁷R⁸이고,

[0274] R⁷은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0275] R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0276] 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

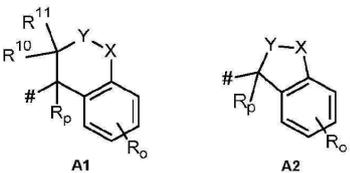
[0277] R¹⁰은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0278] R¹¹은 수소이고,

[0279] 여기서 Y가 O, S 또는 N-R⁹인 경우에, R¹⁰은 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니다.

[0280] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0281] A는 A1 또는 A2이고,



[0282]

[0283] o는 0 또는 1이고,

[0284] R은 수소, 할로겐, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 시아노, 1 내지 5개의 할로겐 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0285] R_p는 수소, C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0286] X는 CR⁷R⁸, O, S, 및 N-R⁹로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0287] Y는 CR⁷R⁸이고,

[0288] R^7 은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0289] R^8 은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0290] 또는 R^7 및 R^8 은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

[0291] R^9 은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이고,

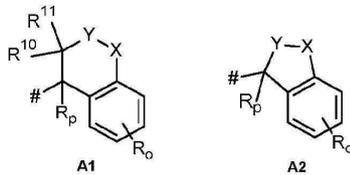
[0292] R^{10} 은 수소, -OH, C₁-C₄-알킬, 및 C₁-C₄-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0293] R^{11} 은 수소이고,

[0294] 여기서 Y가 O인 경우에, R^{10} 은 -OH 또는 C₁-C₄-알콕시가 아니다.

[0295] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0296] A는 A1 또는 A2이고,



[0297]

[0298] o는 0 또는 1이고,

[0299] R은 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0300] R_p 가 수소이고,

[0301] X는 CR⁷R⁸, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0302] Y는 CR⁷R⁸이고,

[0303] R^7 은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0304] R^8 은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

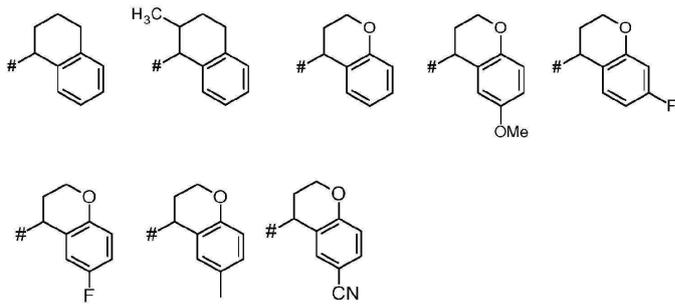
[0305] 또는 R^7 및 R^8 은 함께 옥소 기 (=O)를 형성하고,

[0306] R^{10} 은 수소로 이루어진 군으로부터 선택되고,

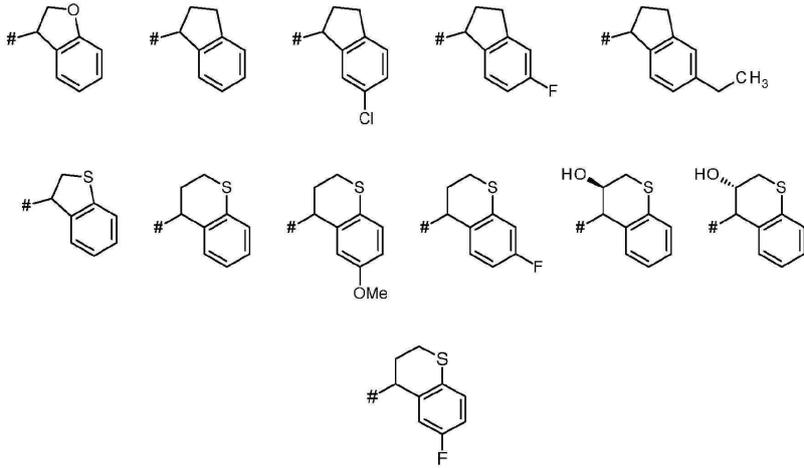
[0307] R^{11} 은 수소이다.

[0308] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0309] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



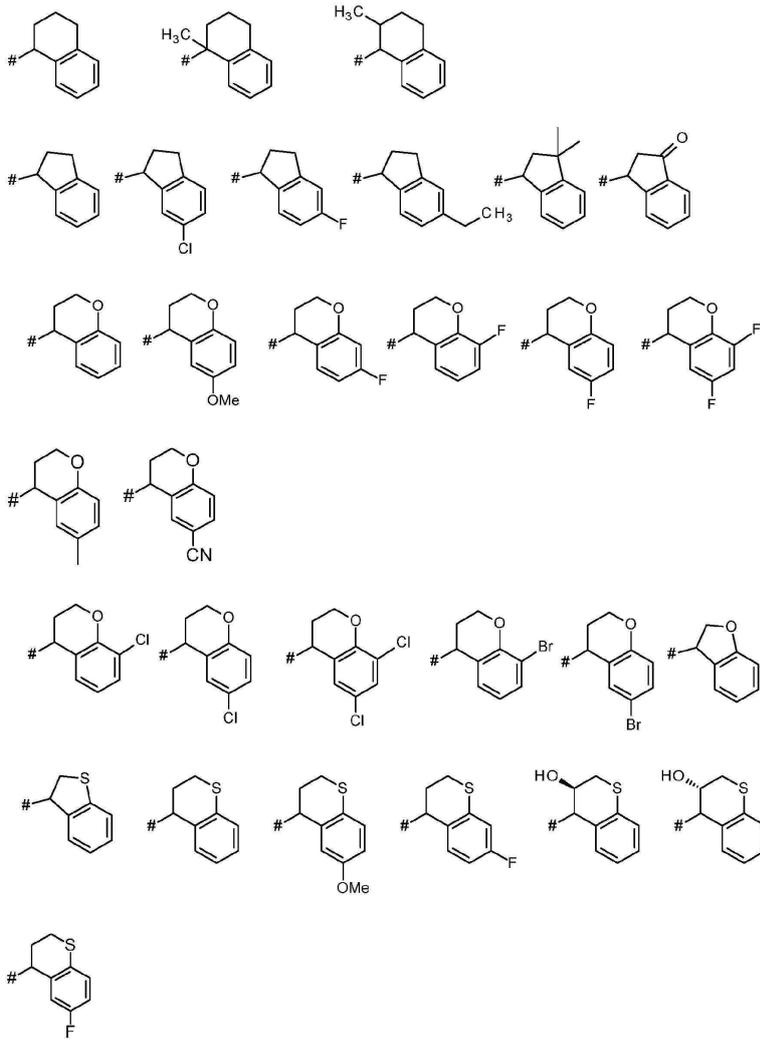
[0310]



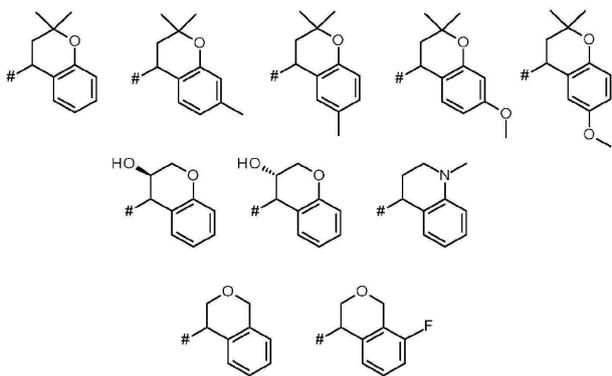
[0311]

[0312] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0313] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



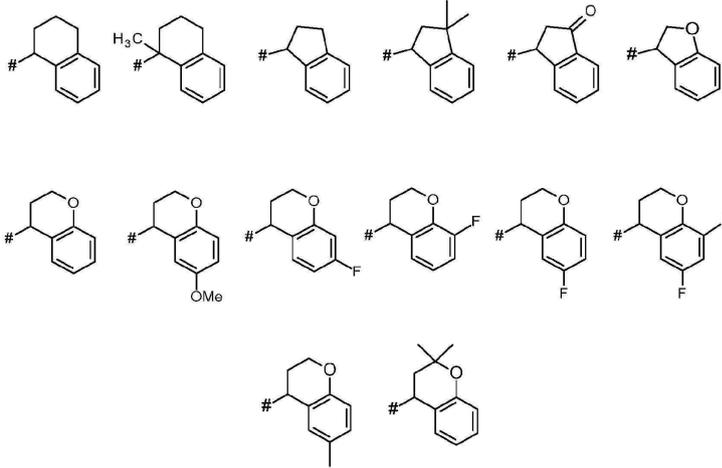
[0314]



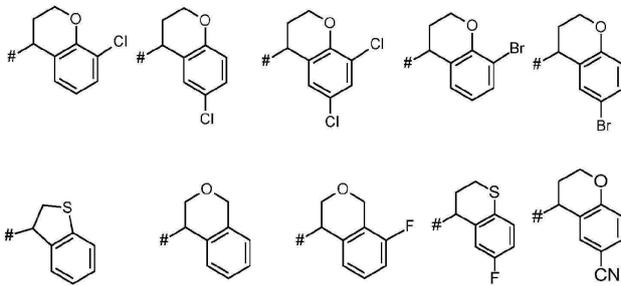
[0315]

[0316] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0317] A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

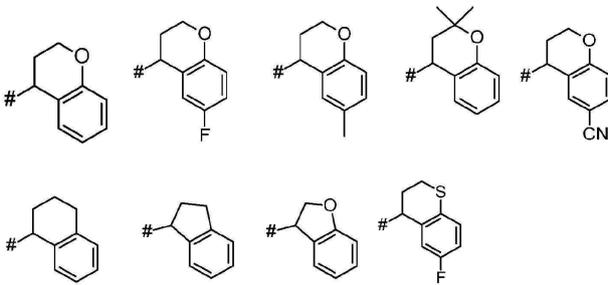


[0318]



[0319]

[0320] 바람직하게는

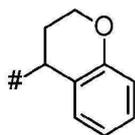


[0321]

[0322] 이다.

[0323] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서:

[0324] A는 본원의 상기 임의의 곳에 정의된 바와 같은 기 A1로부터 선택되고;



[0325] 바람직하게는, A는 이다.

[0326] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0327] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 1,1-디옥시도-

1,2-티아제티딘-3-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 4-티옥소아제티딘-2-일, 2-티옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-메르캅토시클로부틸, 3-메르캅토시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 2-클로로시클로부틸, 3-클로로시클로부틸, 2,2-디클로로시클로부틸, 3,3-디클로로시클로부틸, 2-브로모시클로부틸, 3-브로모시클로부틸, 2,2-디브로모시클로부틸, 3,3-디브로모시클로부틸, 2-아이오도시클로부틸, 3-아이오도시클로부틸, 2,2-디아이오도시클로부틸, 3,3-디아이오도시클로부틸, 3-메톡시이미노시클로부틸, 2-플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 2,5-디히드로푸란-3-일, 2,3-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-2-일, 2,5-디히드로푸란-2-일, 2,3-디히드로푸란-2-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 테트라히드로티오펜-3-일, 테트라히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-3-일, 2,3-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-2-일, 2,3-디히드로티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-4-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-3-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-3-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 2H-피롤-5-일, 3H-피롤-2-일, 2H-피롤-4-일, 1H-피롤-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 4-알킬-3-옥소피페라진-1-일, 4-알킬-2-옥소피페라진-1-일 (여기서 알킬은 C₁-C₆-알킬임), 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0328] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0329] R_b는 수소 또는 C₁-C₄-알킬이다.

[0330] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0331] R_b는 수소 또는 메틸이다.

[0332] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0333] R³은 수소 또는 C₁-C₄-알킬이다.

[0334] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0335] R³은 수소 또는 메틸이다.

[0336] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

[0337] R⁴는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C₁-C₄-알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0338] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0339] R^4 는 수소, 염소, 플루오린, -OH, 시아노, 메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시, 바람직하게는 수소, 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0340] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0341] R^5 는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C_1-C_4 -알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬, C_1-C_4 -알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0342] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0343] R^5 는 수소, 염소, 플루오린, -OH, 시아노, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0344] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0345] R^6 은 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C_1-C_4 -알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬, C_1-C_4 -알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0346] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0347] R^6 은 수소, 플루오린, 염소, -OH, 시아노, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0348] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0349] R^2 는 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 3-히드록시시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일이고,
- [0350] Q는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0351] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0352] R^2 는 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 3-히드록시시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일이고,
- [0353] Q는 3,5-디클로로페닐이다.
- [0354] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0355] R^2 는 3-옥소시클로부틸이고,
- [0356] Q는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0357] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-

옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

- [0358] R^2 는 3-옥소시클로부틸이고,
- [0359] Q는 3,5-디클로로페닐이다.
- [0360] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0361] R^2 는 3-티에타닐이고,
- [0362] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0363] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0364] R^2 는 1-옥시도티에탄-3-일이고,
- [0365] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0366] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0367] R^2 는 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일이고,
- [0368] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0369] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0370] R^2 는 1,1-디옥시도티에탄-3-일이고,
- [0371] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0372] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0373] R^2 는 2-옥소아제티딘-3-일이고,
- [0374] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0375] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0376] R^2 는 3-히드록시시클로부틸이고,
- [0377] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0378] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0379] R^2 는 3-플루오로시클로부틸이고,
- [0380] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0381] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0382] R^2 는 3,3-디플루오로시클로부틸이고,
- [0383] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0384] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-

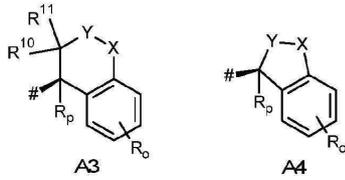
옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

- [0385] R^2 는 테트라히드로푸란-3-일이고,
- [0386] Q는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0387] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0388] R^2 는 테트라히드로푸란-3-일이고,
- [0389] Q는 3,5-디클로로페닐이다.
- [0390] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0391] R^2 는 1-메틸피롤리딘-2-일이고,
- [0392] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0393] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0394] R^2 는 1-메틸피롤리딘-3-일이고,
- [0395] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0396] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0397] R^2 는 5-옥소피롤리딘-3-일이고,
- [0398] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0399] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0400] R^2 는 2-옥소피롤리딘-3-일이고,
- [0401] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0402] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0403] R^2 는 5-옥소피롤리딘-2-일이고,
- [0404] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0405] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0406] R^2 는 테트라히드로피란-4-일이고,
- [0407] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0408] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0409] R^2 는 3-옥소피페라진-1-일이고,
- [0410] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0411] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-

옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:

- [0412] R^2 는 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일이고,
- [0413] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0414] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0415] R^2 는 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일이고,
- [0416] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0417] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0418] R^2 는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일이고,
- [0419] R^4 는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알콕시, C_1-C_4 -알킬-C(O)-, -S- C_1-C_4 -알킬, -S(O)- C_1-C_4 -알킬, -SO₂- C_1-C_4 -알킬, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C_1-C_4 -알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0420] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.
- [0421] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함하고, 여기서:
- [0422] R^2 는 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 3-히드록시시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일이로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0423] R^4 는 수소, 할로젠, -OH, 시아노, C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알킬, C_1-C_4 -알콕시- C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C_1-C_4 -할로게노알콕시, C_1-C_4 -알킬-C(O)-, -S- C_1-C_4 -알킬, -S(O)- C_1-C_4 -알킬, -SO₂- C_1-C_4 -알킬, 바람직하게는 수소, 할로젠 및 C_1-C_4 -알콕시, 보다 바람직하게는 플루오린, 염소, 메톡시 및 이소프로폭시로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0424] Q는 2,3,5-트리플루오로페닐 또는 3,5-디클로로페닐이다.
- [0425] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함하고, 여기서

[0426] A는 A3 또는 A4이고,



[0427]

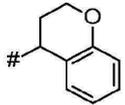
[0428] 여기서

[0429] Rp는 수소, C₁-C₄-알킬; 바람직하게는 수소로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0430] 본원의 임의의 곳에서 상기 정의된 바와 같은 X 및/또는 Y의 정의에서 기재된 임의의 또는 모든 실시양태에서의 본 발명의 추가 측면에서 "NR⁰"는 제외된다.

[0431] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함하고, 여기서

[0432] A는



[0433] 이고,

[0434] R¹은 수소이고,

[0435] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 4-티옥소아제티딘-2-일, 2-티옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-메르캅토시클로부틸, 3-메르캅토시클로부틸, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 2-클로로시클로부틸, 3-클로로시클로부틸, 2,2-디클로로시클로부틸, 3,3-디클로로시클로부틸, 2-브로모시클로부틸, 3-브로모시클로부틸, 2,2-디브로모시클로부틸, 3,3-디브로모시클로부틸, 2-아이오도시클로부틸, 3-아이오도시클로부틸, 2,2-디아이오도시클로부틸, 3,3-디아이오도시클로부틸, 3-메톡시이미노시클로부틸, 2-플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸,

[0436] 5- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, 5-원 헤테로아릴 및 6-원 헤테로아릴 (이들 각각은 할로젠, -OH, -옥소, -NO₂, 시아노, C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알킬, C₁-C₄-알콕시, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 C₁-C₄-할로게노알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄-알킬), -N(C₁-C₄-알킬)₂, -S-C₁-C₄-알킬, -S(O)-C₁-C₄-알킬, -SO₂-C₁-C₄-알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S-C₁-C₄-할로게노알킬, 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -S(O)-C₁-C₄-할로게노알킬 및 1 내지 5개의 할로젠 원자를 갖는 -SO₂-C₁-C₄-할로게노알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 바람직하게는 5- 내지 10-원 헤테로

테로시클로알킬은 테트라히드로푸란-3-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일 또는 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일(임)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0437] R³은 수소이고,

[0438] R⁴는 할로젠이고,

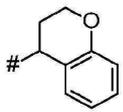
[0439] R⁵는 수소이고,

[0440] R⁶은 수소이고,

[0441] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.

[0442] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함하고, 여기서

[0443] A는



[0444] 이고,

[0445] R¹은 수소이고,

[0446] R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 1-옥시도티에탄-3-일, 1-옥시도티에탄-2-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1,1-디옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-3-일, 1-옥시도-1,2-티아제티딘-4-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2-옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-3-일, 2,2-디옥시도-1,2-옥사티에탄-4-일, 4-옥소아제티딘-2-일, 2-옥소아제티딘-3-일, 4-티옥소아제티딘-2-일, 2-티옥소아제티딘-3-일, 2-히드록시시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸, 2-메르캅토시클로부틸, 3-메르캅토시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 2-클로로시클로부틸, 3-클로로시클로부틸, 2,2-디클로로시클로부틸, 3,3-디클로로시클로부틸, 2-브로모시클로부틸, 3-브로모시클로부틸, 2,2-디브로모시클로부틸, 3,3-디브로모시클로부틸, 2-아이오도시클로부틸, 3-아이오도시클로부틸, 2,2-디아이오도시클로부틸, 3,3-디아이오도시클로부틸, 3-메톡시이미노시클로부틸, 2-플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(메톡시이미노)시클로부틸, 3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디플루오로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디클로로-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디브로모-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2-아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 2,2-디아이오도-3-(히드록시이미노)시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 2,5-디히드로푸란-3-일, 2,3-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-3-일, 4,5-디히드로푸란-2-일, 2,5-디히드로푸란-2-일, 2,3-디히드로푸란-2-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 테트라히드로티오펜-3-일, 테트라히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-3-일, 2,3-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-3-일, 4,5-디히드로티오펜-2-일, 2,5-디히드로티오펜-2-일, 2,3-디히드로티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-2-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-2-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-5-일, 4,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-4-일, 3,4-디히드로-2H-피롤-3-일, 2,3-디히드로-1H-피롤-3-일, 2,5-디히드로-1H-피롤-3-일, 2H-피롤-5-일, 3H-피롤-2-일, 2H-피롤-4-일, 1H-피롤-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 2-옥소피페라진-1-일, 4-메틸-3-옥소피페라진-1-일, 4-에틸-3-옥소피페라진-1-일, 4-프로필-3-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0447] R³은 수소이고,

[0448] R⁴는 플루오르이고,

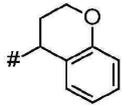
[0449] R⁵는 수소이고,

[0450] R⁶은 수소이고,

[0451] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.

[0452] 제1 측면의 추가 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 또는 염, 또는 그의 혼합물을 포함하고, 여기서

[0453] A는



[0454] 이고,

[0455] R¹은 수소이고,

[0456] R²는 3-옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 1-옥시도티에탄-3-일, 1,1-디옥시도티에탄-3-일, 1-이미노-1-옥시도-1-티에탄-3-일, 3-히드록시시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-3-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 테트라히드로티오펜-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 3-옥소피페라진-1-일, 4-메틸-3-옥소피페라진-1-일, 4-에틸-3-옥소피페라진-1-일, 4-프로필-3-옥소피페라진-1-일, 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일, 3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0457] R³은 수소이고,

[0458] R⁴는 플루오르이고,

[0459] R⁵는 수소이고,

[0460] R⁶은 수소이고,

[0461] Q는 3,5-디클로로페닐 또는 2,3,5-트리플루오로페닐이다.

[0462] 제1 측면의 특정한 추가 실시양태에서, 본 발명은 표제 "본 발명의 제1 측면의 추가 실시양태" 하에 상기 언급된 실시양태 중 2개 이상의 조합을 포함한다.

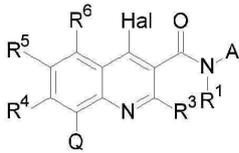
[0463] 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 측면 내의 임의의 하위-조합을 포함한다.

[0464] 본 발명은 하기 본문의 실시예 섹션에 개시된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0465] 화학식 (I)의 본 발명에 따른 화합물은 본 발명의 실험 섹션 (일반적 절차)에 제시된 바와 같은 절차에 따라 제조될 수 있다. 기재된 절차는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물로의 합성 경로를 예시하며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 예시된 바와 같은 변환 순서는 다양한 방식으로 변형될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서, 이들 절차에 예시된 변환 순서는 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 또한, 임의의 치환기 Q, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 또는 R⁶의 상호전환은 예시된 변환 전 및/또는 후에 달성될 수 있다. 이들 변형은 예컨대 보호기의 도입, 보호기의 절단, 관능기의 환원 또는 산화, 할로겐화, 금속화, 비누화, 치환 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 반응일 수 있다. 이들 변환은 치환기의 추가의 상호전환을 가능하게 하는 관능기를 도입하는 것을 포함한다. 적절한 보호기 및 그의 도입 및 절단은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999] 참조). 구체적 예는 후속 단락에 기재되어 있다.

[0466] 비누화는 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 또는 그의 혼합물의 수용액의 존재 하에 수행될 수 있다. 비누화에 이어 탈카르복실화 반응이 수행되거나 수행되지 않을 수 있다. 바람직하게는, 비누화 후에 탈카르복실화 반응이 이어진다.

[0467] 제2 측면에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 화학식 1N의 중간체 화합물을 화학식 1F의 화합물과 반응시킨 다음, 수성 알칼리 금속 수산화물의 존재 하에 비누화 반응 및 임의로 산화 단계를 수행하여 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계, 이어서 임의로, 상응하는 (i) 용매 및/또는 (ii) 염기 또는 산을 사용하여 상기 화합물을 용매화물, 염 및/또는 이러한 염의 용매화물로 전환시키는 단계를 포함한다:



1N

[0468]

[0469] (여기서

[0470] A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 Q는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠, 특히 염소 및 브로민임)



1F

[0471]

[0472] (여기서

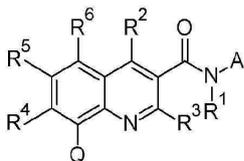
[0473] R^{2#}는 메틸 2,2-디메톡시시클로부탄-1-카르복실레이트,

[0474] 메틸 3,3-디메톡시시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 2,2-비스(메틸티오)시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 3,3-비스(메틸티오)시클로부탄-1-카르복실레이트, 에틸 티에탄-3-카르복실레이트, 에틸 티에탄-2-카르복실레이트, 에틸 옥세탄-3-카르복실레이트, 에틸 옥세탄-2-카르복실레이트,

[0475] 메틸 2-플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 3-플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 2,2-디플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트, 메틸 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실레이트,

[0476] 메틸 테트라히드로푸란-2-카르복실레이트, 메틸 테트라히드로푸란-3-카르복실레이트, 메틸 푸란-3-카르복실레이트, 메틸 푸란-2-카르복실레이트,

[0477] 메틸 테트라히드로티오펜-3-카르복실레이트, 메틸 테트라히드로티오펜-2-카르복실레이트, 메틸 티오펜-3-카르복실레이트, 메틸 티오펜-2-카르복실레이트, 메틸 1-메틸피롤리딘-2-카르복실레이트, 메틸 1-메틸피롤리딘-3-카르복실레이트, 메틸 5-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트, 메틸 2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트, 메틸 5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트, 메틸 테트라히드로피란-4-카르복실레이트로 이루어진 군으로부터 선택됨)



(I)

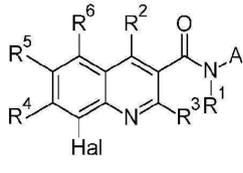
[0478]

[0479] (여기서

[0480] A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 Q는 상기 정의된 바와 같고, R²는 2-옥소시클로부틸, 3-옥소시클로부틸, 2-티오옥소시클로부틸, 3-티오옥소시클로부틸, 3-티에타닐, 2-티에타닐, 옥세탄-3-일, 옥세탄-2-일, 2-히드록시시클로부틸,

3-히드록시시클로부틸, 2-플루오로시클로부틸, 3-플루오로시클로부틸, 2,2-디플루오로시클로부틸, 3,3-디플루오로시클로부틸, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 푸란-3-일, 푸란-2-일, 테트라히드로티오펜-3-일, 테트라히드로티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티오펜-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-메틸피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-3-일, 2-옥소피롤리딘-3-일, 5-옥소피롤리딘-2-일 및 테트라히드로피란-4-일로 이루어진 군으로부터 선택됨)

[0481] 제2 측면의 대안적 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 화학식 1T의 중간체 화합물을 화학식 1H의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계, 이어서 임의로, 상응하는 (i) 용매 및/또는 (ii) 염기 또는 산을 사용하여 상기 화합물을 용매 화물, 염 및/또는 이러한 염의 용매화물로 전환시키는 단계를 포함한다:



[0482]

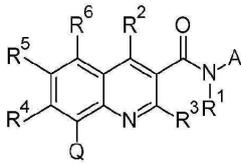
[0483] (여기서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠, 특히 염소, 브로민 또는 아이오딘임)

Q-B(OR)₂

[0484]

1H

[0485] (여기서 Q는 2,3,5-트리플루오로페닐이고, 각각의 R은 개별적으로 H 또는 Me일 수 있거나, 또는 R 둘 다는 피나콜레이트임)

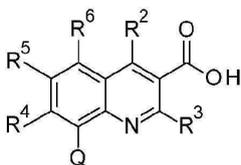


(I)

[0486]

[0487] (여기서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같고, Q는 2,3,5-트리플루오로페닐임)

[0488] 제2 측면의 대안적 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 화학식 1W의 중간체 화합물을 화학식 1M의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계, 이어서 임의로, 상응하는 (i) 용매 및/또는 (ii) 염기 또는 산을 사용하여 상기 화합물을 용매 화물, 염 및/또는 이러한 염의 용매화물로 전환시키는 단계를 포함한다.



1W

[0489]

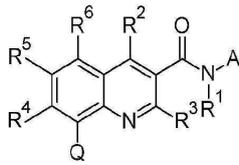
[0490] (여기서 Q, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)



1M

[0491]

[0492] (여기서 R¹ 및 A는 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)



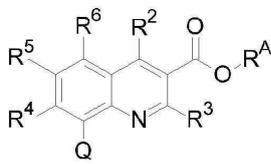
(I)

[0493]

[0494] (여기서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)

[0495] 제3 측면에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물을 포함한다.

[0496] 특히, 본 발명은 화학식 (II)의 중간체 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 및 그의 혼합물을 포함한다:



(II)

[0497]

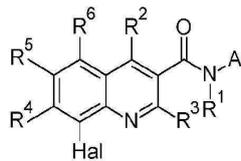
[0498] 여기서

[0499] R²는 -OH, Cl, Br이거나 또는 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0500] R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 Q는 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

[0501] R^A는 H 또는 C₁-C₄-알킬이다.

[0502] 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 화학식 (1T)의 화합물을 포함한다.



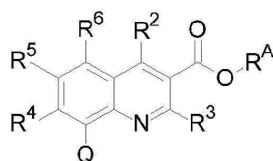
1T

[0503]

[0504] (여기서 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로젠, 특히 염소, 브로민 또는 아이오딘, 보다 특히 브로민임)

[0505] 제4 측면에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 상기 중간체 화합물의 용도를 포함한다.

[0506] 특히, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한, 화학식 (II)의 중간체 화합물의 용도를 포함한다.



(II)

[0507]

- [0508] 여기서
- [0509] R^2 는 -OH, Cl, Br이거나 또는 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,
- [0510] R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 Q는 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,
- [0511] R^A 는 H 또는 C_1-C_4 -알킬이다.
- [0512] 추가 실시양태에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (1T)의 화합물의 용도를 포함한다.
- [0513] 본 발명은 하기 본문의 실시예 섹션에 개시된 중간체 화합물을 포함한다.
- [0514] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 본원에 기재된 바와 같은 임의의 염, 바람직하게는 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 임의의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 유리 화합물로 전환될 수 있다.
- [0515] 본 발명의 화합물은 높은 화학적 안정성을 보유하는 것으로 밝혀졌다.
- [0516] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 예측할 수 없었던 가치있는 약리학적 작용 스펙트럼을 입증한다. 본 발명의 화합물은 놀랍게도 S10-1과 효과적으로 상호작용하는 것으로 밝혀졌고, 따라서 상기 화합물은 인간 및 동물에서 질환, 바람직하게는 연충 감염, 특히 위장 및 장외 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장외 감염의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0517] 본 발명의 화합물은 연충 감염, 특히 위장 및 장외 연충 감염을 제어, 치료 및/또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 이 방법은 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 장애를 치료하는 데 효과적인 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함한다.
- [0518] 대안적 측면에서, 이 방법은 그를 필요로 하는 조류, 즉 사육조 또는 특히 가금류에게 장애를 치료하는 데 효과적인 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함한다.
- [0519] 구체적으로 수의학 의약 분야에서, 본 발명의 화합물은 온혈 동물에서 유리한 독성을 가지면서, 동물 사육 및 축산업에서 가축, 사육, 동물원, 실험실, 실험 동물 및 가축에서 발생하는 기생충, 특히 연충을 방제하는 데 적합하다. 이들은 기생충, 특히 연충의 모든 또는 특정 발달 단계에 대해 활성이다.
- [0520] 농업 가축은, 예를 들어 포유동물, 예컨대 양, 염소, 말, 당나귀, 낙타, 버팔로, 토끼, 순록, 다마사슴, 및 특히 소 및 돼지; 또는 가금류, 예컨대 칠면조, 오리, 거위, 및 특히 닭; 또는 예를 들어 양식업에서의 어류 또는 갑각류를 포함한다.
- [0521] 가축은, 예를 들어 포유동물, 예컨대 햄스터, 기니 피그, 래트, 마우스, 친칠라, 페릿 또는 특히 개, 고양이; 케이지 조류; 파충류; 양서류 또는 관상어를 포함한다.
- [0522] 본 발명은 또한 연충 감염, 특히 위장 및 장외 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장외 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0523] 이들 장애는 동물에서 잘 특성화되어 있고, 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0524] 본문에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 통상적으로, 예를 들어 질환 또는 장애, 예컨대 선충류 감염의 상태를 퇴치, 완화, 감소, 경감, 개선시키는 목적을 위한 대상체의 관리 또는 치유에 사용된다. 특히, 및 특히 동물 건강 또는 수의학 분야에서, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 예방적, 집단예방적 또는 치유적 치료를 포함한다.
- [0525] 인간 또는 동물에 대해 병원성인 연충은, 예를 들어 구두충, 선충, 오구설충 및 편형동물 (예를 들어 단생강, 조충 및 흡충)을 포함한다.
- [0526] 예시적인 연충은 하기를 포함하고 이로 제한되지 않는다:

- [0527] 단생강: 예를 들어: 닥틸로기루스(*Dactylogyrus*) 종, 기로닥틸루스(*Gyrodactylus*) 종, 마이크로보트리움(*Microbothrium*) 종, 폴리스토마(*Polystoma*) 종, 트로글로세팔루스(*Troglocephalus*) 종.
- [0528] 조충류: 의엽조충목으로부터, 예를 들어: 보트리디움(*Bothridium*) 종, 디필로보트리움(*Diphyllobothrium*) 종, 디플로고노포루스(*Diplogonoporus*) 종, 이크티오보트리움(*Ichthyobothrium*) 종, 리굴라(*Ligula*) 종, 쉬스토세팔루스(*Schistocephalus*) 종, 스피로메트라(*Spirometra*) 종
- [0529] 원엽조충목으로부터, 예를 들어: 안디라(*Andyra*) 종, 아노플로세팔라(*Anoplocephala*) 종, 아비텔리나(*Avitellina*) 종, 베르티엘라(*Bertiella*) 종, 시토타에니아(*Cittotaenia*) 종, 다바이네아(*Davainea*) 종, 디오르키스(*Diorchis*) 종, 디플로필리디움(*Diplopylidium*) 종, 디필리디움(*Dipylidium*) 종, 에키노코쿠스(*Echinococcus*) 종, 에키노코틸레(*Echinocotyle*) 종, 에키놀레피스(*Echinolepis*) 종, 히다티게라(*Hydatigera*) 종, 히메놀레피스(*Hymenolepis*) 종, 조이에욱시엘라(*Joyeuxiella*) 종, 메소세스토이데스(*Mesocestoides*) 종, 모니에지아(*Moniezia*) 종, 파라노플로세팔라(*Paranoplocephala*) 종, 라일리에티나(*Raillietina*) 종, 스틸레시아(*Stilesia*) 종, 타에니아(*Taenia*) 종, 티사니에지아(*Thysaniezia*) 종, 티사노소마(*Thysanosoma*) 종
- [0530] 흡충류: 이생강으로부터, 예를 들어: 오우스트로빌하르지아(*Austrobilharzia*) 종, 브라킬라이마(*Brachylaima*) 종, 칼리코포론(*Calicophoron*) 종, 카타트로피스(*Catatropis*) 종, 클로노르키스(*Clonorchis*) 종, 콜리리클룸(*Collyriclum*) 종, 코틸로포론(*Cotylophoron*) 종, 시클로코엘룸(*Cyclocoelum*) 종, 디크로코엘리움(*Dicrocoelium*) 종, 디플로스토뎀(*Diplostomum*) 종, 에키노카스무스(*Echinochasmus*) 종, 에키노파리피움(*Echinoparyphium*) 종, 에키노스토마(*Echinostoma*) 종, 유리트레마(*Eurytrema*) 종, 파시올라(*Fasciola*) 종, 파시올리데스(*Fasciolides*) 종, 파시올롭시스(*Fasciolopsis*) 종, 피스코에테리우스(*Fiscoederius*) 종, 가스트로틸라쿠스(*Gastrothylacus*) 종, 기간토빌하르지아(*Gigantobilharzia*) 종, 기간토코틸레(*Gigantocotyle*) 종, 헤테로피에스(*Heterophyes*) 종, 히포데라에움(*Hypoderaeum*) 종, 류코클로리디움(*Leucochloridium*) 종, 메타고니무스(*Metagonimus*) 종, 메토르키스(*Metorchis*) 종, 나노피에투스(*Nanophyetus*) 종, 노토코틸루스(*Notocotylus*) 종, 오피스토르키스(*Opisthorchis*) 종, 오르니토빌하르지아(*Ornithobilharzia*) 종, 파라고니무스(*Paragonimus*) 종, 파라μφ이스토뎀(*Paramphistomum*) 종, 플라기오르키스(*Plagiorchis*) 종, 포스토디플로스토뎀(*Posthodiplostomum*) 종, 프로스토고니무스(*Prosthogonimus*) 종, 쉬스토소마(*Schistosoma*) 종, 트리코빌하르지아(*Trichobilharzia*) 종, 트로글로트레마(*Troglootrema*) 종, 티플로코엘룸(*Typhlocoelum*) 종
- [0531] 선충류: 선모충목으로부터, 예를 들어: 카필라리아(*Capillaria*) 종, 유콜레우스(*Eucoleus*) 종, 파라카필라리아(*Paracapillaria*) 종, 트리키넬라(*Trichinella*) 종, 트리코모소이데스(*Trichomosoides*) 종, 트리쿠리스(*Trichuris*) 종
- [0532] 틸렌키다(*Tylenchida*) 목으로부터, 예를 들어: 마이크로네마(*Micronema*) 종, 파라스트롱길로이데스(*Parastrongyloides*) 종, 스트롱길로이데스(*Strongyloides*) 종
- [0533] 랍디티나(*Rhabditina*) 목으로부터, 예를 들어: 아엘루로스트롱길루스(*Aelurostrongylus*) 종, 아미도스토뎀(*Amidostomum*) 종, 안실로스토마(*Ancylostoma*) 종, 안지오스트롱길루스(*Angiostrongylus*) 종, 브론코네마(*Bronchonema*) 종, 부노스토뎀(*Bunostomum*) 종, 카베르티아(*Chabertia*) 종, 쿠페리아(*Cooperia*) 종, 쿠페리오이데스(*Cooperioides*) 종, 크레노소마(*Crenosoma*) 종, 시아토스토뎀(*Cyathostomum*) 종, 시클로코세르쿠스(*Cyclococercus*) 종, 시클로돈토스토뎀(*Cyclodontostomum*) 종, 시클리코시클루스(*Cylicocycclus*) 종, 시클리코스테파누스(*Cylicostephanus*) 종, 실린드로파링크스(*Cylindropharynx*) 종, 시스토카울루스(*Cystocaulus*) 종, 딕티오카울루스(*Dictyocaulus*) 종, 엘라포스트롱길루스(*Elaphostrongylus*) 종, 필라로이데스(*Filaroides*) 종, 글로보세팔루스(*Globocephalus*) 종, 그라피디움(*Graphidium*) 종, 지알로세팔루스(*Gyalocephalus*) 종, 헤몬쿠스(*Haemonchus*) 종, 헬리그모소모이데스(*Heligmosomoides*) 종, 히오스트롱길루스(*Hyostromylus*) 종, 마르살라기아(*Marshallagia*) 종, 메타스트롱길루스(*Metastrongylus*) 종, 뮐러리우스(*Muellerius*) 종, 네카토르(*Necator*) 종, 네마토디루스(*Nematodirus*) 종, 네오스트롱길루스(*Neostromylus*) 종, 니포스트롱길루스(*Nippostrongylus*) 종, 오벨리스코이데스(*Obeliscooides*) 종, 오에소파고돈투스(*Oesophagodontus*) 종, 오에소파고스토뎀(*Oesophagostomum*) 종, 올룰라누스(*Ollulanus*) 종; 오르니토스트롱길루스(*Ornithostromylus*) 종, 오슬레루스(*Oslerus*) 종, 오스테르타기아(*Ostertagia*) 종, 파라쿠오페리아(*Paracooperia*) 종, 파라크레노소마(*Paracrenosoma*) 종, 파라필라로이데스(*Parafilaroides*) 종, 파렐라포스트롱길루스(*Parelaphostrongylus*) 종, 뉴모카울루스(*Pneumocaulus*) 종, 뉴모스트롱길루스(*Pneumostrongylus*) 종, 포테리오스토뎀(*Poteriostomum*) 종, 프로토스트롱길루스(*Protostrongylus*) 종, 스피코카울루스(*Spicocaulus*) 종, 스테파누루스(*Stephanurus*) 종, 스트롱길루스(*Strongylus*) 종, 신가무스(*Syngamus*) 종, 텔라도르사기아(*Teladorsagia*) 종, 트리코네마

(*Trichonema*) 종, 트리코스트롱길루스(*Trichostrongylus*) 종, 트리오돈토포루스(*Triodontophorus*) 종, 트로글로스트롱길루스(*Troglostrongylus*) 종, 운시나리아(*Uncinari*) 종

- [0534] 선미선충목으로부터, 예를 들어: 아칸토케일로네마(*Acanthocheilonema*) 종, 아니사키스(*Anisakis*) 종, 아스카리디아(*Ascaridia*) 종; 아스카리스(*Ascaris*) 종, 아스카롭스(*Ascarops*) 종, 아스피쿨루리스(*Aspiculuris*) 종, 바일리사스카리스(*Baylisascaris*) 종, 브루기아(*Brugia*) 종, 세르코피티필라리아(*Cercopithifilaria*) 종, 크라시카우다(*Crassicauda*) 종, 디페탈로네마(*Dipetalonema*) 종, 디로필라리아(*Dirofilaria*) 종, 드라쿤쿨루스(*Dracunculus*) 종; 드라스키아(*Draschia*) 종, 엔테로비우스(*Enterobius*) 종, 필라리아(*Filaria*) 종, 그나토스토마(*Gnathostoma*) 종, 곤길로네마(*Gongylonema*) 종, 하브로네마(*Habronema*) 종, 헤테라키스(*Heterakis*) 종; 리토모소이데스(*Litomosoides*) 종, 로아(*Loa*) 종, 온코세르카(*Onchocerca*) 종, 옥시우리스(*Oxyuris*) 종, 파라브로네마(*Parabronema*) 종, 파라필라리아(*Parafilaria*) 종, 파라스카리스(*Parascaris*) 종, 파살루루스(*Passalurus*) 종, 피살로프테라(*Physaloptera*) 종, 프로브스트마이리아(*Probstmayria*) 종, 슈도필라리아(*Pseudofilaria*) 종, 세타리아(*Setaria*) 종, 스크즈라비네마(*Skjrabinema*) 종, 스피로세르카(*Spirocerca*) 종, 스테파노필라리아(*Stephanofilaria*) 종, 스트롱길루리스(*Strongyluris*) 종, 시파시아(*Syphacia*) 종, 텔라지아(*Thelazia*) 종, 독사스카리스(*Toxascaris*) 종, 독소카라(*Toxocara*) 종, 부케레리아(*Wuchereria*) 종
- [0535] 구두충문: 올리가칸토린키다(*Oligacanthorhynchida*) 목으로부터, 예를 들어: 마크라칸토린쿠스(*Macracanthorhynchus*) 종, 프로스테노르키스(*Prosthenorchis*) 종; 모닐리포르미다(*Moniliformida*) 목으로부터, 예를 들어: 모닐리포르미스(*Moniliformis*) 종
- [0536] 다형동물목으로부터, 예를 들어: 필리콜리스(*Filicollis*) 종; 에키노린키다(*Echinorhynchida*)로부터, 예를 들어: 아칸토세팔루스(*Acanthocephalus*) 종, 에키노린쿠스(*Echinorhynchus*) 종, 렙토린코이데스(*Leptorhynchoides*) 종.
- [0537] 오구설충: 포로세팔리다(*Porocephalida*) 목으로부터, 예를 들어: 링구아툴라(*Linguatula*) 종.
- [0538] 본 발명의 화합물은 특히 연충 감염, 특히 위장 및 장의 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장의 감염의 요법 및 예방, 즉 예방에 사용될 수 있다.
- [0539] 동물 기생충, 특히 연충을 방지하기 위해 본 발명의 화합물을 사용함으로써, 질병, 사망 사례 및 성능 감소 (고기, 우유, 울, 가죽, 알, 꿀 등의 경우)를 감소 또는 방지하여, 보다 경제적이고 보다 단순한 동물 사육이 가능해지고 보다 우수한 동물 웰빙이 달성가능하도록 의도된다.
- [0540] 동물 건강 분야와 관련하여 본원에 사용된 용어 "방제" 또는 "방제하는"은 본 발명의 화합물이 각각의 기생충에 감염된 동물에서 이러한 기생충의 발생률을 무해한 수준으로 감소시키는 데 효과적인 것을 의미한다. 보다 구체적으로, 본원에 사용된 "방제하는"은 본 발명의 화합물이 각각의 기생충을 사멸시키거나, 그의 성장을 억제하거나, 또는 그의 증식을 억제하는 데 효과적인 것을 의미한다.
- [0541] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 연충 감염, 특히 위장 및 장의 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장의 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0542] 본 발명에 따른 화합물의 제약 활성은 그의 Slo-1 이온 채널과의 상호작용에 의해 설명될 수 있다.
- [0543] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 연충 감염, 특히 위장 및 장의 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장의 감염의 치료 또는 예방을 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 포함한다.
- [0544] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 연충 감염, 특히 위장 및 장의 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장의 감염의 치료 또는 예방 방법에서의, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 포함한다.
- [0545] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 질환, 특히 연충 감염, 특히 위장 및 장의 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장의 감염의 예방 또는 치료를 위한 제약 조성물, 바람직하게는 의약의 제조를 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히

그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 포함한다.

- [0546] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 사용하는, 질환, 특히 연충 감염, 특히 위장 및 장의 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장의 감염의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.
- [0547] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 항내부기생충제로서 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0548] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 구충제로서 사용하기 위한, 특히 살선충제, 살편형동물제, 살구두충제 또는 살오구설충제로서 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0549] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 염, 특히 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물, 및 1종 이상의 부형제, 특히 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)를 포함하는 제약 조성물, 특히 수의학적 제제를 포함한다. 이러한 제약 조성물을 적절한 투여 형태로 제조하기 위한 통상적인 절차가 사용될 수 있다.
- [0550] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물, 염, 특히 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 1종 이상의 부형제, 특히 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)와 혼합하는 단계를 포함하는, 제약 조성물, 특히 수의학적 제제를 제조하는 방법을 포함한다.
- [0551] 추가 측면에 따르면, 본 발명은 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물을 포함하는 제약 조성물, 특히 수의학적 제제를 사용하는, 질환, 특히 연충 감염, 특히 위장 및 장의 연충 감염, 보다 특히 선충류에 의한 위장 및 장의 감염의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.
- [0552] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 통상적으로 1종 이상의 제약상 적합한 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물, 특히 수의학적 제제, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 포함한다.
- [0553] 본 발명에 따른 화합물은 전신 및/또는 국부 활성을 갖는 것이 가능하다. 이러한 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예컨대, 예를 들어, 경구, 비경구, 패, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 질, 피부, 경피, 결막, 귀 경로를 통해 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다. 이러한 투여는 예방적으로, 집단예방적으로 또는 치료적으로 수행될 수 있다.
- [0554] 이들 투여 경로를 위해, 본 발명에 따른 화합물이 적합한 투여 형태로 투여되는 것이 가능하다.
- [0555] 경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 전달하는 관련 기술분야에 공지된 투여 형태, 예컨대, 예를 들어, 정제 (비코팅된 또는 코팅된 정제, 예를 들어 지연 용해되거나 불용성인 장용 또는 제어 방출 코팅을 가짐), 경구-붕해 정제, 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠릿, 츄어블 (예를 들어 연질 츄어블), 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액으로 본 발명에 따른 화합물을 제제화하는 것이 가능하다. 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태의 본 발명에 따른 화합물을 상기 투여 형태에 혼입시키는 것이 가능하다.
- [0556] 비경구 투여는 흡수 단계를 피하면서 (예를 들어 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내) 또는 흡수를 포함하면서 (예를 들어 근육내, 피하, 피내, 경피 또는 복강내) 수행될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 특히 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입용 제제이다.
- [0557] 다른 투여 경로에 적합한 예는 흡입을 위한 제약 형태 [특히 분말 흡입기, 네블라이저], 점비제, 비강 용액, 비강 스프레이; 설측, 설하 또는 협측 투여를 위한 정제/필름/웨이퍼/캡슐; 좌제; 점안제, 안연고, 안구 조, 안구 삽입물, 점이제, 귀 스프레이, 귀 분말, 귀-린스, 귀 탐폰; 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 현탁액, 에멀전, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예컨대, 예를 들어, 패치), 밀크, 페이스트, 발포제, 스팟-온, 살포 분말, 이식물 또는 스텐트이다.
- [0558] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태에 혼입될 수 있다. 이는 제약상 적합한 부형제와 혼합함으로써 그

자체로 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 제약상 적합한 부형제는 특히 하기를 포함한다:

- [0559] · 충전제 및 담체 (예를 들어 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 (예컨대, 예를 들어, 아비셀(Avicel)®), 락토스, 만니톨, 전분, 인산칼슘 (예컨대, 예를 들어, 디-카포스(Di-Cafos)®)),
- [0560] · 연고 베이스 (예를 들어 석유 젤리, 파라핀, 트리글리세리드, 왁스, 울 왁스, 울 왁스 알콜, 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜),
- [0561] · 좌제용 베이스 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 카카오 버터, 경질 지방),
- [0562] · 용매 (예를 들어 물, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 중쇄 트리글리세리드 지방 오일, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 파라핀),
- [0563] · 계면활성제, 유화제, 분산제 또는 습윤제 (예를 들어 소듐 도데실 술페이트), 레시틴, 인지질, 지방 알콜 (예컨대, 예를 들어, 라네트(Lanette)®), 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 예를 들어, 스팬(Span)®), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예컨대, 예를 들어, 트윈(Tween)®), 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 (예컨대, 예를 들어, 크레모포르(Cremophor)®), 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴록사머 (예컨대, 예를 들어, 플루로닉(Pluronic)®),
- [0564] · 완충제, 산 및 염기 (예를 들어 포스페이트, 카르보네이트, 시트르산, 아세트산, 염산, 수산화나트륨 용액, 탄산암모늄, 트로메타몰, 트리에탄올아민),
- [0565] · 등장화제 (예를 들어 글루코스, 염화나트륨),
- [0566] · 흡착제 (예를 들어 고분산 실리카),
- [0567] · 점도-증가제, 겔 형성제, 증점제 및/또는 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스-소듐, 전분, 카르보머, 폴리아크릴산 (예컨대, 예를 들어, 카르보폴(Carbopol)®); 알기네이트, 젤라틴),
- [0568] · 봉해제 (예를 들어 개질된 전분, 카르복시메틸셀룰로스-소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트 (예컨대, 예를 들어, 엑스플로تاب(Explotab)®), 가교된 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스-소듐 (예컨대, 예를 들어, 악디솔(AcDiSol)®)),
- [0569] · 유동 조절제, 윤활제, 활택제 및 이형제 (예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 활석, 고분산 실리카 (예컨대, 예를 들어, 에어로실(Aerosil)®)),
- [0570] · 필름용 코팅 물질 (예를 들어 당, 셀락) 및 필름 형성제 또는 신속하게 또는 변형된 방식으로 용해되는 확산 막 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 예를 들어, 콜리돈(Kollidon)®), 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 예컨대, 예를 들어, 유드라짓(Eudragit)®)),
- [0571] · 캡슐 물질 (예를 들어 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로스),
- [0572] · 합성 중합체 (예를 들어 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 (예컨대, 예를 들어, 유드라짓®), 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 예를 들어, 콜리돈®), 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 공중합체 및 블록공중합체),
- [0573] · 가소제 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 트리아세틴, 트리아세틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트),
- [0574] · 침투 증진제,
- [0575] · 안정화제 (예를 들어 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산나트륨, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 프로필 갈레이트),
- [0576] · 보존제 (예를 들어 파라벤, 소르브산, 티오메르살, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로르헥시딘 아세테이트, 벤조산나트륨),
- [0577] · 착색제 (예를 들어 무기 안료, 예컨대 예를 들어 산화철, 이산화티타늄),

- [0578] · 향미제, 감미제, 향미- 및/또는 냄새-차폐제.
- [0579] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 통상적으로 1종 이상의 제약상 적합한 부형제(들)와 함께 포함하는 제약 조성물, 및 본 발명에 따른 그의 용도에 관한 것이다.
- [0580] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 특히 살내부기생충 및/또는 살외부기생충 감염의 치료 및/또는 예방을 위한, 본 발명의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종 이상의 추가의 활성 성분을 포함하는 제약 조합물, 특히 의약을 포함한다.
- [0581] 본 발명에서 용어 "내부기생충"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되고, 특히 연충을 지칭한다. 본 발명에서 용어 "외부기생충"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되고, 특히 절지동물, 특히 곤충 또는 진드기를 지칭한다.
- [0582] 특히, 본 발명은 하기를 포함하는 제약 조합물, 특히 수의학적 조합물을 포함한다:
- [0583] · 1종 이상의 제1 활성 성분, 특히 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및
- [0584] · 1종 이상의 추가의 활성 성분, 특히 1종 이상의 살내부기생충제 및/또는 살외부기생충제
- [0585] 본 발명에서 용어 "조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되며, 상기 조합물은 고정 조합물, 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트일 수 있다.
- [0586] 본 발명에서 "고정 조합물"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되고, 예를 들어 제1 활성 성분, 예컨대 본 발명의 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물, 및 추가의 활성 성분이 하나의 단위 투여량으로 또는 하나의 단일 개체로 함께 존재하는 조합물로서 정의된다. "고정 조합물"의 한 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 동시 투여를 위한 혼합물로, 예컨대 제제로 존재하는 제약 조성물이다. "고정 조합물"의 또 다른 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 혼합되지 않고 하나의 유닛으로 존재하는 제약 조합물이다.
- [0587] 본 발명에서 비-고정 조합물 또는 "부분들의 키트"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 사용되고, 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 1개 초과 유닛으로 존재하는 조합물로서 정의된다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 한 예는 제1 활성 성분 및 추가의 활성 성분이 개별적으로 존재하는 조합물이다. 비-고정 조합물 또는 부분들의 키트의 성분은 개별적으로, 순차적으로, 동시에, 공동으로 또는 시차를 두고 투여되는 것이 가능하다.
- [0588] 본 발명의 화합물은 단독 제약 작용제로서 또는 조합물이 허용되지 않는 유해 효과를 유발하지 않는 경우에 1종 이상의 다른 제약 활성 성분과 조합되어 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 제약 조합물을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 공지된 살외부기생충제 및/또는 살내부기생충제와 조합될 수 있다.
- [0589] 일반 명칭에 의해 본원에 명시된 다른 또는 추가의 활성 성분은 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Pesticide Manual ("The Pesticide Manual" 16th Ed., British Crop Protection Council 2012)]에 기재되어 있거나, 또는 인터넷 (예를 들어 <http://www.alanwood.net/pesticides>)에서 검색될 수 있다. 분류는 본 특허 출원의 출원시 현행 IRAC 작용 방식 분류 체계에 기초한다.
- [0590] 살외부기생충제 및/또는 살내부기생충제의 예는 살곤충제, 살웅애제 및 살선충제이고, 특히 하기를 포함한다:
- [0591] (1) 아세틸콜린에스테라제 (AChE) 억제제, 예컨대, 예를 들어, 카르바메이트, 예를 들어 알라니카르브, 알디카르브, 벤디오카르브, 벤푸라카르브, 부토카르복심, 부톡시카르복심, 카르바릴, 카르보푸란, 카르보술판, 에티오펜카르브, 페노부카르브, 포르메타네이트, 푸라티오카르브, 이소프로카르브, 메티오카르브, 메토밀, 메톨카르브, 옥사밀, 피리미카르브, 프로폭수르, 티오디카르브, 티오파녹스, 트리아자메이트, 트리메타카르브, XMC 및 크실릴카르브; 또는 유기포스페이트, 예를 들어 아세페이트, 아자메티포스, 아진포스-에틸, 아진포스-메틸, 카두사포스, 클로르에톡시포스, 클로르펜리포스, 클로르메포스, 클로르피리포스-메틸, 쿠마포스, 시아노포스, 데메톤-S-메틸, 디아지논, 디클로르보스/DDVP, 디크로토포스, 디메토에이트, 디메틸리포스, 디술포톤, EPN, 에티온, 에토프로포스, 팜푸르, 페나미포스, 페니트로티온, 펜티온, 포스티아제이트, 헵테노포스, 이미시아포스, 이소펜포스, 이소프로필 0-(메톡시아미노티오포스포릴) 살리실레이트, 이속사티온, 말라티온, 메카르밤, 메타미도포스, 메티다티온, 메빈포스, 모노크로토포스, 날레드, 오메토에이트, 옥시데메톤-메틸, 파라티온-메틸, 펜토에이트, 포레이트, 포살론, 포스메트, 포스파미돈, 폭심, 피리미포스-메틸, 프로페노포스, 프로페탐포스, 프로티오포스, 피라클로포스, 피리다펜티온, 퀴날포스, 술포텡, 테부피림포스, 테메포스, 테르부포스, 테트라클로르빈포스, 티오메톤, 트리아조포스, 트리클로르폰 및 바미도티온.

- [0592] (2) GABA-게이팅 클로라이드 채널 차단제, 예컨대 예를 들어, 시클로디엔-유기염소, 예를 들어 클로르단 및 엔도수판 또는 페닐피라졸 (피프롤), 예를 들어 에티프롤 및 피프로닐.
- [0593] (3) 나트륨 채널 조절제, 예컨대 예를 들어 피레트로이드, 예를 들어 아크리나트린, 알레트린, d-시스-트랜스 알레트린, d-트랜스 알레트린, 비펜트린, 비오알레트린, 비오알레트린 s-시클로펜테닐 이성질체, 비오레스메트린, 시클로프로트린, 시플루트린, 베타-시플루트린, 시할로트린, 람다-시할로트린, 감마-시할로트린, 시페르메트린, 알파-시페르메트린, 베타-시페르메트린, 세타-시페르메트린, 제타-시페르메트린, 시페노트린 [(1R)-트랜스-이성질체], 델타메트린, 엠펜트린 [(EZ)-(1R)-이성질체], 에스펜발레레이트, 에토펜프록스, 펜프로파트린, 펜발레레이트, 플루시트리네이트, 플루메트린, 타우-플루발리네이트, 할펜프록스, 이미프로트린, 카데트린, 몸플루오로트린, 페르메트린, 페노트린 [(1R)-트랜스-이성질체], 프랄레트린, 피레트린 (피레트륨), 레스메트린, 실라플루오젠, 테플루트린, 테트라메트린, 테트라메트린 [(1R)-이성질체]), 트랄로메트린 및 트랜스플루트린 또는 DDT 또는 메톡시클로르.
- [0594] (4) 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR) 경쟁적 조절제, 예컨대 예를 들어 네오니코티노이드, 예를 들어 아세타미프리드, 클로티아니딘, 디노테푸란, 이미다클로프리드, 니텐피람, 티아클로프리드 및 티아메톡삼 또는 니코틴 또는 슐록사플로르 또는 플루피라디푸론.
- [0595] (5) 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR) 알로스테릭 조절제, 예컨대 예를 들어 스피노신, 예를 들어 스피네토람 및 스피노사드.
- [0596] (6) 글루타메이트-게이팅 클로라이드 채널 (GluCl) 알로스테릭 조절제, 예컨대 예를 들어 아베르멕틴/밀베마이신, 예를 들어 아바멕틴, 에마멕틴 벤조에이트, 레피멕틴 및 밀베멕틴.
- [0597] (7) 유충 호르몬 모방체, 예컨대 예를 들어 유충 호르몬 유사체, 예를 들어 히드로프렌, 키노프렌 및 메토프렌 또는 페녹시카르브 또는 피리프록시펜.
- [0598] (9) 현음 기관의 조절제, 예컨대 예를 들어 피메트로진 또는 플로니카미드.
- [0599] (10) 응애 성장 억제제, 예컨대, 예를 들어 클로펜테진, 헥시티아주스 및 디플로비다진 또는 에톡사졸.
- [0600] (12) 미토콘드리아 ATP 신타제의 억제제, 예컨대 ATP 교란제, 예컨대 예를 들어 디아퀀티우론 또는 유기주석 화합물, 예를 들어 아조시클로틴, 시헥사틴 및 펜부타틴 옥시드 또는 프로파르기트 또는 테트라디곤.
- [0601] (13) 양성자 구배의 파괴를 통한 산화성 인산화의 탈커플링제, 예컨대 예를 들어 클로르페나피르, DNOC 및 슐플루라미드.
- [0602] (14) 니코틴성 아세틸콜린 수용체 채널 차단제, 예컨대 예를 들어 벤솔탑, 카르탑 히드로클로라이드, 티오실람 및 티오솔탑-소듐.
- [0603] (15) 제0형 키틴 생합성 억제제, 예를 들어 비스트리플루론, 클로르플루아주론, 디플루벤주론, 플루시클록수론, 플루페녹수론, 헥사플루무론, 루페누론, 노발루론, 노비플루무론, 테플루벤주론 및 트리플루무론.
- [0604] (16) 제1형 키틴 생합성 억제제, 예를 들어 부프로페진.
- [0605] (17) 탈피 교란제 (특히 과리목, 즉 쌍시류), 예컨대, 예를 들어, 시로마진.
- [0606] (18) 엑디손 수용체 효능제, 예컨대, 예를 들어, 크로마페노지드, 할로페노지드, 메톡시페노지드 및 테부페노지드.
- [0607] (19) 옥토파민 수용체 효능제, 예컨대 예를 들어 아미트라즈.
- [0608] (20) 미토콘드리아 복합체 III 전자 수송 억제제, 예컨대, 예를 들어, 히드라메틸논 또는 아세퀴노실 또는 플루아크리피림.
- [0609] (21) 미토콘드리아 복합체 I 전자 수송 억제제, 예컨대 예를 들어 METI 살진드기제의 군으로부터의 것, 예를 들어 페나자퀸, 펜피록시메이트, 피리미디펜, 피리다벤, 테부펜피라드 및 툴펜피라드 또는 로테논 (테리스).
- [0610] (22) 전압-의존성 나트륨 채널 차단제, 예컨대, 예를 들어 인독사카르브 또는 메타플루미존.
- [0611] (23) 아세틸 CoA 카르복실라제의 억제제, 예컨대 테트론산 및 테트람산 유도체, 예를 들어 스피로디클로젠, 스피로메시펜 및 스피로테트라마트.

- [0612] (25) 미토콘드리아 복합체 II 전자 수송 억제제, 예컨대 베타-케토니트릴 유도체, 예를 들어 시에노피라펜 및 시플루메토펴 및 카르복시아닐리드, 예컨대 피플루부미드.
- [0613] (28) 리아노딘 수용체 조정제, 예컨대, 예를 들어, 디아미드, 예를 들어 클로란트라닐리프롤, 시안트라닐리프롤 및 플루벤디아미드,
- [0614] 추가의 활성 성분, 예컨대, 예를 들어, 아피도피로펜, 아폭솔라너, 아자디라크틴, 벤클로티아즈, 벤즉시메이트, 비페나제이트, 브로플라닐리드, 브로모프로필레이트, 키노메티오나트, 클로로프랄레트린, 크리올라이트, 시클라닐리프롤, 시클록사프리드, 시할로디아미드, 디클로로메조티아즈, 디코폴, 엡실론-메토프루트린, 엡실론-몸플루트린, 플로메토퀸, 플루아자인돌리진, 플루엔솔폰, 플루페네딤, 플루페녹시스트로빈, 플루피프롤, 플루헥사폰, 플루오피람, 플루랄라너, 플록사메타미드, 푸페노지드, 구아디피르, 헵타플루트린, 이미다클로티즈, 이프로디온, 카파-비켄트린, 카파-테플루트린, 로틸라너, 메페르플루트린, 파이충딩, 피리달릴, 피리플루퀴나존, 피리미노스트로빈, 스피로부디클로펜, 테트라메틸플루트린, 테트라닐리프롤, 테트라클로란트라닐리프롤, 티옥사자펜, 티오플루옥시메이트, 트리플루메조피림 및 아이오도메탄; 또한 바실러스 퍼르무스 (*Bacillus firmus*) (I-1582, 바이오넘(BioNeem), 보티보(Votivo))를 기재로 하는 제제, 및 또한 하기 화합물: 1-{2-플루오로-4-메틸-5-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰]페닐}-3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-아민 (WO2006/043635로부터 공지됨) (CAS 885026-50-6), {1'-[(2E)-3-(4-클로로페닐)프로프-2-엔-1-일]-5-플루오로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1(2H)-일]}(2-클로로피리딘-4-일)메타논 (WO2003/106457로부터 공지됨) (CAS 637360-23-7), 2-클로로-N-[2-{1-[(2E)-3-(4-클로로페닐)프로프-2-엔-1-일]피페리딘-4-일}-4-(트리플루오로메틸)페닐]이소니코틴아미드 (WO2006/003494로부터 공지됨) (CAS 872999-66-1), 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-4-히드록시-8-메톡시-1,8-디아자스피로[4.5]데스-3-엔-2-온 (WO 2010052161로부터 공지됨) (CAS 1225292-17-0), 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-8-메톡시-2-옥소-1,8-디아자스피로[4.5]데스-3-엔-4-일 에틸 카르보네이트 (EP2647626으로부터 공지됨) (CAS 1440516-42-6), 4-(부트-2-인-1-일옥시)-6-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘 (WO2004/099160으로부터 공지됨) (CAS 792914-58-0), PF1364 (JP2010/018586으로부터 공지됨) (CAS 1204776-60-2), N-[(2E)-1-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]피리딘-2(1H)-일리덴]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (WO2012/029672로부터 공지됨) (CAS 1363400-41-2), (3E)-3-[1-[(6-클로로-3-피리딜)메틸]-2-피리딜리덴]-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-온 (WO2013/144213으로부터 공지됨) (CAS 1461743-15-6), N-[3-(벤질카르바모일)-4-클로로페닐]-1-메틸-3-(펜타플루오로에틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복시아미드 (WO2010/051926으로부터 공지됨) (CAS 1226889-14-0), 5-브로모-4-클로로-N-[4-클로로-2-메틸-6-(메틸카르바모일)페닐]-2-(3-클로로-2-피리딜)피라졸-3-카르복시아미드 (CN103232431로부터 공지됨) (CAS 1449220-44-3), 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사졸릴]-2-메틸-N-(시스-1-옥시도-3-티에타닐)-벤즈아미드, 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사졸릴]-2-메틸-N-(트랜스-1-옥시도-3-티에타닐)-벤즈아미드 및 4-[(5S)-5-(3,5-디클로로페닐)-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사졸릴]-2-메틸-N-(시스-1-옥시도-3-티에타닐)벤즈아미드 (WO 2013/050317 A1로부터 공지됨) (CAS 1332628-83-7), N-[3-클로로-1-(3-피리디닐)-1H-피라졸-4-일]-N-에틸-3-[(3,3,3-트리플루오로프로필)술폰]프로판아미드, (+)-N-[3-클로로-1-(3-피리디닐)-1H-피라졸-4-일]-N-에틸-3-[(3,3,3-트리플루오로프로필)술폰]프로판아미드 및 (-)-N-[3-클로로-1-(3-피리디닐)-1H-피라졸-4-일]-N-에틸-3-[(3,3,3-트리플루오로프로필)술폰]프로판아미드 (WO 2013/162715 A2, WO 2013/162716 A2, US 2014/0213448 A1로부터 공지됨) (CAS 1477923-37-7), 5-[[[(2E)-3-클로로-2-프로펜-1-일]아미노]-1-[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-4-[(트리플루오로메틸)술폰]1H-피라졸-3-카르보닐트릴 (CN 101337937 A로부터 공지됨) (CAS 1105672-77-2), 3-브로모-N-[4-클로로-2-메틸-6-[(메틸아미노)티옥소메틸]페닐]-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복시아미드, (류다이벤자쉬안난(Liudaiibenjiaxuanan), CN 103109816 A로부터 공지됨) (CAS 1232543-85-9); N-[4-클로로-2-[[[(1,1-디메틸에틸)아미노]카르보닐]-6-메틸페닐]-1-(3-클로로-2-피리디닐)-3-(플루오로메톡시)-1H-피라졸-5-카르복시아미드 (WO 2012/034403 A1로부터 공지됨) (CAS 1268277-22-0), N-[2-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-클로로-6-메틸페닐]-3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복시아미드 (WO 2011/085575 A로부터 공지됨) (CAS 1233882-22-8), 4-[3-[2,6-디클로로-4-[(3,3-디클로로-2-프로펜-1-일)옥시]페녹시]프로폭시]-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)-피리미딘 (CN 101337940 A로부터 공지됨) (CAS 1108184-52-6); (2E)- 및 2(Z)-2-[2-(4-시아노페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸리덴]-N-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-히드라진카르복시아미드 (CN 101715774 A로부터 공지됨) (CAS 1232543-85-9); 3-(2,2-디클로로에테닐)-2,2-디메틸-4-(1H-벤즈이미다졸-2-일)페닐-시클로프로판카르복실산 에스테르 (CN 103524422 A로부터 공지됨) (CAS 1542271-46-4); (4aS)-7-클로로-2,5-디히드로-2-[[[(메톡시카르보닐)4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐]아미노]카르보닐]-인덴노[1,2-e][1,3,4]옥사디아진-4a(3H)-카르복실산 메틸 에스테르

(CN 102391261 A로부터 공지됨) (CAS 1370358-69-2); 6-데옥시-3-O-에틸-2,4-디-O-메틸-, 1-[N-[4-[1-[4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에톡시)페닐]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]카르바메이트]- α -L-만노피라노스 (US 2014/0275503 A1로부터 공지됨) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-시클로프로필메톡시-4-트리플루오로메틸-페녹시)-3-(6-트리플루오로메틸-피리다진-3-일)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (CAS 1253850-56-4), (8-항)-8-(2-시클로프로필메톡시-4-트리플루오로메틸-페녹시)-3-(6-트리플루오로메틸-피리다진-3-일)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (CAS 933798-27-7), (8-syn)-8-(2-시클로프로필메톡시-4-트리플루오로메틸-페녹시)-3-(6-트리플루오로메틸-피리다진-3-일)-3-아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (WO 2007040280 A1, WO 2007040282 A1로부터 공지됨) (CAS 934001-66-8), N-[3-클로로-1-(3-피리디닐)-1H-피라졸-4-일]-N-에틸-3-[(3,3,3-트리플루오로프로필)티오]-프로판아미드 (WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1로부터 공지됨) (CAS 1477919-27-9), N-[4-(아미노티옥소메틸)-2-메틸-6-[(메틸아미노)카르보닐]페닐]-3-브로모-1-(3-클로로-2-피리디닐)-1H-피라졸-5-카르복사미드 (CN 103265527 A로부터 공지됨) (CAS 1452877-50-7), 5-(1,3-디옥산-2-일)-4-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]-피리미딘 (WO 2013/115391 A1로부터 공지됨) (CAS 1449021-97-9), 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-4-히드록시-8-메톡시-1-메틸-1,8-디아자스피로[4.5]데스-3-엔-2-온 (WO 2010/066780 A1, WO 2011/151146 A1로부터 공지됨) (CAS 1229023-34-0), 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-8-메톡시-1-메틸-1,8-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (WO 2014/187846 A1로부터 공지됨) (CAS 1638765-58-8), 3-(4-클로로-2,6-디메틸페닐)-8-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,8-디아자스피로[4.5]데스-3-엔-4-일-탄산 에틸 에스테르 (WO 2010/066780 A1, WO 2011/151146 A1로부터 공지됨) (CAS 1229023-00-0), N-[1-[(6-클로로-3-피리디닐)메틸]-2(1H)-피리디닐리덴]-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (DE 3639877 A1, WO 2012029672 A1로부터 공지됨) (CAS 1363400-41-2), [N(E)]-N-[1-[(6-클로로-3-피리디닐)메틸]-2(1H)-피리디닐리덴]-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드, (WO 2016005276 A1로부터 공지됨) (CAS 1689566-03-7), [N(Z)]-N-[1-[(6-클로로-3-피리디닐)메틸]-2(1H)-피리디닐리덴]-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드, (CAS 1702305-40-5), 3-엔도-3-[2-프로폭시-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-9-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]옥시]-9-아자비시클로[3.3.1]노난 (WO 2011/105506 A1, WO 2016/133011 A1로부터 공지됨) (CAS 1332838-17-1).

- [0615] 미지의 또는 비-특이적 작용 방식을 갖는 활성 성분, 예를 들어 펜트리파닐, 페녹사크림, 시클로프렌, 클로로벤질레이트, 클로로디메포름, 플루벤즈이민, 디시클라닐, 아미도플루메트, 퀴노메티오네이트, 트리아라텐, 클로티아조벤, 테트라솔, 올레산갈륨, 석유, 메톡사디아존, 고시플루레, 플루텐진, 브로모프로필레이트, 크리올라이트;
- [0616] 다른 부류로부터의 활성 성분, 예를 들어 부타카르브, 디메틸란, 칼로에토카르브, 포스포카르브, 피리미포스 (-에틸), 파라티온 (-에틸), 메타크리포스, 이소프로필 α -살리실레이트, 트리클로르폰, 술프로포스, 프로파포스, 세부포스, 피리다티온, 프로토에이트, 디클로펜티온, 데메톤-S-메틸술폰, 이사조포스, 시아노펜포스, 디알리포스, 카르보페노티온, 아우타티오포스, 아롬펜빈포스 (-메틸), 아진포스 (-에틸), 클로르피리포스 (-에틸), 포스메틸란, 아이오도펜포스, 디옥사벤조포스, 포르모티온, 포노포스, 플루피라조포스, 펜술포티온, 에트림포스;
- [0617] 유기염소, 예를 들어 캄페클로르, 린단, 헵타클로르; 또는 페닐피라졸, 예를 들어 아세트프로플, 피라플루프로플, 피리프롤, 바닐리프롤, 시사프로닐; 또는 이속사졸린, 예를 들어 사롤라너, 아폭솔라너, 로틸라너, 플루랄라너;
- [0618] 피레트로이드, 예를 들어 (시스-, 트랜스-), 메토플루트린, 프로플루트린, 플루벤프록스, 플루브로시트리네이트, 푸브벤프록스, 펜플루트린, 프로트리펜부트, 피레스메트린, RU15525, 테랄레트린, 시스-레스메트린, 헵타플루트린, 바이오에타노메트린, 바이오페르메트린, 펜피리트린, 시스-시페르메트린, 시스-페르메트린, 클로시트린, 시할로트린 (람다-), 클로바포르트린 또는 할로겐화 탄소수소 화합물 (HCH);
- [0619] 네오니코티노이드, 예를 들어 니티아진;
- [0620] 디클로로메조티아즈, 트리플루메조피림;
- [0621] 마크로시클릭 락톤, 예를 들어 네마텍틴, 이베르텍틴, 라티텍틴, 목시텍틴, 셀라텍틴, 에프리노맥틴, 도라맥틴, 에마텍틴 벤조에이트; 밀베마이신 옥심;
- [0622] 트리프렌, 에포페노난, 디오페놀란;
- [0623] 생물제제, 호르몬 또는 페로몬, 예를 들어 천연 생성물, 예를 들어 투린기엔신, 코들몬 또는 니임 성분;
- [0624] 디니트로페놀, 예를 들어 디노갑, 디노부톤, 비나프록틸;
- [0625] 벤조일우레아, 예를 들어 플루아주론, 펜플루론;

- [0626] 아미딘 유도체, 예를 들어 클로르메부포름, 시미아졸, 데미디트라즈;
- [0627] 비 하이브 바로아 살용에제, 예를 들어 유기 산, 예를 들어 포름산, 옥살산.
- [0628] 동물 건강에 사용하기 위한 특히 관심있는 살곤충제 및 살용에제의 비제한적 예는 특히 [즉, 문헌 [Mehlhorn et al. Encyclpaedic Reference of Parasitology 4th edition (ISBN 978-3-662-43978-4)]에 존재하고 이를 포함한다:
- [0629] 절지동물 리간드 게이팅 클로라이드 채널에서의 이펙터: 클로르단, 헵타클로르, 엔도술판, 디엘드린, 브로모시클렌, 톡사펜, 린단, 피프로닐, 피리프롤, 시사프로닐, 아폭솔라너, 플루랄라너, 사롤라너, 로틸라너, 플룩사메타미드, 브로플라닐리드, 아베르멕틴, 도라멕틴, 에프리노멕틴, 이베르멕틴, 밀베마이신, 목시텍틴, 셀라멕틴;
- [0630] 절지동물 옥토판민성 수용체의 조정제: 아미트라즈, BTS27271, 시미아졸, 데미디트라즈;
- [0631] 절지동물 전압-게이팅 나트륨 채널에서의 이펙터: DDT, 메톡시클로르, 메타플루미존, 인독사카르브, 시네린 I, 시네린 II, 자스몰린 I, 자스몰린 II, 피레트린 I, 피레트린 II, 알레트린, 알파시페르메트린, 비오알레트린, 베타시플루트린, 시플루트린, 시할로트린, 시페르메트린, 델타메트린, 에토펜프록스, 펜발레레이트, 플루시트리네이트, 플루메트린, 할펜프록스, 페르메트린, 페노트린, 레스메트린, 타우-플루발리네이트, 테트라메트린;
- [0632] 절지동물 니코틴성 콜린성 시냅스 (아세틸콜린 에스테라제, 아세틸콜린 수용체)에서의 이펙터: 브로모프로필레이트, 벤디오카르브, 카르바릴, 메토밀, 프로마실, 프로폭수르, 아자메티포스, 클로르펜빈포스, 클로르피리포스, 쿠마포스, 시티오에이트, 디아지논, 디클로르보스, 디크로토포스, 디메토에이트, 에티온, 팜푸르, 페니트로티온, 펜티온, 헵테노포스, 말라티온, 날레드, 포스메트, 폭심, 프탈로포스, 프로페탐포스, 테메포스, 테트라클로르빈포스, 트리클로르폰, 이미다클로프리트, 니텐피람, 디노테푸란, 스피노사드, 스피네토람;
- [0633] 절지동물 발달 과정에 대한 이펙터: 시로마진, 디시클라닐, 디플루벤주론, 플루아주론, 루페누론, 트리플루무론, 페녹시카르브, 히드로프렌, 메토프렌, 피리프록시펜, 페녹시카르브, 히드로프렌, S-메토프렌, 피리프록시펜.
- [0634] 본 발명에서 추가의 또는 다른 활성 성분으로서 살내부기생충제의 균으로부터의 예시적인 활성 성분은 구충 활성 화합물 및 항원충 활성 화합물을 비제한적으로 포함한다.
- [0635] 구충 활성 화합물은 하기 살선충, 살흡충 및/또는 살조충 활성 화합물을 비제한적으로 포함한다:
- [0636] 마크로시클릭 락톤의 부류로부터, 예를 들어: 에프리노멕틴, 아바멕틴, 네마멕틴, 목시텍틴, 도라멕틴, 셀라멕틴, 레피멕틴, 라티텍틴, 밀베멕틴, 이베르멕틴, 에마멕틴, 밀베마이신;
- [0637] 벤즈이미다졸 및 프로벤즈이미다졸의 부류로부터, 예를 들어: 옥시벤다졸, 메벤다졸, 트리클라벤다졸, 티오파네이트, 파르벤다졸, 옥스펜다졸, 네토비민, 펜벤다졸, 페반텔, 티아벤다졸, 시클로벤다졸, 캄벤다졸, 알벤다졸-술폭시드, 알벤다졸, 플루벤다졸;
- [0638] 펩시펩티드의 부류로부터, 바람직하게는 시클릭 펩시펩티드, 특히 24-원 시클릭 펩시펩티드, 예를 들어: 에모렙시드, PF1022A;
- [0639] 테트라히드로피리미딘의 부류로부터, 예를 들어: 모란텔, 피란텔, 옥산텔;
- [0640] 이미다조티아졸의 부류로부터, 예를 들어: 부타미솔, 레바미솔, 테트라미솔;
- [0641] 아미노페닐아미딘의 부류로부터, 예를 들어: 아미단텔, 탈아실화 아미단텔 (dAMD), 트리벤디미딘;
- [0642] 아미노아세토니트릴의 부류로부터, 예를 들어: 모네판텔;
- [0643] 파라헤르쿠아미드의 부류로부터, 예를 들어: 파라헤르쿠아미드, 데르퀀텔;
- [0644] 살리실아닐리드의 부류로부터, 예를 들어: 트리브롬살란, 브로목사니드, 브로티아니드, 클리옥사니드, 클로산텔, 니클로사미드, 옥시클로자니드, 라폭사니드;
- [0645] 치환된 페놀의 부류로부터, 예를 들어: 니트록시닐, 비티오놀, 디소페놀, 헥사클로로펜, 니클로폴란, 메니클로폴란;
- [0646] 유기포스페이트의 부류로부터, 예를 들어: 트리클로르폰, 나프탈로포스, 디클로르보스/DDVP, 크루포메이트, 쿠마포스, 할록손;

- [0647] 피페라지논 / 퀴놀론의 부류로부터, 예를 들어: 프라지판텔, 엡시프란텔;
- [0648] 피페라진의 부류로부터, 예를 들어: 피페라진, 히드록시진;
- [0649] 테트라시클린의 부류로부터, 예를 들어: 테트라시클린, 클로로테트라시클린, 독시시클린, 옥시테트라시클린, 플리테트라시클린;
- [0650] 다양한 다른 부류로부터, 예를 들어: 부나미딘, 니리다졸, 레조란텔, 옴팔로틴, 올티프라즈, 니트로스카네이트, 니트록시닐, 옥삼니퀸, 미라산, 미라실, 루칸톤, 히칸톤, 헤톨린, 에메틴, 디에틸카르바마진, 디클로로펜, 디암페네티드, 클로나제팜, 베페늄, 아모스카네이트, 클로르솔론.
- [0651] 본 발명의 항원중 활성 성분은 하기 활성 성분을 비제한적으로 포함한다:
- [0652] 트리아진의 부류로부터, 예를 들어: 디클라주릴, 포나주릴, 레트라주릴, 톨트라주릴;
- [0653] 폴리에테르 이오노포어의 부류로부터, 예를 들어: 모넨신, 살리노마이신, 마두라미신, 나라신;
- [0654] 마크로시클릭 락톤의 부류로부터, 예를 들어: 밀베마이신, 에리트로마이신;
- [0655] 퀴놀론의 부류로부터, 예를 들어: 엔로플록사신, 프라도플록사신;
- [0656] 퀴닌의 부류로부터, 예를 들어: 클로로퀸;
- [0657] 피리미딘의 부류로부터, 예를 들어: 피리메타민;
- [0658] 술폰아미드의 부류로부터, 예를 들어: 술포퀴녹살린, 트리메토프림, 술포클로진;
- [0659] 티아민의 부류로부터, 예를 들어: 암프롤륨;
- [0660] 링크사미드의 부류로부터, 예를 들어: 클린다마이신;
- [0661] 카르바닐리드의 부류로부터, 예를 들어: 이미도카르브;
- [0662] 니트로푸란의 부류로부터, 예를 들어: 니푸르티복스;
- [0663] 퀴나졸리논 알칼로이드의 부류로부터, 예를 들어: 할로푸기논;
- [0664] 다양한 다른 부류로부터, 예를 들어: 옥삼니퀸, 파로모마이신;
- [0665] 미생물로부터의 백신 또는 항원의 부류로부터, 예를 들어: 바베시아 카니스 로시, 에이메리아 테넬라, 에이메리아 프라에콕스, 에이메리아 네카르티스, 에이메리아 미티스, 에이메리아 맥시마, 에이메리아 브루네티, 에이메리아 아세볼리나, 바베시아 카니스 보겔리, 리슈마니아 인판툼, 바베시아 카니스 카니스, 덕티오카올루스 비비파루스.
- [0666] 본 발명에서 모든 명명된 다른 또는 추가의 활성 성분은, 그의 관능기가 이를 가능하게 하는 경우에, 임의로 적합한 염기 또는 산과 염을 형성할 수 있다.
- [0667] 연중 감염의 치료에 유용한 화합물을 평가하기 위한 공지된 표준 실험실 기술에 기초하여, 동물에서 상기 확인된 상태의 치료의 결정을 위한 표준 독성 시험 및 표준 약리학적 검증에 의해, 및 이들 결과와 이들 상태를 치료하는 데 사용되는 공지된 활성 성분 또는 의약의 결과와의 비교에 의해, 본 발명의 화합물의 유효 투여량은 각각의 목적하는 적응증의 치료를 위해 용이하게 결정될 수 있다. 이들 상태 중 하나의 치료에서 투여되는 활성 성분의 양은 사용되는 특정한 화합물 및 투여 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료되는 대상체의 연령 및 성별, 및 치료되는 상태의 성질 및 정도와 같은 고려사항에 따라 광범위하게 달라질 수 있다.
- [0668] 투여될 활성 성분의 총량은 일반적으로 1일에 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 체중, 바람직하게는 1일에 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 스케줄은 1일 1 내지 3회 투여 내지 4주마다 1회 투여의 범위일 것이다. 또한, 대상체에게 약물을 특정 기간 동안 투여하지 않는 "휴약기"가 약리학적 효과와 내약성 사이의 전체 균형에 유익한 것이 가능하다. 또한, 대상체가 4주 초과 동안 1회 치료되는 장기-작용 치료를 갖는 것이 가능하다. 단위 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 가능하고, 1일에 1회 이상 또는 1일에 1회 미만으로 투여될 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함한 주사, 및 주입 기술의 사용에 의한 투여를 위한 평균 1일 투여량은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 1일 직장 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 1일 질 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg 총 체중일 것이다. 평균 1일 국소 투여 요법은 바

람직하게는 1일 1 내지 4회 투여되는 0.1 내지 200 mg일 것이다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg의 1일 용량을 유지하는 데 필요한 농도일 것이다. 평균 1일 흡입 투여 요법은 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg 총 체중일 것이다.

- [0669] 물론, 각각의 대상체에 대한 구체적 초기 및 연속 투여 요법은 담당 진단자에 의해 결정된 바와 같은 상태의 성질 및 중증도, 사용되는 구체적 화합물의 활성, 대상체의 연령 및 일반적 상태, 투여 시간, 투여 경로, 약물 배출 속도, 약물 조합물 등에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 조성물의 목적하는 치료 방식 및 투여 횟수는 통상의 치료 시험을 이용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 확인될 수 있다.
- [0670] 실험 섹션
- [0671] 약어 및 두문자어
- [0672] aq. 수성
- [0673] atm 표준 대기
- [0674] DAD 다이오드 어레이 검출기
- [0675] DCM 디클로로메탄
- [0676] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민
- [0677] DMF 디메틸포름아미드
- [0678] DMSO 디메틸 술폭시드
- [0679] ELSD 증발 광 산란 검출기
- [0680] ESI 전기분무 이온화
- [0681] h 시간
- [0682] LC-MS 액체 크로마토그래피-커플링된 질량 분광측정법
- [0683] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0684] min 분
- [0685] MCPBA 메타-클로로퍼옥시벤조산
- [0686] MTBE 메틸-t.-부틸에테르
- [0687] NMR 핵 자기 공명 분광측정법
- [0688] p. 페이지
- [0689] R_t 체류 시간
- [0690] RT 실온
- [0691] THF 테트라히드로푸란
- [0692] TLC 박층 크로마토그래피
- [0693] 본 출원에 기재된 본 발명의 다양한 측면은 하기 실시예에 의해 예시되며, 이는 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0694] 본원에 기재된 실시예 시험 실험은 본 발명을 예시하는 역할을 하며, 본 발명은 주어진 실시예로 제한되지 않는다.
- [0695] 일반적 실험 파트
- [0696] 합성이 실험 파트에 기재되지 않은 모든 시약은 상업적으로 입수가 가능하거나, 또는 공지된 화합물이거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 형성될 수 있다.

- [0697] 사용된 모든 용매는 상업적으로 입수가능하고, 추가 정제 없이 사용하였다. 반응은 전형적으로 질소의 불활성 분위기 하에 무수 용매를 사용하여 실행하였다.
- [0698] 본 발명의 방법에 따라 제조된 화합물 및 중간체는 정제를 필요로 할 수 있다. 유기 화합물의 정제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 동일한 화합물을 정제하는 여러 방법이 존재할 수 있다. 일부 경우에, 정제가 필요하지 않을 수 있다. 일부 경우에서, 화합물은 결정화에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에, 불순물은 적합한 용매를 사용하여 교반될 수 있다. 일부 경우에, 화합물은 크로마토그래피, 특히 예를 들어 사전패킹된 실리카 겔 카트리지, 예를 들어 바이오타지 스냅 카트리지 KP-Si1® 또는 KP-NH®를 바이오타지 자동정제기 시스템 (SP4® 또는 이솔레라 포(Isolera Four)®) 및 용리액, 예컨대 hexan/에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄/메탄올의 구배와 조합하여 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 일부 경우에, 화합물은, 예를 들어 다이오드 어레이 검출기 및/또는 온-라인 전기분무 이온화 질량 분광계가 장착된 워터스 자동정제기를, 적합한 사전패킹된 역상 칼럼, 및 용리액 예컨대 첨가제, 예컨대 트리플루오로아세트산, 포름산 또는 수성 암모니아를 함유할 수 있는 물 및 아세토니트릴의 구배와 조합하여 사용하는 정제용 HPLC에 의해 정제될 수 있다.
- [0699] 일부 경우에, 상기 기재된 바와 같은 정제 방법은 염의 형태로, 예컨대, 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 경우에, 예를 들어 트리플루오로아세테이트 또는 포르메이트 염의 형태로, 또는 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 경우에, 예를 들어 암모늄 염의 형태로 충분히 염기성 또는 산성 관능기를 보유하는 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 유형의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법에 의해 각각 그의 유리 염기 또는 유리 산 형태로 변환될 수 있거나, 또는 후속 생물학적 검정에서 염으로서 사용될 수 있다. 단리되고 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 특정 형태 (예를 들어 염, 유리 염기 등)가 반드시 특정 생물학적 활성을 정량화하기 위해 상기 화합물이 생물학적 검정에 적용될 수 있는 유일한 형태는 아니라는 것이 이해되어야 한다.
- [0700] 분석 및 크로마토그래피 방법
- [0701] 분석용 및 정제용 액체 크로마토그래피
- [0702] 분석 (UP)LC-MS를 하기 기재된 바와 같은 상이한 장비에 의해 수행하였다. 질량 (m/z)은 음성 모드 (ESI-)가 지시되지 않는 한 양성 모드 전기분무 이온화로부터 보고된다.
- [0703] M+1 (또는 M+H)은 전기분무 이온화 (ESI + 또는 -)에 의한 질량 분광분석법에서 관찰된 바와 같이, 각각 분자 이온 피크 플러스 또는 마이너스 1 a.m.u. (원자 질량 단위)를 의미한다.
- [0704] LC-MS, 분석 방법 A1:
- [0705] 시스템 MS: 써모 사이언티픽 FT-MS; 시스템 UHPLC+: 써모 사이언티픽 얼티메이트 3000; 칼럼: 워터스, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μm; 용리액 A: 1 l 물 + 0.01% 포름산; 용리액 B: 1 l 아세토니트릴 + 0.01% 포름산; 구배: 0.0분 10% B → 2.5분 95% B → 3.5분 95% B; 오븐: 50°C; 유량: 0.90 ml/분; UV-검출: 210 nm/ 최적 통합 경로 210-300 nm.
- [0706] LC-MS, 분석 방법 B1:
- [0707] 기기: 시마즈 LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 제미니 NX-C18 3.0 μm, 50 x 3.0 mm; 용리액 A: 물 + 0.05 vol % 탄산수소암모늄, 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 각각의 화합물에 대해 할당됨; 유량 1.2 mL/분; 온도: 40°C; PDA 스캔: 190 - 400 nm.
- [0708] LC-MS, 분석 방법 C1:
- [0709] 기기: 시마즈 LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 루나 오메가 3.0 μm, 50 x 3.0 mm; 용리액 A: 물 + 0.09 vol % 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.1 vol % 포름산; 구배: 각각의 화합물에 대해 할당됨; 유량 1.5 mL/분; 온도: 40°C; PDA 스캔: 190 - 400 nm.
- [0710] LC-MS, 분석 방법 A2:
- [0711] 기기: 시마즈 LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 코르텍스 C18 2.7 μm, 50 x 2.1 mm; 용리액 A: 물 + 0.1 vol % 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.10 vol % 포름산; 구배: 각각의 화합물에 대해 할당됨; 유량 1.2 mL/분; 온도: 40°C; PDA 스캔: 190 - 400 nm.

- [0712] LC-MS, 분석 방법 B2:
- [0713] 기기: 시마즈 LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 인피니티 랩 포로셀 HPH-C18 2.7 μm , 50 x 3.0 mm; 용리액 A: 물 + 0.04 vol % 수산화암모늄, 용리액 B: 아세트오니트릴; 구배: 각각의 화합물에 대해 할당됨; 유량 1.2 mL/분; 온도: 40°C; PDA 스캔: 190 - 400 nm.
- [0714] LC-MS, 분석 방법 A3:
- [0715] 기기: 시마즈 LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 키네틱스 EVO C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm; 용리액 A: 물 + 0.05 vol % 탄산수소암모늄, 용리액 B: 아세트오니트릴; 구배: 각각의 화합물에 대해 할당됨; 유량 1.5 mL/분; 온도: 40°C; PDA 스캔: 190 - 400 nm.
- [0716] LC-MS, 분석 방법 B3:
- [0717] 기기: 시마즈 LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 키네틱스 EVO C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm; 용리액 A: 물 + 0.03 vol % 수산화암모늄, 용리액 B: 아세트오니트릴; 구배: 각각의 화합물에 대해 할당됨; 유량 1.5 mL/분; 온도: 40°C; PDA 스캔: 190 - 400 nm.
- [0718] LC-MS, 분석 방법 C3:
- [0719] 기기: 시마즈 LCMS - UFLC 20-AD - LCMS 2020 MS 검출기; 칼럼: 키네틱스 XB-C18 2.6 μm , 50 x 3.0 mm; 용리액 A: 물 + 0.1 vol % 포름산, 용리액 B: 아세트오니트릴 + 0.1 vol % 포름산; 구배: 각각의 화합물에 대해 할당됨; 유량 1.2 mL/분; 온도: 40°C; PDA 스캔: 190 - 400 nm.
- [0720] 정제용 HPLC
- [0721] 배리안(Varian) HPLC 시스템을 사용하여 정제용 역상 HPLC를 수행하였다. 사용된 칼럼은 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 5 μm , 19 x 150 mm였다. 기기는 역상 조건(아세트오니트릴 / 물, 0.1% 탄산수소암모늄 또는 포름산을 함유함)을 사용하였다.
- [0722] ^1H -NMR 데이터
- [0723] 양성자 NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 브루커 플러스 400 NMR 분광계를 사용하여 기록하였다. 모든 중수소화 용매, 예컨대 CD_3CN , CDCl_3 또는 D_6 -DMSO는 테트라메틸실란이 참조 신호 (^1H 및 ^{13}C 둘 다에 대해 δ 0.00 으로 설정됨)로서 사용된 경우에 전형적으로 0.03% 내지 0.05% v/v 테트라메틸실란을 함유하였다.
- [0724] 화학적 이동 (δ)은 백만분을 [ppm]로 표시되고; 하기 약어가 사용된다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, br. = 넓음; 커플링 상수는 헤르츠 [Hz]로 표시된다.
- [0725] NMR 피크 목록
- [0726] NMR 피크 형태는 이들이 스펙트럼에 나타난 바와 같이 언급되며, 가능한 보다 고차 효과는 고려되지 않았다.
- [0727] 선택된 실시예의 ^1H -NMR 데이터는 ^1H -NMR 피크 목록의 형태로 기재된다. 각각의 신호 피크에 대해 ppm 단위의 δ -값 및 둥근 괄호 안의 신호 강도가 열거된다. δ -값 - 신호 강도 쌍 사이에 경계선으로서 세미콜론 또는 콤마가 있다.
- [0728] 따라서, 실시예의 피크 목록은 하기 형태를 갖는다:
- [0729] δ_1 (강도 $_1$); δ_2 (강도 $_2$);; δ_i (강도 $_i$);; δ_n (강도 $_n$) 또는
- [0730] δ_1 (강도 $_1$), δ_2 (강도 $_2$),; δ_i (강도 $_i$), , δ_n (강도 $_n$)
- [0731] 예리한 신호의 강도는 NMR 스펙트럼의 인쇄된 예에서의 신호의 높이 (cm)와 상관관계가 있고, 신호 강도의 실제 관계를 나타낸다. 넓은 신호로부터 여러 피크 또는 신호의 중간 및 스펙트럼에서 가장 강한 신호와 비교한 그의 상대 강도가 제시될 수 있다.
- [0732] ^1H 스펙트럼에 대한 화학적 이동을 보정하기 위해, 본 발명자들은 테트라메틸실란 및/또는 특히 DMSO 중에서 측정된 스펙트럼의 경우에 사용된 용매의 화학적 이동을 사용한다. 따라서, NMR 피크 목록에서, 테트라메틸실란 피크가 발생할 수 있지만, 반드시 그러한 것은 아니다.

- [0733] $^1\text{H-NMR}$ 피크 목록은 전형적 $^1\text{H-NMR}$ 인쇄물과 유사하며, 따라서 통상적으로 전형적 NMR-해석에서 열거된 모든 피크를 함유한다.
- [0734] 추가로, 이들은 용매, 또한 본 발명의 목적인 목적 화합물의 입체이성질체, 및/또는 불순물의 피크의 신호를 전형적 $^1\text{H-NMR}$ 인쇄물과 같이 나타낼 수 있다.
- [0735] 용매 및/또는 물의 델타-범위에서의 화합물 신호를 제시하기 위해, 용매의 통상의 피크, 예를 들어 DMSO- D_6 에서의 DMSO의 피크 및 물의 피크는 본 발명자들의 $^1\text{H-NMR}$ 피크 목록에 제시되고, 통상적으로 평균적으로 높은 강도를 갖는다.
- [0736] 목적 화합물의 입체이성질체의 피크 및/또는 불순물의 피크는 통상적으로 목적 화합물 (예를 들어 순도 >90%)의 피크보다 평균적으로 더 낮은 강도를 갖는다.
- [0737] 이러한 입체이성질체 및/또는 불순물은 특정한 제조 방법에 전형적일 수 있다. 따라서, 그의 피크는 "부산물-지문"을 통해 본 발명의 제조 방법의 재현을 인식하는 것을 도울 수 있다.
- [0738] 공지된 방법 (MestReC, ACD-시뮬레이션, 그러나 또한 실험적으로 평가된 기대치 포함)으로 목적 화합물의 피크를 계산하는 전문가의 필요에 따라 임의로 추가의 강도 필터를 사용하여 목적 화합물의 피크를 단리할 수 있다. 이러한 단리는 전형적 $^1\text{H-NMR}$ 해석에서의 관련 피크 선별과 유사할 것이다.
- [0739] 피크 목록을 사용한 NMR-데이터 설명의 추가의 세부사항은 연구 개시내용 데이터베이스 번호 564025의 간행물 ["Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications"]에서 찾아볼 수 있다.

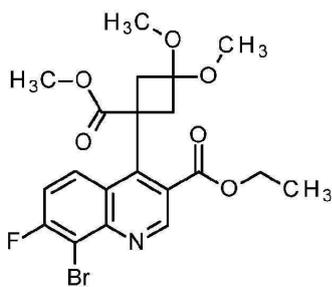
[0740] 합성 절차

[0741] 화학식 (I)의 화합물의 일반적 합성은 WO 2018/087036 A1 및 WO 2019/215182 A1에 기재된 반응식에 따라 또는 그와 유사하게 수행될 수 있다.

[0742] 중간체

[0743] 중간체 1

[0744] 에틸 8-브로모-4-[3,3-디메톡시-1-(메톡시카르보닐)시클로부틸]-7-플루오로퀴놀린-3-카르복실레이트



[0745]

[0746] 건조 THF (60 ml) 중 메틸-3,3-디메톡시시클로부탄-카르복실레이트 (8.05 g, 46.2 mmol)의 용액에 비스-(트리메틸실릴)-리튬아미드 (LiHMDS) (50 ml, THF 중 1M 용액, 50 mmol)를 -78°C 내지 -68°C 에서 적가하고, 교반을 이 온도에서 5분 동안 계속하였다. 이어서, THF (40 ml) 중 에틸 8-브로모-4-클로로-7-플루오로퀴놀린-3-카르복실레이트 (예를 들어 중간체 8A로서 WO 2019/215182 A1에 기재됨, 11.0 g, 33.0 mmol)의 용액을 -72°C 내지 -65°C 의 온도 범위를 유지하면서 7분 동안 첨가하였다. 침전물이 형성되었고, 현탁액을 THF (20 ml)로 희석하여 20분 동안 다시 교반되도록 하였다. 혼합물을 0°C 로 가온되도록 한 다음, 빙수 (800 ml) 및 아세트산 (5.7 ml, 99 mmol)의 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 50°C 로 가온하고, 40분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다.

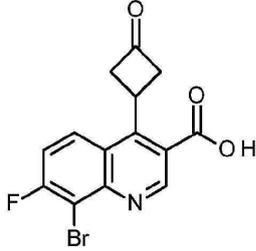
[0747] 수율: 14.0 g (이론치의 90%)

[0748] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 2.09$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 470$ [M+H] $^+$

[0749] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 9.10 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31 - 3.44 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.50 - 2.63 (m, 2H, DMSO 신호에 의해 중첩됨), 1.32 (t, 3H).

[0750] 중간체 2

[0751] 8-브로모-7-플루오로-4-(3-옥소시클로부틸)퀴놀린-3-카르복실산



[0752]

[0753] 1,2-디메톡시에탄 (100 ml) 중 에틸 8-브로모-4-[3,3-디메톡시-1-(메톡시카르보닐)시클로부틸]-7-플루오로퀴놀린-3-카르복실레이트 (14.0 g, 29.8 mmol)의 현탁액을 수산화나트륨 (24 ml, 5.0 M 수용액, 120 mmol)으로 처리하고, 60°C에서 밤새 교반하였다. 동일한 온도에서 염산 (36 ml, 5.0 M, 180 mmol)을 적가하고, 교반을 1.5 시간 동안 계속하여 침전물이 형성되었다. 물 (160 ml)을 60°C에서 첨가하여 더 침전시키고, 교반을 5분 동안 계속하고, 가열을 제거하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다.

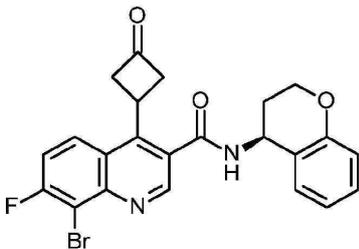
[0754] 수율: 8.59 g (100%, 이론치의 85%)

[0755] LC-MS (분석 방법 A1): R_t = 1.25분; MS (ESI $^-$): m/z = 336 [M-H] $^-$

[0756] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 13.93 (b, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.29 - 8.39 (m, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 1H), 4.62 - 4.75 (m, 1H), 3.59 - 3.72 (m, 2H), 3.39 - 3.50 (m, 2H).

[0757] 중간체 3

[0758] 8-브로모-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(3-옥소시클로부틸)퀴놀린-3-카르복사미드



[0759]

[0760] THF (32 ml) 중 8-브로모-7-플루오로-4-(3-옥소시클로부틸)퀴놀린-3-카르복실산 (2.74 g, 8.10 mmol)을 DIPEA (4.2 ml, 24 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-옴 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(1-) (4.62 g, 12.2 mmol)로 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. (4S)-크로만-4-아민 히드록로라이드 (CAS 등록 번호: 1035093-81-2; 1:1; 2.11 g, 11.3 mmol)를 용액에 첨가하고, 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 온수 (150 ml)를 교반 하에 첨가하고, 대부분의 THF를 감압 하에 50°C에서 증발시켰다. 혼합물을 30분 동안 초음파처리하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 비등하는 에탄올에 녹이고, 물 (250 ml)을 가열 하에 교반 하에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다.

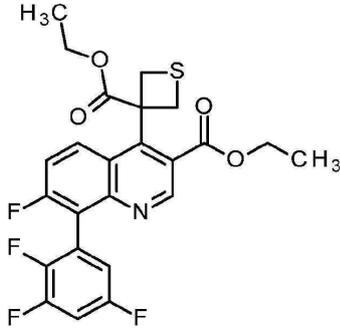
[0761] 수율: 2.75 g (이론치의 67%, 92% 순도)

[0762] LC-MS (분석 방법 A1): R_t = 1.82분; MS (ESI $^+$): m/z = 469 [M+H] $^+$

[0763] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 9.31 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.20 - 5.26 (m, 1H), 4.61 (quin, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 2H), 3.49 - 3.68 (m, 4H), 2.17 - 2.25 (m, 1H), 2.01 - 2.09 (m, 1H).

[0764] 중간체 4

[0765] 에틸 4-[3-(에톡시카르보닐)티에탄-3-일]-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트



[0766]

[0767] 건조 THF (30 ml) 중 에틸 티에탄-3-카르복실레이트 (CAS 등록 번호: 1379028-98-4; 1.07 g, 7.30 mmol)를 -78°C 에서 LiHMDS (7.8 ml, 1.0 M, 7.8 mmol)로 처리하고, -75°C 내지 -68°C 에서 4분 동안 교반하였다. THF (10 ml) 중 에틸 4-클로로-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (예를 들어 WO 2019/215182에 실시예 IR-2로서 기재됨)의 용액을 적가하고, 이 온도 범위에서 3분 동안 교반한 후, 냉각 조를 제거하였다. 반응 혼합물이 실온으로 가온되면, 이를 아세트산 (0.9 ml, 16 mmol) 및 물 (120 ml)의 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM으로 수회 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 시클로헥산/에틸아세테이트 (9에서 14%)로 실리카 (100 g) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0768] 수율: 2.22 g (이론치의 86%)

[0769] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 2.46$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 494$ [M+H]⁺

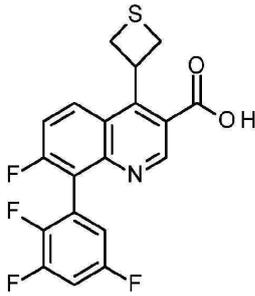
[0770] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.98 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.66-7.80 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 4H), 3.92-4.08 (m, 4H), 1.30 (m, 3H), 1.17 (m, 3H).

[0771] 피크 목록

[0772] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.153 (7.45), 1.171 (16.00), 1.189 (7.72), 1.287 (7.01), 1.304 (15.16), 1.322 (7.26), 3.930 (2.25), 3.955 (3.57), 3.969 (1.82), 3.994 (3.26), 4.030 (6.42), 4.055 (3.59), 4.218 (2.39), 4.235 (7.29), 4.253 (7.25), 4.271 (2.31), 4.298 (2.14), 4.316 (6.73), 4.333 (6.65), 4.352 (2.08), 5.753 (2.98), 7.327 (1.20), 7.339 (1.21), 7.349 (1.21), 7.662 (0.44), 7.670 (0.53), 7.678 (0.62), 7.685 (1.01), 7.698 (0.99), 7.706 (1.01), 7.712 (1.01), 7.718 (0.63), 7.726 (0.56), 7.734 (0.52), 7.752 (1.95), 7.775 (3.46), 7.798 (2.15), 8.159 (1.97), 8.174 (2.09), 8.184 (1.99), 8.199 (1.86), 8.984 (9.08).

[0773] 중간체 5

[0774] 7-플루오로-4-(티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산



[0775]

[0776] 1,2-디메톡시에탄 (100 ml) 중 에틸 4-[3-(에톡시카르보닐)티에탄-3-일]-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)-퀴놀린-3-카르복실레이트 (1.60 g, 3.24 mmol)의 현탁액을 수산화나트륨 (2.6 ml, 5.0 M 수용액, 13 mmol)으로 처리하고, 70°C에서 8시간 동안 및 실온에서 2일 동안 교반하였다. 70°C에서 물 (20 ml)을 첨가하고, 가열을 제거하고, 염산 (3.9 ml, 5.0 M, 19 mmol)을 교반 하에 적가하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물이 형성되었다. 60°C에서 더 많은 물 (50 ml)을 첨가하고, 유기 용매를 감압 하에 제거하여 더 많은 침전물을 형성하였다. 실온에서 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다.

[0777] 수율: 1.10 g (이론치의 86%)

[0778] LC-MS (분석 방법 A1): Rt = 2.04분; MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]⁺

[0779] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.17 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 3.69-3.93 (m, 2H), 3.47-3.64 (m, 2H).

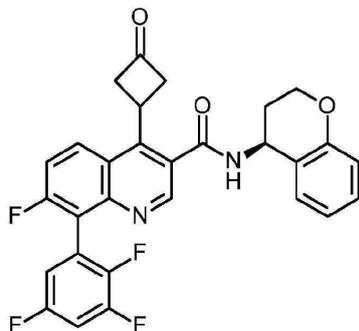
[0780] 피크 목록

[0781] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (0.41), 1.169 (0.60), 2.368 (0.64), 2.712 (0.69), 2.999 (0.45), 3.236 (10.41), 3.427 (8.73), 3.507 (1.48), 3.540 (7.44), 3.564 (15.58), 3.588 (8.62), 3.778 (4.29), 3.802 (8.63), 3.828 (8.63), 3.851 (3.66), 5.765 (0.88), 5.789 (3.23), 5.813 (4.68), 5.837 (3.09), 5.860 (0.79), 7.312 (2.60), 7.323 (2.72), 7.334 (2.70), 7.654 (0.95), 7.661 (1.11), 7.681 (2.24), 7.689 (2.19), 7.702 (2.31), 7.718 (1.24), 7.726 (1.13), 7.944 (3.96), 7.967 (7.59), 7.989 (4.06), 8.988 (16.00), 9.147 (3.93), 9.161 (4.18), 9.170 (4.19), 9.185 (3.91).

[0782] 실시예

[0783] 실시예 1

[0784] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(3-옥소시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복스아미드



[0785]

[0786] 아르곤 하에 후벽 마이크로웨이브 용기에 8-브로모-N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(3-옥소시클로부틸)퀴놀린-3-카르복스아미드 (1.37 g, 2.92 mmol), 2,3,5-트리플루오로벤젠 보론산 (1.03 g, 5.84

mmol), 플루오린화세슘 (1.32 g, 8.76 mmol) 및 (2'-아미노[비페닐]-2-일)(메탄술포네이트-카파0)팔라듐 - 디시클로헥실(2',6'-디메톡시[비페닐]-2-일)포스핀 (1:1), (SPhos Pd G3), (228 mg, 292 μmol)을 채웠다. 탈기된 디옥산/물 (5:1), (11 ml)을 첨가하고, 용기를 마개를 막고, 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 추가의 2,3,5-트리플루오로벤젠 보론산 (0.51 g, 2.92 mmol) 및 SPhos Pd G3 (114 mg, 146 μmol)을 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (80 ml)과 에틸아세테이트 (80 ml) 사이에 분배하고, 수상을 에틸아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 시클로헥산/에틸아세테이트 (23에서 33%)로 실리카 (100 g) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

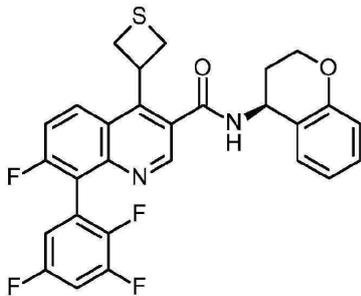
[0787] 수율: 820 mg (이론치의 54%)

[0788] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 2.12$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 521 [M+H]^+$

[0789] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.29 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.22 (br dd, 1H), 4.64 (q, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 3.50 - 3.72 (m, 4H), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H).

[0790] 실시예 2

[0791] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드



[0792]

[0793] THF (4 ml) 중 7-플루오로-4-(티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산 (950 mg, 2.42 mmol)을 DIPEA (1.1 ml, 6.0 mmol) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(1-) (1.19 g, 3.14 mmol)로 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. (4S)-크로만-4-아민 히드로클로라이드 (1:1) (538 mg, 2.90 mmol)를 혼합한 용액에 첨가하고, 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 50°C 따뜻한 물에 붓고, 50°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다.

[0794] 수율: 1.19 g (이론치의 94%)

[0795] 이 생성물은 LC-MS에 의해 100% 순수하였고, 후속 단계에 사용하였다.

[0796] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 2.33$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$

[0797] NMR에 대해, 샘플을 정제용 HPLC (RP 18, 0.1% 수성 포름산 및 아세트니트릴의 구배)로 재정제하였다.

[0798] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.22 (d, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.39 (br d, 1H), 7.30 (br m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.26-5.32 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.36-3.57 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H).

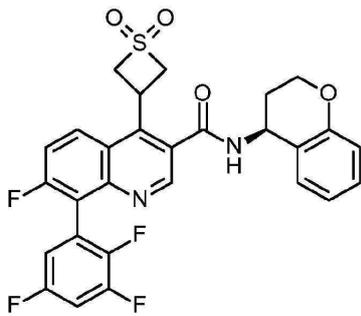
[0799] 피크 목록

[0800] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.063 (1.06), 2.069 (1.37), 2.075 (2.07), 2.081 (2.25), 2.091 (2.46), 2.103 (3.08), 2.109 (2.67), 2.115 (1.78), 2.121 (1.30), 2.213 (0.74), 2.224 (1.60), 2.231 (2.53), 2.241 (3.06), 2.248 (2.63), 2.251 (2.40), 2.258 (2.65), 2.269 (1.83), 2.276 (1.20), 2.286

(0.56), 3.482 (2.06), 3.496 (2.91), 3.500 (4.87), 3.515 (5.69), 3.519 (6.74), 3.539 (9.53), 3.558 (4.62), 3.844 (3.91), 3.847 (4.08), 3.858 (6.06), 3.863 (8.01), 3.865 (7.93), 3.876 (9.96), 3.881 (4.78), 3.883 (4.29), 3.895 (4.70), 4.209 (1.69), 4.215 (2.00), 4.227 (2.35), 4.232 (5.09), 4.237 (3.41), 4.249 (3.88), 4.254 (3.02), 4.278 (3.12), 4.283 (3.43), 4.290 (3.26), 4.295 (3.03), 4.306 (1.73), 4.312 (1.58), 5.267 (1.22), 5.278 (2.79), 5.284 (3.70), 5.288 (3.05), 5.294 (3.62), 5.299 (2.76), 5.311 (1.15), 5.438 (0.73), 5.446 (0.78), 5.457 (2.68), 5.465 (2.64), 5.476 (3.94), 5.484 (3.73), 5.495 (2.63), 5.503 (2.37), 5.514 (0.70), 5.522 (0.60), 5.756 (0.50), 6.787 (8.30), 6.804 (8.97), 6.910 (2.60), 6.913 (3.40), 6.916 (2.51), 6.925 (5.18), 6.928 (7.08), 6.931 (4.65), 6.940 (3.15), 6.943 (3.96), 6.946 (2.68), 7.157 (4.25), 7.172 (6.38), 7.173 (6.38), 7.188 (3.42), 7.279 (1.66), 7.297 (2.67), 7.302 (2.78), 7.306 (2.19), 7.316 (1.54), 7.320 (1.70), 7.329 (0.83), 7.386 (3.95), 7.391 (3.93), 7.393 (3.92), 7.399 (3.93), 7.407 (3.57), 7.662 (1.21), 7.668 (1.47), 7.675 (1.73), 7.680 (2.69), 7.684 (2.57), 7.690 (2.68), 7.697 (2.64), 7.701 (2.62), 7.707 (1.67), 7.713 (1.47), 7.719 (1.35), 7.891 (5.14), 7.909 (9.32), 7.927 (5.15), 8.808 (15.44), 8.817 (16.00), 8.987 (3.04), 8.994 (3.37), 8.999 (3.61), 9.006 (5.77), 9.013 (3.40), 9.018 (3.29), 9.025 (2.77), 9.217 (5.41), 9.220 (5.54), 9.233 (5.30), 9.236 (5.22).

[0801] 실시예 3

[0802] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-4-(1,1-디옥시도티에탄-3-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드



[0803]

[0804] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)-퀴놀린-3-카르복사미드 (400 mg, 0.76 mmol)를 DCM (9 ml) 중에 현탁시켰다. MCPBA (359 mg, 77% 순도, 1.60 mmol)를 첨가하고, 형성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물 반응 혼합물을 DCM (15 ml) 및 수성 탄산칼륨 용액 (15 ml, 0.5 M)으로 희석하고, 격렬히 교반하였다. 나머지 침전물을 여과하였다. 추가의 DCM을 여과물에 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 제1 침전물과 합하고, 정제용 HPLC (RP 18, 0.1% 수성 포름산 및 아세트오니트릴을 사용한 구배)에 의해 정제하였다.

[0805] 수율: 380 mg (이론치의 90%)

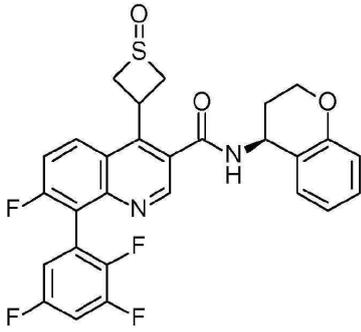
[0806] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 2.08$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557 [M+H]^+$

[0807] 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.38 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.65 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.23-5.30 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 3H), 4.64-4.72 (m, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H).

[0808] 실시예 4, 실시예 5, 실시예 6

[0809] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(1-옥시도티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드

[0810] 부분입체이성질체의 혼합물 (실시예 4)



[0811]

[0812] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (400 mg, 0.76 mmol)를 DCM (8 ml) 중에 현탁시켰다. MCPBA (137 mg, 77% 순도, 0.61 mmol)를 첨가하고, 형성된 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물 (410 mg)을 정제용 HPLC (RP 18, 0.1% 수성 포름산 및 아세트니트릴의 구배)에 의해 정제하여 217 mg 혼합된 분획을 수득하였다. 이 물질을 정제용 LC (방법 1)에 의해 재정제하여 2종의 분리된 이성질체를 수득하였다.

[0813] 이성질체 1 (실시예 5): 수율: 26 mg (이론치의 6%)

[0814] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 1.89$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

[0815] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.33 (br d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.65-7.81 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.26 (br m, 1H), 4.20-4.32 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H)

[0816] 피크 목록

[0817] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (1.62), 0.146 (1.64), 1.056 (0.53), 2.072 (3.49), 2.103 (3.61), 2.218 (3.04), 2.229 (3.36), 2.241 (3.59), 2.250 (2.55), 2.263 (2.13), 2.367 (2.09), 2.407 (0.51), 2.712 (2.08), 3.242 (1.87), 3.509 (5.61), 3.516 (4.16), 3.539 (9.78), 3.563 (6.74), 3.568 (5.92), 3.908 (5.06), 3.925 (6.95), 3.942 (5.90), 3.958 (4.82), 4.208 (1.85), 4.235 (4.98), 4.264 (5.56), 4.274 (5.40), 4.289 (4.78), 4.308 (2.10), 5.249 (3.77), 5.267 (4.73), 5.280 (3.97), 5.293 (1.39), 5.752 (13.70), 5.863 (1.33), 5.886 (4.96), 5.909 (7.31), 5.933 (4.73), 5.956 (1.21), 6.788 (9.95), 6.809 (11.07), 6.898 (4.22), 6.917 (8.80), 6.935 (5.07), 7.160 (5.33), 7.177 (8.64), 7.195 (4.13), 7.284 (3.76), 7.383 (8.99), 7.402 (8.33), 7.658 (1.77), 7.673 (3.38), 7.686 (3.36), 7.699 (3.45), 7.714 (1.82), 7.722 (1.58), 7.760 (5.73), 7.783 (10.89), 7.805 (6.10), 8.427 (6.26), 8.442 (6.66), 8.451 (6.62), 8.466 (6.15), 8.816 (15.13), 8.823 (16.00), 9.317 (7.21), 9.336 (6.84).

[0818] 이성질체 2 (실시예 6): 수율: 109 mg (이론치의 26%)

[0819] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 1.90$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

[0820] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.37 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.27 (br m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

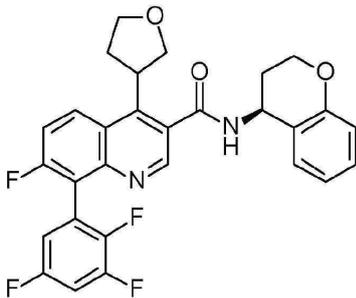
[0821] 피크 목록

[0822] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.054 (0.66), 1.231 (0.71), 2.105 (2.73), 2.125 (3.29), 2.140 (4.26), 2.233 (3.52), 2.243 (3.80), 2.255 (3.82), 2.277 (2.24), 2.366 (1.32), 2.430 (0.47), 2.709 (1.24), 3.190 (0.52), 3.272 (2.57), 3.441 (3.26), 3.481 (1.76), 3.506 (5.14), 3.529 (9.30), 3.560

(10.10), 3.584 (5.48), 4.185 (5.09), 4.202 (12.56), 4.220 (13.98), 4.228 (11.12), 4.236 (10.66), 4.255 (9.63), 4.279 (5.41), 4.299 (2.33), 4.379 (2.04), 4.397 (3.40), 4.411 (4.26), 4.429 (6.16), 4.447 (3.37), 4.461 (2.96), 4.480 (1.29), 5.239 (1.34), 5.253 (4.15), 5.269 (6.16), 5.286 (4.28), 5.301 (1.55), 6.784 (10.78), 6.804 (12.11), 6.894 (3.47), 6.913 (7.15), 6.925 (4.04), 6.931 (4.12), 7.155 (5.80), 7.174 (9.65), 7.192 (4.67), 7.286 (3.27), 7.408 (10.27), 7.426 (9.67), 7.673 (3.77), 7.681 (3.76), 7.690 (3.90), 7.710 (2.03), 7.717 (1.77), 7.771 (6.30), 7.794 (12.17), 7.817 (6.79), 8.492 (6.47), 8.507 (7.11), 8.516 (7.14), 8.531 (6.52), 8.801 (14.53), 8.812 (16.00), 9.361 (10.25), 9.381 (10.18).

[0823] 실시예 7

[0824] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔라닐)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드



[0825]

[0826] 메틸 테트라히드로푸란-3-카르복실레이트 및 에틸 4-클로로-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트로부터 출발하여 중간체 4 및 5 및 실시예 2에 대해 기재된 단계에 따라 합성하였다.

[0827] LC-MS (분석 방법 A1): $R_t = 2.16$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 523$ [M+H]⁺

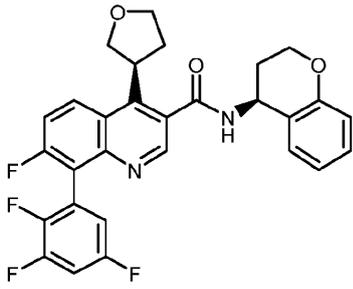
[0828] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 8.79 (m, 1H), 8.57-8.62 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.15-6.24 (m, 1H), 5.40 (br m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 3H), 4.10-4.23 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.21 (m, 1H).

[0829] 피크 목록 NMR:

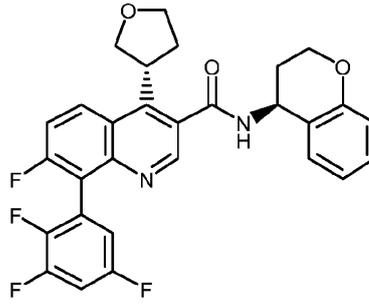
[0830] ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.060 (0.68), 2.224 (1.03), 2.424 (0.41), 3.289 (16.00), 3.783 (0.71), 4.054 (0.45), 4.063 (0.50), 4.128 (0.56), 4.224 (1.58), 4.236 (1.44), 4.263 (1.17), 4.339 (1.00), 4.352 (0.99), 5.279 (0.94), 6.778 (1.23), 6.792 (1.38), 6.905 (0.65), 6.918 (1.28), 6.930 (0.79), 7.150 (0.68), 7.162 (1.17), 7.175 (0.68), 7.268 (0.80), 7.353 (1.16), 7.364 (1.02), 7.669 (0.70), 7.785 (0.64), 7.800 (1.24), 7.815 (0.72), 8.579 (0.94), 8.767 (1.45), 8.774 (1.45), 9.139 (0.83), 9.151 (1.09).

[0831] 실시예 8 및 9

[0832] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔라-(3S)-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (실시예 8) 및 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔라-(3R)-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (실시예 9)



실시예 8



실시예 9

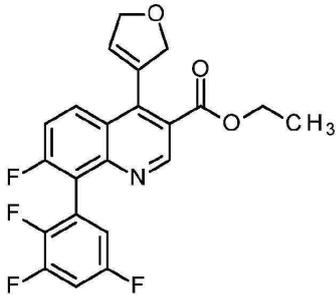
[0833]

[0834]

단계 1:

[0835]

에틸 4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트.



[0836]

[0837]

디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 에틸 4-클로로-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (800 mg, 2.1 mmol)의 용액에 2-(2,5-디히드로푸란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (450 mg, 2.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (153 mg, 0.2 mmol) 및 K₂CO₃ (576 mg, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 0-20%)에 의해 정제하여 에틸 4-(2,5-디히드로푸란-3-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (619 mg, 1.48 mmol)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0838]

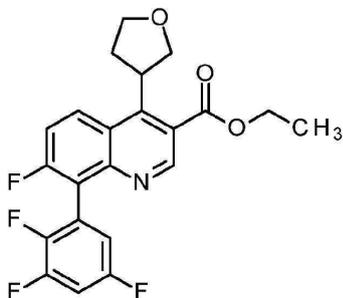
LC-MS (분석 방법 B2): R_t = 1.283분; MS (ESIpos): m/z = 418 (M+H)⁺.

[0839]

단계 2:

[0840]

에틸 7-플루오로-4-(옥솔란-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트.



[0841]

[0842]

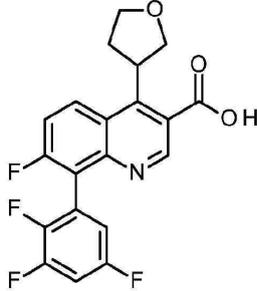
EtOH(10 mL) 중 에틸 4-(2,5-디하이드로푸란-3-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (619 mg, 1.5 mmol)의 용액에 실온에서 Pd/C(80 mg, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 수소 분위기(1.5 atm)하에 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 0-20%)에 의해 정제하여 에틸 7-플루오로-4-(옥솔란-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (592 mg, 1.4 mmol)를

황색 오일로서 수득하였다.

[0843] LC-MS (분석 방법 B2): $R_t = 1.336$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 420$ (M+H)⁺.

[0844] 단계 3:

[0845] 7-플루오로-4-(옥솔란-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산.



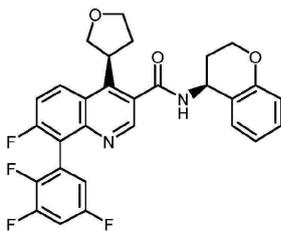
[0846]

[0847] 혼합 용매 THF/MeOH/H₂O (V:V:V = 1:1:1, 6 mL) 중 에틸 7-플루오로-4-(옥솔란-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (592 mg, 1.4 mmol)의 용액에 LiOH (169 mg, 7.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거한 다음, 물을 첨가하였다. 용액을 HCl (2 N)을 사용하여 pH = 4로 조정한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 7-플루오로-4-(옥솔란-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산 (590 mg, 1.4 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다.

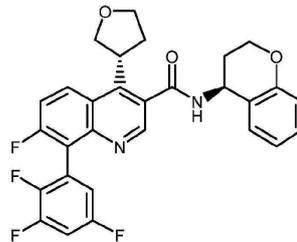
[0848] LC-MS (분석 방법 B2): $R_t = 0.715$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 392$ (M+H)⁺.

[0849] 단계 4:

[0850] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔란-(3S)-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (실시예 8) 및 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔란-(3R)-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (실시예 9)



실시예 8



실시예 9

[0851]

[0852] DMF (10 mL) 중 7-플루오로-4-(옥솔란-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산 (590 mg, 1.41 mmol)의 용액에 HATU (806.28 mg, 2.12 mmol), DIEA (365.41 mg, 2.83 mmol) 및 (4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-아민 (608.51 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0-20%)에 의해 정제하여 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔란-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (582 mg, 1.1 mmol)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0853] 2종의 이성질체를 키랄 정제용 HPLC (칼럼: 룩스 5 μ m 셀룰로스-2, 2.12*25 cm, 5 μ m; 이동상 A: 헥산 (0.5% 2M NH₃-MeOH), 이동상 B: EtOH; 유량: 20 mL/분; 구배: 31분 내 10% B에서 10% B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 16.40; RT2(분): 26.04; 샘플 용매: EtOH)에 의해 분리하여 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔란-(3S)-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (실시예 8) (69.7 mg, 133.40

mmol, 13.44% 수율, 98.7% 순도)를 백색 고체로서:

[0854] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.19 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.24-4.07 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H).

[0855] LC-MS (분석 방법 A2): R_t = 1.408분; MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)⁺.

[0856] 그리고

[0857] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일]-7-플루오로-4-(옥솔란-(3R)-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (실시예 9) (97.2 mg, 186.03 μmol, 13.44% 수율, 99.3% 순도)를 백색 고체로서 수득하였으며, 그의 절대 구조를 단결정 스펙트럼에 의해 확인하였다.

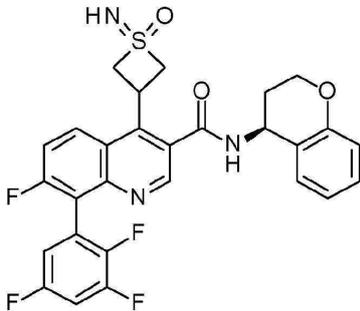
[0858] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.19 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.24-4.07 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H).

[0859] LC-MS (분석 방법 A2): R_t = 1.269분; MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)⁺.

[0860] 실시예 8 및 9의 입체생성 탄소 원자 (4S; 3S, 및 3R)의 절대 배위를 단결정 X선 분석에 의해 확인하였다.

[0861] 실시예 10

[0862] N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(1-이미노-1-옥시도-1람다⁴-티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (부분입체이성질체의 혼합물)



[0863]

[0864] 메탄올 (2 ml) 및 DCM (0.4 ml) 중 N-[(4S)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일]-7-플루오로-4-(티에탄-3-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)-퀴놀린-3-카르복사미드 (75 mg, 0.14 mmol)의 현탁액을 디아세톡시(페닐)-람다³-아이오단 (115 mg, 0.36) 및 카르바산암모늄 (22.3 mg, 0.29 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시키고, 잔류물을 시클로헥산/에틸아세테이트 (12에서 55%)를 사용하여 실리카 (25 g) 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

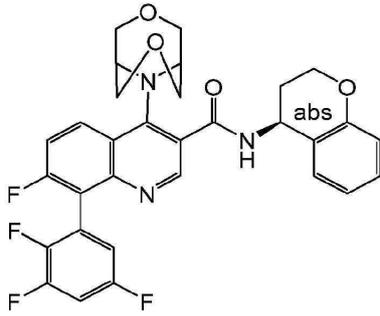
[0865] 수율: 39 mg (이론치의 49%)

[0866] LC-MS (분석 방법 A1): R_t = 1.90분; MS (ESIpos): m/z = 556 [M+H]⁺

[0867] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.33-9.43 (m, 1H), 8.82-8.89 (m, 1H), 8.72-8.80 (m, 1H), 7.79-7.88 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 5.22-5.34 (m, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 4.69-4.85 (m, 1H), 4.42-4.66 (m, 4H), 4.14-4.36 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H).

[0868] 실시예 11

[0869] 4-((1R,5R)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)-N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복스아미드



[0870]

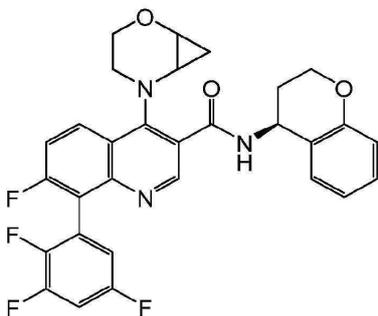
[0871] 20-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-클로로-N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복스아미드 (200 mg, 0.41 mmol), (1s,5s)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난 (80 mg, 0.62 mmol), DMSO (5.00 mL) 및 DIEA (159 mg, 1.23 mmol)를 넣었다. 생성된 용액을 75°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2: 1)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물 (90 mg)을 추가로 정제용 HPLC [이동상 A: 물 (10mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 구배: 7분 내 50% B에서 60% B]에 의해 정제하여 4-((1R,5R)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)-N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복스아미드 (19.3 mg, 8.1% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0872] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.47 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 6H), 4.01-3.92 (m, 6H), 2.20-2.00 (m, 2H).

[0873] LC-MS (분석 방법 B1, 0.01-2.00분 0-95% B, 2.00-2.70분 100% B): R_t = 1.75분; MS (ESIpos): m/z = 580 (M+H)⁺.

[0874] 실시예 12

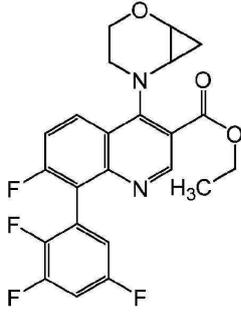
[0875] 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복스아미드



[0876]

[0877] 단계 1:

[0878] 에틸 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트의 합성



[0879]

[0880]

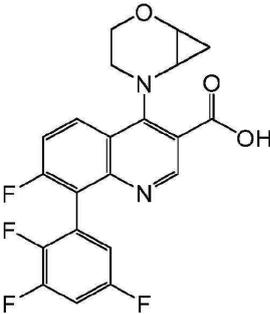
질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 4-브로모-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (100 mg, 0.234 mmol), 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄 히드로겐 클로라이드 (38 mg, 0.281 mmol), 탄산칼륨 (130 mg, 0.936 mmol) 및 아세트니트릴 (10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 70°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1)에 의해 정제하여 에틸 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (100 mg, 96% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0881]

단계 2:

[0882]

4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산



[0883]

[0884]

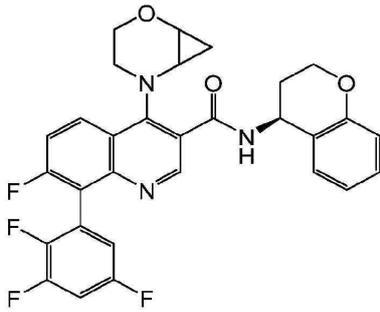
8-mL 둥근 바닥 플라스크에 에틸 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트 (80 mg, 0.179 mmol), THF (1 mL), MeOH (1 mL), H₂O (1 mL) 및 수산화리튬 1 수화물 (34 mg, 0.810 mmol)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, THF를 진공 하에 제거하고, 혼합물의 pH 값을 1 M HCl을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산 (65 mg, 86.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0885]

단계 3:

[0886]

4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드



[0887]

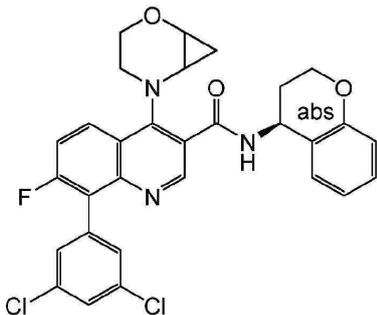
[0888] 20-mL 둥근 바닥 플라스크에 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산 (65 mg, 0.156 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (3 mL), (S)-크로만-4-아민 (24 mg, 0.161 mmol), HATU (60 mg, 0.157 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (67 mg, 0.519 mmol)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC [이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 구배: 14분 내 70% B에서 75% B]에 의해 정제하여 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (5.4 mg, 6.3% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0889] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.15-9.13 (m, 1H), 8.66-8.61 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.23-5.22 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.24-1.13 (m, 3H), 0.85-0.70 (m, 1H).

[0890] LC-MS (분석 방법 B1, 0.01-2.00분 5-95% B, 2.00-2.70분 95% B): R_{t1} = 1.87분; MS (ESIpos): m/z = 550 (M+H)⁺.

[0891] 실시예 13

[0892] 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-N-((S)-크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드



[0893]

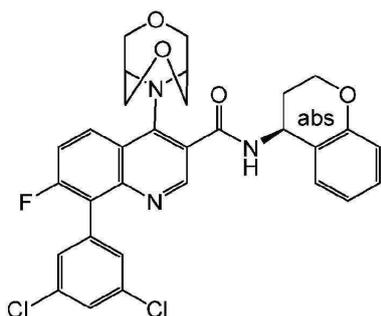
[0894] 20-mL 둥근 바닥 플라스크에 (S)-4-클로로-N-(크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드 (70 mg, 0.14 mmol), 2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄 히드로젠 클로라이드 (28 mg, 0.21 mmol), DMSO (2.0 mL) 및 DIEA (54 mg, 0.42 mmol)를 넣었다. 생성된 용액을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 추가로 정제용 HPLC [이동상 A: 물 (10mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 구배: 14분 내 80% B에서 90% B]에 의해 정제하여 4-(2-옥사-5-아자비시클로[4.1.0]헵탄-5-일)-N-((S)-크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드 (17.8 mg, 22.6% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0895] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9.13-9.12 (m, 1H), 8.64-8.55 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.24-5.23 (m, 1H), 4.26-4.25 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H).

[0896] LC-MS (분석 방법 C1, 0.01-2.00분 5-100% B, 2.00-2.70분 100% B): R_t = 1.54분; MS (ESIpos): m/z = 564 (M+H) $^+$.

[0897] 실시예 14

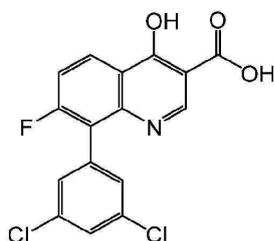
[0898] 4-((1R,5R)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)-N-((S)-크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드



[0899]

[0900] 단계 1:

[0901] 8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-카르복실산

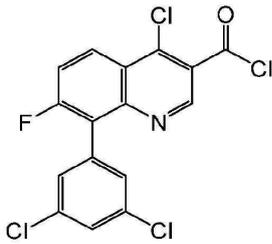


[0902]

[0903] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 8-브로모-7-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (5.00 g, 17.54 mmol), (3,5-디클로로페닐)보론산 (6.67 g, 35.09 mmol), K_2CO_3 (4.84 g, 35.09 mmol), XPhos Pd G2 (1.38 g, 1.75 mmol), 1,4-디옥산 (50 mL) 및 H_2O (10 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 10% NaOH로 희석하고, 여과하고, 여과물을 MTBE로 세척하고, 혼합물의 pH 값을 1 M HCl을 사용하여 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-카르복실산 (7.2 g, 80% 순도, 93.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0904] 단계 2:

[0905] 4-클로로-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르보닐 클로라이드

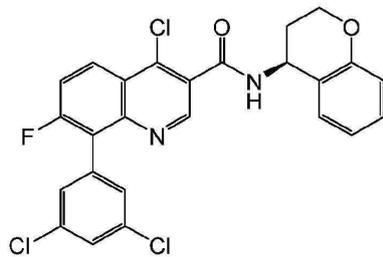


[0906]

[0907] 250-mL 8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로-4-히드록시퀴놀린-3-카르복실산 (7.2 g, 80% 순도, 16.6 mmol)에, DCM (100 mL), 옥살릴 디클로라이드 (20 mL) 및 DMF (0.02 mL). 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 4-클로로-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르보닐 클로라이드 (조 물질)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0908] 단계 3:

[0909] (S)-4-클로로-N-(크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드

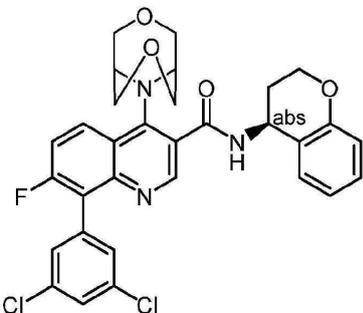


[0910]

[0911] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 250-mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 4-클로로-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르보닐 클로라이드 (조 물질), DCM (100 mL), (S)-크로만-4-아민 (2.47 g, 16.6 mmol) 및 TEA (3.35 g, 22.2 mmol)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 (S)-4-클로로-N-(크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드 (6.1 g, 74% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0912] 단계 4:

[0913] 4-((1R,5R)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)-N-((S)-크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드



[0914]

[0915] 20-mL 둥근 바닥 플라스크에 (S)-4-클로로-N-(크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드 (200 mg, 0.400 mmol), (1s,5s)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난 (77 mg, 0.60 mmol), DMSO (5.00 mL) 및 DIEA (155 mg, 1.20 mmol)를 넣었다. 생성된 용액을 75°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황

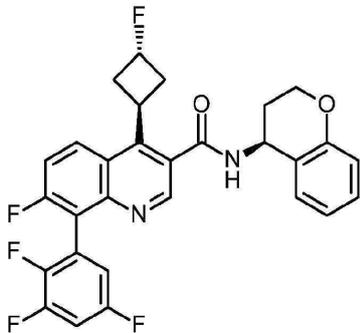
산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 추가로 정제용 HPLC [이동상 A: 물 (0.05% FA), 이동상 B: ACN; 구배: 8분 내 50% B에서 90% B]에 의해 정제하여 4-((1R,5R)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)-N-((S)-크로만-4-일)-8-(3,5-디클로로페닐)-7-플루오로퀴놀린-3-카르복사미드 (17.1 mg, 7.2% 수율)를 희백색 고체로서 수득하였다.

[0916] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.36 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.67-7.49 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 4H), 4.01-3.94 (m, 6H), 2.18-2.01 (m, 2H).

[0917] LC-MS (분석 방법 B1, 0.01-2.00분 0-95% B, 2.00-2.70분 95% B): R_t = 1.92분; MS (ESIpos): m/z = 594 (M+H) $^+$.

[0918] 실시예 15

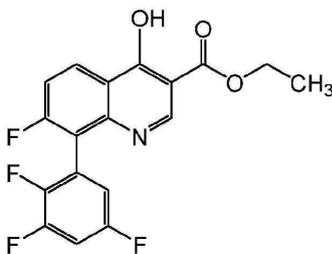
[0919] N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-4-((1R,3S)-3-플루오로시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드



[0920]

[0921] 단계 1:

[0922] 에틸 7-플루오로-4-히드록시-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트



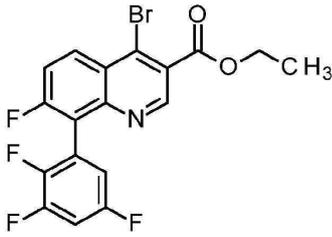
[0923]

[0924] 톨루엔 (100 mL) 및 물 (25 mL) 중 에틸 8-브로마닐-7-플루오라닐-4-옥시다닐-퀴놀린-3-카르복실레이트 (10.00 g, 31.84 mmol)의 용액에 [2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]보론산 (6.72 g, 38.20 mmol), XPhos Pd G3 (2.70 g, 3.18 mmol), 및 CsF (6.31 g, 95.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르로 슬러리화하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 석유 에테르로 세척하여 에틸 7-플루오라닐-4-옥시다닐-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실레이트 (4.00 g, 10.95 mmol, 34.40% 수율)를 흑색 고체로서 수득하였다.

[0925] LC-MS (분석 방법 A3, 1.20-1.90분 95% B): R_t = 1.012분; MS (ESIpos): m/z = 366 (M+H) $^+$.

[0926] 단계 2:

[0927] 에틸 4-브로모-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트



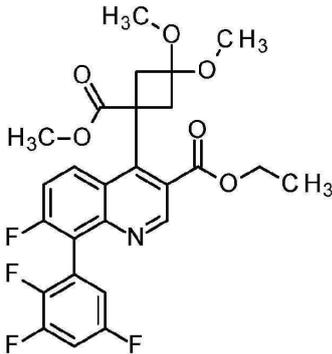
[0928]

[0929] DCM (40 mL) 및 DMF (8 mL) 중 에틸 7-플루오라닐-4-옥시다닐-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실레이트 (3.93 g, 10.76 mmol)의 용액에 POBr₃ (4.63 g, 16.14 mmol)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 0-50%)에 의해 정제하여 에틸 4-브로마닐-7-플루오라닐-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실레이트 (3.37 g, 7.87 mmol, 73.15% 수율)를 수득하였다.

[0930] LC-MS (분석 방법 A3, 1.20-1.90분 95% B): R_t = 1.262분; MS (ESIpos): m/z = 428 (M+H)⁺.

[0931] 단계 3:

[0932] 에틸 4-(3,3-디메톡시-1-(메톡시카르보닐)시클로부틸)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실레이트



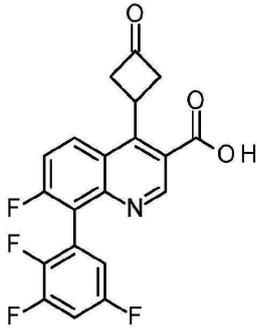
[0933]

[0934] THF (20 mL) 중 메틸 3,3-디(메톡시)시클로부탄카르복실레이트 (2.00 g, 11.46 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 -78°C에서 LiHMDS (15.3 mL, 15.27 mmol, THF 중 1M)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF (20 mL) 중 에틸 4-브로마닐-7-플루오라닐-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실레이트 (3.27 g, 7.64 mmol)를 -78°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 0-30%)에 의해 정제하여 에틸 4-[3,3-디(메톡시)-1-메톡시카르보닐-시클로부틸]-7-플루오라닐-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실레이트 (2.9 g, 5.56 mmol, 72.82% 수율)를 수득하였다.

[0935] LC-MS (분석 방법 A3, 1.20-1.90분 95% B): R_t = 1.295분; MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)⁺.

[0936] 단계 4:

[0937] 7-플루오로-4-(3-옥소시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산



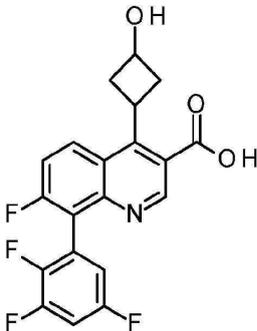
[0938]

[0939] DME (30 mL) 중 에틸 4-[3,3-디(메톡시)-1-메톡시카르보닐-시클로부틸]-7-플루오라닐-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실레이트 (2.85 g, 5.47 mmol)의 용액에 물 (2.4 mL) 중 NaOH (874 mg, 21.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물에 60°C에서 수성 HCl 용액 (9 N, 3.6 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 7-플루오라닐-4-(3-옥시다닐리덴시클로부틸)-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실산 (2.60 g, 6.68 mmol)을 수득하였다.

[0940] LC-MS (분석 방법 B3, 1.40-1.90분 95% B): $R_t = 0.929$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H)⁺.

[0941] 단계 5:

[0942] 7-플루오로-4-((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복실산



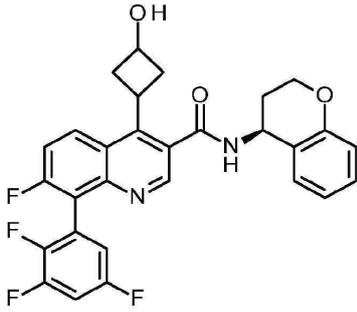
[0943]

[0944] MeOH (20 mL) 중 7-플루오라닐-4-(3-옥시다닐리덴시클로부틸)-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복실산 (2.50 g, 6.42 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (364 mg, 9.63 mmol)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 처리하고, HCl (2 N)을 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 7-플루오라닐-8-(3-플루오라닐-2,5-디플루오로-페닐)-4-(3-히드록시시클로부틸)퀴놀린-3-카르복실산 (1.20 g, 3.07 mmol, 47.75% 수율)을 수득하였다.

[0945] LC-MS (분석 방법 C3, 0.01-1.20분 2-100% B, 1.20-1.75분 100% B): $R_t = 1.035$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 392$ (M+H)⁺.

[0946] 단계 6:

[0947] N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-4-((1R,3S)-3-히드록시시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복스아미드



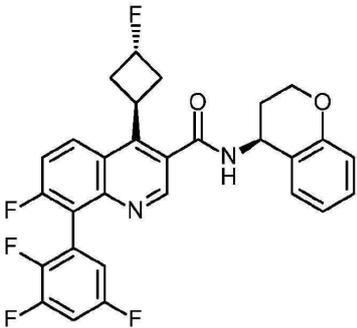
[0948]

[0949] DMF (6 mL) 중 7-플루오라닐-8-(3-플루오라닐-2,5-디플루오로-페닐)-4-(3-히드록시시클로부틸)퀴놀린-3-카르복실산 (640 mg, 1.64 mmol)의 용액에 (4S)-크로만-4-아민 (488 mg, 3.27 mmol), HATU (932.81 mg, 2.45 mmol) 및 DIEA (634 mg, 4.91 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 0-50%)에 의해 정제하여 N-[(4S)-크로만-4-일]-7-플루오로-4-(3-히드록시시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (280 mg, 535.90 μ mol, 32.77% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0950] LC-MS (분석 방법 A3, 1.20-1.90분 95% B): R_t = 1.135분; MS (ESIpos): m/z = 523 (M+H)⁺.

[0951] 단계 7:

[0952] N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-4-((1R,3S)-3-플루오로시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드



[0953]

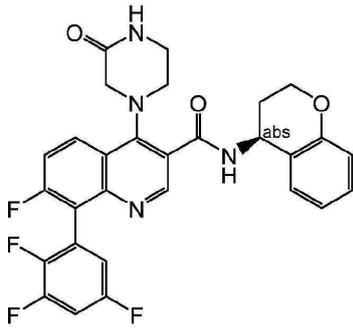
[0954] DCM (3 mL) 중 N-[(4S)-크로만-4-일]-7-플루오로-4-(3-히드록시시클로부틸)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (272 mg, 520.58 μ mol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 0°C에서 BAST (346 mg, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 1:2)에 의해 정제하고, 추가로 정제용-HPLC (이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 구배: 9분 내 47% B에서 72% B)에 의해 정제하여 N-[(4S)-크로만-4-일]-7-플루오라닐-4-(3-플루오로시클로부틸)-8-[2,3,5-트리스(플루오라닐)페닐]퀴놀린-3-카르복사미드 (32.3 mg, 60.66 μ mol, 11.65% 수율, 98.5% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0955] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ [ppm] = 9.17 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.28-5.14 (m, 2H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 2.92-2.62 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H).

[0956] LC-MS (분석 방법 B3, 0.01-1.90분 30-70% B, 1.90-2.00분 70-95% B, 2.00-2.70분 95% B): R_{t1} = 1.846분; MS (ESIpos): m/z = 525 (M+H)⁺.

[0957] 실시예 16

[0958] N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-4-(3-옥소피페라진-1-일)-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드



[0959]

[0960]

단계 1:

[0961]

ACN (3 mL) 중 4-클로로-N-((S)-크로만-4-일)-7-플루오로-8-(2,3,5-트리플루오로페닐)퀴놀린-3-카르복사미드 (100 mg, 0.205 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (85 mg, 0.616 mmol) 및 피페라진-2-온 (31 mg, 0.308 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 36시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 5 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 10:1)에 의해 정제하고, 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 정제용 OBD C18 칼럼, 30 x 150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (10 MMOL/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분 내에 40%에서 55%; 254 nm; RT1:6.6)에 의해 추가로 정제하여 생성물 35.0 mg (30.71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0962]

LC-MS (분석 방법 A3, 0-3.00분 5-95% B): Rt = 1.598분; MS (ESIpos): m/z = 551 [M+H]⁺

[0963]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.28-9.26 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.23-5.22 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53-3.44 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H).

[0964]

실험 섹션 - 생물학적 검정

[0965]

실시예를 선택된 생물학적 검정에서 1회 이상 시험하였다. 1회 초과로 시험되는 경우, 데이터는 평균값 또는 중앙값으로서 보고되며, 여기서

[0966]

- 산술 평균값으로도 지칭되는 평균값은 수득된 값의 합계를 시험된 횟수로 나눈 것을 나타내고,

[0967]

- 중앙값은 오름차순 또는 내림차순으로 등급화된 경우의 값들의 균의 중간 수를 나타낸다. 데이터 세트에서의 값의 수가 홀수인 경우에, 중앙값은 중간 값이다. 데이터 세트에서의 값의 수가 짝수인 경우에, 중앙값은 2개의 중간 값의 산술 평균이다.

[0968]

실시예를 1회 이상 합성하였다. 1회 초과로 합성한 경우에, 생물학적 검정으로부터의 데이터는 1개 이상의 합성 배치의 시험으로부터 수득된 데이터 세트를 사용하여 계산된 평균 값 또는 중앙값을 나타낸다.

[0969]

본 발명의 화합물의 시험관내 활성을 하기 검정에서 입증하였다:

[0970]

시험관내 검정 1: 디. 임미티스(*D. immitis*) Slo-1 - 재조합 디. 임미티스 세포주에서의 작용

[0971]

안정한 디. 임미티스 Slo-1 CHO 세포주의 생성

[0972]

CHO 세포주를 ATCC, 코드 ATCC CRL-9096으로부터 입수하였다. 디. 임미티스 Slo-1 (햄스터에 대해 코돈 최적화된 단백질 서열 JQ730003에 기초함)을 발현하는 플라스미드 DNA로의 형질감염을 위해, CHO 세포를 40% 전면생장물로 계대배양한 후, 형질감염 용액을 세포 배양물에 첨가하였다. 형질감염 용액은 300 μL 옵티MEM (라이프 테크놀로지스(Life Technologies), Nr.: 31985), 디. 임미티스 Slo-1 유전자를 함유하는 플라스미드 DNA 2 μL (= 6 μg) 및 9 μL 퓨진HD (프로메가(Promega), Nr.: E2311)를 포함하고, 세포에 첨가한 후에 37°C, 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 형질감염 배지를 추가의 G418 (2 mg/ml, 인비트로젠(Invitrogen), Nr.:

10131)을 함유하는 선택 배지로 교환하고, 세포를 384웰 플레이트에 시딩하였다 (300개 세포/웰). 수주 후, 남아있는 생존 세포를 전압 감수성 염료 (막 전위 검정 키트, 몰레큘라 디바이시스 Nr.: R8034)로 K⁺ 채널 발현에 대해 시험하였다. 양성 세포 클론을 제한 희석 기술에 의해 정제하였다. 이를 위해, 전압 감수성 염료 검정에서 가장 높고 가장 강건한 신호를 갖는 클론을 384웰 플레이트에서 추가로 서브클로닝 (인큐베이션)하여 (0.7개 세포/웰) 클론 순도를 획득하였다. 이는 디. 임미티스 S10-1을 발현하는 최종 안정한 CHO 세포주를 생성하였다.

[0973] 세포 배양 조건

[0974] 세포를 10% (v/v) 열 불활성화된 태아 소 혈청 (인비트로젠, Nr.: 10500), G418 (1 mg/ml, 인비트로젠, Nr.: 10131)이 보충된 글루타맥스 I를 포함한 MEM알파 (인비트로젠, Nr.: 32571) 중에서 37°C 및 5% CO₂에서 배양하였다. 세포를 아큐타제 (시그마, Nr.: A6964)를 사용하여 탈착시켰다.

[0975] 막 전위 측정

[0976] 실험실 화합물 시험을 384-웰 마이크로타이터 플레이트 (MTP, 그라이너, Nr.: 781092) 상에서 수행하였다. 8000개 세포/웰을 384-웰 MTP 상에 플레이팅하고, 20 내지 24시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 배양하였다. 세포 배양 배지의 제거 후에, 세포를 타이로드 (150 mM NaCl, 0.3 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5mM 글루코스, 28 mM HEPES, pH 7.4)로 1회 세척한 다음, 타이로드 중에 희석된 막 전위 검정 키트의 전압 감수성 염료를 실온에서 1시간 동안 로딩하였다.

[0977] FLIPR 테트라 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices), Exc. 510-545 nm, Emm. 565-625 nm)를 사용하여 형광의 측정을 시작한 후, 시험 화합물을 첨가하고, 이어서 KCl 타이로드 (최종 검정 농도: 70 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5mM 글루코스, 28 mM HEPES, pH 7.4, 전압 감수성 염료 포함)를 첨가하였다. 7분 후에 측정을 완료하였다.

[0978] 통계

[0979] 곡선 피팅 및 반수-최대 유효 농도 (EC₅₀)의 계산을 위해 액티비티베이스 XL피트(ActivityBase XLfit) 소프트웨어 (IDBS)를 사용하여 데이터를 평가하고, 음의 십진 로그 (pE₅₀)로서 보고하였다.

[0980] 대안적으로, EC₅₀ 값을 실리전스 ELN/레그몰 소프트웨어 툴, 바이오어세이에 의해 4 파라미터 플롯팅을 사용하여 계산하였다.

[0981] 하기 실시예의 경우, >1 nM 내지 10 nM의 EC₅₀가 확인되었다: 1, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15.

[0982] 하기 실시예의 경우, EC₅₀ >10 nM 내지 100 nM이 확인되었다: 3.

[0983] 하기 실시예의 경우, pE₅₀ >100 nM - 1 μM이 확인되었다: 6.

[0984] 시험관내 검정 2: 니포스트롱길루스 브라질리엔시스 (NIPOBR)

[0985] 성체 니포스트롱길루스 브라질리엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)를 100 U/ml 페니실린, 0.1 mg/ml 스트렙토마이신 및 2.5 μg/ml 암포테리신 B를 함유하는 염수 완충제로 세척하였다. 시험 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, 벌레를 배지 중에서 각각 10 μg/ml (10 ppm) 및 1 μg/ml (1 ppm)의 최종 농도로 인큐베이션하였다. 배지의 분취액을 사용하여 음성 대조군과 비교하여 아세틸콜린 에스테라제 활성을 결정하였다. 구충 활성에 대한 관독으로서 아세틸콜린 에스테라제를 측정하는 원리는 문헌 [Rapson et al. (1986) 및 Rapson et al. (1987)]에 기재되어 있다.

[0986] 하기 실시예의 경우, EC₅₀은 ≤0.1 ppm이었다: 7, 8, 9, 10, 15, 16.

[0987] 시험관내 검정 3: 디로필라리아 임미티스 마이크로필라리아에 (DIROIM L1)

[0988] 혈액으로부터 새로 정제된 ≥ 250마리의 디로필라리아 임미티스(*Dirofilaria immitis*) 마이크로필라리아에를 영양 배지 및 DMSO 중 시험 화합물을 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. 화합물을 농도-반응 검정에서 이중으로 시험하였다. DMSO에 노출되고 시험 화합물에 노출되지 않은 유충을 음성 대조군으로서 사용하였다. 화합물과의 인큐베이션 72시간 후에 유충을 평가하였다. 효능은 음성 대조군과 비교하여 운동성의 감

소로서 결정하였다. 넓은 농도 범위의 평가에 기초하여, 농도-반응 곡선 뿐만 아니라 EC₅₀-값을 계산하였다.

- [0989] 하기 실시예의 경우, EC₅₀은 < 0.1 ppm이었다: 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15.
- [0990] 시험관내 검정 4: 디로필라리아 임미티스 (DIROIM L4)
- [0991] 그의 매개체 (중간체 숙주)로부터 10마리의 새로 단리된 디로필라리아 임미티스(*Dirofilaria immitis*) 제3-단계 유충을 영양 배지 및 DMSO 중 시험 화합물을 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 웰에 첨가하였다. 화합물을 농도-반응 검정에서 이중으로 시험하였다. DMSO에 노출되고 시험 화합물에 노출되지 않은 유충을 음성 대조군 으로서 사용하였다. 화합물과의 인큐베이션 72시간 후에 유충을 평가하였다. 이들 72시간 인큐베이션 내에, 음성 대조군 내의 대다수의 유충은 제4-단계 유충으로 탈피한다. 효능은 음성 대조군과 비교하여 운동성의 감소로서 결정하였다. 넓은 농도 범위의 평가에 기초하여, 농도-반응 곡선 뿐만 아니라 EC₅₀-값을 계산하였다.
- [0992] 하기 실시예의 경우, EC₅₀은 < 0.1 ppm이었다: 1, 7, 8, 9, 10, 15.
- [0993] 시험관내 검정 5: 헤몬쿠스 콘토르투스 (HAEMCO)
- [0994] 용매: 디메틸 술폭시드
- [0995] 활성 화합물의 적합한 제제를 제조하기 위해, 활성 화합물 10 mg을 0.5 ml 용매 중에 용해시키고, 농축물을 "링 거액"을 사용하여 목적하는 농도로 희석하였다.
- [0996] 대략 40마리의 적색 위충 (헤몬쿠스 콘토르투스(*Haemonchus contortus*))의 유충을 화합물 용액을 함유하는 시험 튜브로 옮겼다.
- [0997] 5일 후, 유충 사멸률의 백분율을 기록하였다. 100% 효능은 모든 유충이 사멸되었음을 의미하고, 0% 효능은 어떠한 유충도 사멸되지 않았음을 의미한다.
- [0998] 제제 실시예
- [0999] 예시적인 제제는 10% 트랜스큐틀 중 활성 물질, 10% 크레모포르 EL 및 80% 등장성 염수 용액으로 이루어졌다. 먼저, 활성 물질을 트랜스큐틀 중에 용해시켰다. 트랜스큐틀 중에 용해시킨 후, 크레모포르 및 등장성 염수 용액을 첨가하였다. 이들 제제를 하기 생체내 검정에서 서비스 제제로서 사용하였다.
- [1000] 본 발명에 따른 제제의 예는 하기 제제 실시예 F1이다. 여기서, 활성 물질을 트랜스큐틀 중에 용해시켜 원액 A 를 형성하였다. 이어서, 이 원액 A 0.100 mL를 취하고, 크레모포르 EL 0.100 mL 및 등장성 염수 용액 0.800 mL를 첨가하였다. 생성된 액체 제제 (제제 실시예 F1)는 1 mL의 부피를 가졌다.
- [1001] 원액 A:
- [1002] 4.0 mg 실시예 2의 화합물,
- [1003] 0.100 mL 트랜스큐틀.
- [1004] 제제 예 F1:
- [1005] 0.100 mL 원액 A,
- [1006] 0.100 mL 크레모포르 EL, 및
- [1007] 0.800 mL 등장성 염수 용액.
- [1008] 생체내 검정
- [1009] 생체내 검정 1: 에이. 비테아에(*A. viteae*) (아칸토케일로네마 비테아에(*Acanthocheilonema viteae*))의 사상 선충류
- [1010] 피하 주사를 통해 감염성 에이. 비테아에 유충으로 실험적으로 감염된 조류 (메리오네스 운구이쿨라투스 (*Meriones unguiculatus*))를 후속적으로 제제화된 시험 화합물로 경구 위관영양에 의해 또는 복강내로 1회 처리 하였다. 감염 12주 후 부검에서, 효능은 애보트 식을 사용하여 위약 처리군과 비교하여 벌레 수의 % 감소로서 표현되었다.
- [1011] 생체내 검정 2: 엘. 시그모돈티스(*L. sigmodontis*) (리토모소이테스 시그모돈티스(*Litomosoides sigmodonti*

s))의 사상 선충류

- [1012] 피하 주사를 통해 감염성 엘. 시그모돈티스 유충으로 실험적으로 감염된 마우스를 후속적으로 제제화된 시험 화합물로 경구 위관영양에 의해 또는 복강내로 1회 처리하였다. 감염 5주 후의 부검에서, 효능을 애보트 식을 사용하여 비치리된 동물에 비해 발생한 유충을 카운팅함으로써 계산하였다.
- [1013] 생체내 검정 3: 에이치. 콘토르투스(*H. contortus*) (헤몬쿠스 콘토르투스(*Haemonchus contortus*)) 및 티. 콜루브리포르미스(*T. colubriformis*) (트리코스트롱길루스 콜루브리포르미스(*Trichostrongylus colubriformis*))의 위장 선충류
- [1014] 히드로코르티손 21-아세테이트를 함유하는 설치류 사료의 투여에 의해 면역억제된 조류 (메리오네스 운구이쿨라투스(*Meriones unguiculatus*))를 경구 위관영양에 의해 티. 콜루브리포르미스 및 에이치. 콘토르투스 각각의 제 3령 유충으로 실험적으로 감염시키고, 감염 후 제6일에 제제화된 시험 화합물로 경구로 또는 복강내로 1회 처리하였다. 처리 3일 후에, 조류를 안락사시키고, 절개하여 위로부터 에이치. 콘토르투스, 그리고 소장으로부터 티. 콜루브리포르미스를 회수하였다. 효능은 애보트 식을 사용하여 위약 처리군과 비교한 벌레 수의 % 감소로서 표현하였다.
- [1015] 하기 실시예를 생체내 시험 1, 2 및/또는 3에서 시험하였고, 하기의 활성을 가졌다:
- [1016] 에이. 비테아에에 대해 경구로 ≤ 25.0 mg/kg에서 100%: 1;
- [1017] 엘. 시그모돈티스에 대해 경구 또는 복강내로 ≤ 3.0 mg/kg에서 80% 이상: 4, 15;
- [1018] 에이치. 콘토르투스 및/또는 티. 콜루브리포르미스에 대해 복강내로 ≤ 1.0 mg/kg에서 100%: 1, 5, 8, 9, 10, 15 및 16.