



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 237/22 (2006.01)

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0001907

(43) 공개일자 2007년01월04일

(21) 출원번호 10-2006-7011454

(22) 출원일자 2006년06월09일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년06월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/012604

(87) 국제공개번호 WO 2005/049581

국제출원일자 2004년11월08일

국제공개일자 2005년06월02일

(30) 우선권주장 P 200302613 2003년11월10일 스페인(ES)

(71) 출원인 알미랄-프로데스파르마, 에스. 에이.
스페인, 바르셀로나 08022, 151, 룬다 제네랄 미트레

(72) 발명자 달 피아 비토리오
이탈리아 아이-50015 임프루네타 비아 포조 우골리노 7/에이
아길라르 이스퀴에르도 누리아
스페인 이-08005 바르셀로나 씨/에스프론세다 31-37 에스크 2넘버4 3
에이
부일 알베로 마리아 안토니아
스페인 이-08029 바르셀로나 씨/파리 50 넘버1 4에이
카리도 루비오 올란다
스페인 이-50013 자라고자 씨/카미노 카발도스 39 넘버3에프
조반노니 마리아 파올라
이탈리아 아이-50018 스칸디치 비아 폰테 디 포르미콜라 91
그라시아 페레르 요르디
스페인 이-08004 바르셀로나 플라자 데 라스 나바스 5 넘버42에이
루메라스 아마도르 웬세슬라오
스페인 에프-08960 산트 후스트 데스베른 씨/캄프레시오스 19에스크
비 넘버1 1에이
베르젤리 클라우디아
이탈리아 아이-50012 그라시나 비아 보카초 11

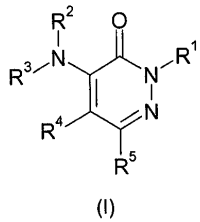
(74) 대리인 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 피리다진-3 (2 H) -온 유도체 및 P D E 4 저해제로서의이의 용도

(57) 요약

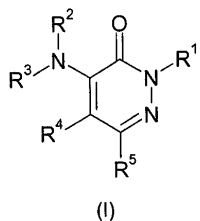
하기 일반식 (I) 의 화학 구조를 갖는 신규한 피리다진-e-(2H)-온 유도체; 및 이의 제조 방법, 이를 함유하는 약학 조성물 및 치료법에서 포스포디에스테라제 4 저해제로서의 이의 용도가 개시된다.



특허청구의 범위

청구항 1.

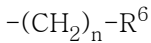
화학식 (I) 의 피리다진은 유도체 및 이의 염 또는 이의 N-옥시드:



[식 중,

R¹ 은 하기를 나타내고:

- 수소 원자;
- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택된 기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기;
- 하기 화학식의 기:

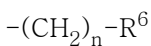


{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R² 는 하기를 나타내고:

- 수소 원자;
- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택된 기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기;
- 하기 화학식의 기:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

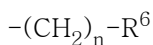
- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R^3 은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬 및 알킬렌기;
- 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 시클로알콕시, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 알킬술폰과모일, 아실, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술폰아미도, 아미노술폰, 모노- 또는 디-알킬아미노술폰, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기;

R^4 는 하기를 나타내고:

- 수소 원자;
- 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 시아노기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 아실옥시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 알콕시이미노, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;
- 또는 하기 화학식의 기:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R^6 은 하기를 나타내고:

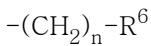
- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 피리딜, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R^5 는:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬 및 알케닐기; 및

• 페닐, 히드록시, 알킬렌디옥시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술파모일, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술파미도, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노술포닐, 시아노, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, -COOR⁷ 기 또는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

• 여기서, R⁷ 은 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기 또는 하기 화학식의 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬을 나타내지만:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 피리딜, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리;

단, R¹ 이 메틸인 경우 R² 는 H 이고, R³ 및 R⁵ 가 둘 다 페닐인 경우 R⁴ 는 1-히드록시에틸기가 아니다].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R¹ 이 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 수소 원자 및 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, R¹ 이 비치환된 C₁₋₄ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R² 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

- 수소 원자,
- 아실기,
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시 및 알킬티오기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기,

- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, R^2 가 수소 원자인 화합물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬 및 알킬렌기;
- 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시, 시클로알콕시, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술파모일, 아실, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술파미도, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노술포닐, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, R^3 이 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, R^3 이 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 치환될 수 있는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 N-함유 헤테로아릴기 또는 페닐기를 나타내는 화합물.

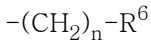
청구항 9.

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 하기를 나타내는 화합물:

- 수소 원자;
- 시아노기;

- 할로젠 원자 및 히드록시, 아실옥시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;

- 또는 하기 화학식의 기:



[식 중, n은 0 내지 4의 정수이고, R⁶은 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 피리딜, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 나타냄].

청구항 10.

제 9 항에 있어서, R⁴가 수소 원자 또는 시아노기를 나타내는 화합물.

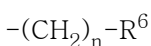
청구항 11.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알킬티오, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기; 및
- 히드록시, 알킬렌디옥시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술파모일, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술파미도, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노술포닐, 시아노, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기

로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, -COOR⁷기 또는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내며,

여기서, R⁷은 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기 또는 하기 화학식의 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기를 나타내는 화합물:



[식 중, n은 0 내지 4의 정수이고, R⁶은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;

- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;

- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리].

청구항 12.

제 11 항에 있어서, R^5 가 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물.

청구항 13.

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 아릴티오, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 수소 원자 및 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

- 수소 원자,
- 아실기
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시 및 알킬티오기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기
- 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, R^1 이 비치환된 C_{1-4} 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 가 수소 원자인 화합물.

청구항 15.

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, R^3 이 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기;
- 시아노, 히드록시카르보닐기.

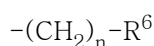
청구항 16.

제 15 항에 있어서, R^3 이 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 치환될 수 있는, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 N-함유 헤테로아릴기 또는 페닐기를 나타내는 화합물.

청구항 17.

제 13 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 하기를 나타내는 화합물:

- 수소 원자;
- 시아노기;
- 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;
- 또는 하기 화학식의 기:



[식 중, n 은 0 이고, R^6 은 할로젠 원자 및 알킬 및 페닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 나타냄].

청구항 18.

제 17 항에 있어서, R^4 가 수소 원자 또는 시아노기를 나타내는 화합물.

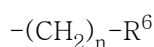
청구항 19.

제 13 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기;
- 알콕시, 알콕시카르보닐 및 히드록시카르보닐기

로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, $-COOR^7$ 기 또는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

여기서, R^7 은 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기 또는 하기 화학식의 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기를 나타내는 화합물:



[식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R^6 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;

- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리].

청구항 20.

제 19 항에 있어서, R^5 가 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기; 및
- 알콕시기.

청구항 21.

제 20 항에 있어서, R^5 가 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물.

청구항 22.

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 알킬기를 나타내고, R^2 가 수소 원자, 또는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된 아실, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로부터 선택된 기를 나타내고, R^3 이 하나 이상의 히드록시기로 임의 치환된, 할로젠 원자, 시아노, 히드록시카르보닐 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고, R^4 가 히드록실 및 알콕시기 또는 화학식 ($-R^6$) 의 기 (식 중, R^6 은 알킬 및 페닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 고리를 나타냄) 로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된 알킬 또는 알케닐기, 시아노기, 수소 원자를 나타내고, R^5 가 할로젠 원자, 알킬 및 알콕시기로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물.

청구항 23.

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 비치환된 C_{1-4} 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^2 가 수소 원자이고; R^3 이 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 치환될 수 있는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 N-함유 헤테로아릴기 또는 페닐기를 나타내고; R^4 는 수소 원자 또는 시아노기를 나타내고, R^5 는 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 화합물.

청구항 24.

제 1 항에 있어서, 하기 중 하나인 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염:

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-히드록시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-메톡시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-비닐피리다진-3(2H)-온

4-아닐리노-2,5-디에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드 O-메틸옥심

5-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-{[2-에틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

2-에틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-페닐-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

4-(디퀴놀린-5-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[비스(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[비스(3,4-디플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

2-에틸-4-[(1-옥시도피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-3-일-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(1-옥시도퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-4-일-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-3-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-메틸-6-피리딘-3-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-4-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(2-메틸-3-옥소-6-피리딘-3-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[(2-에틸-3-옥소-6-피리딘-3-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

메틸 4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조에이트

4-{[2-에틸-6-(1-옥시도피리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-피리딘-4-일피리다진-3(2H)-온

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-피리딘-4-일피리다진-3(2H)-온

4-[(2-에틸-3-옥소-6-피리딘-4-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)(메틸)아미노]벤조니트릴

N-(4-시아노페닐)-N-(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아세트아미드

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[메틸(퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)피리다진-3(2H)-온

N-(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)-N-퀴놀린-5-일 아세트아미드

2-에틸-4-(4-히드록시메틸-페닐아미노)-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(4-메톡시페닐)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메톡시페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

4-아닐리노-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-[(1-옥시도퀴놀린-5-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(티에노[2,3-c]피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

2-에틸-5-(1-히드록시에틸)-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(4-메틸페닐)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(3-메틸페닐)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(3-메틸페닐)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(3-메틸페닐)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

4-{[2-에틸-6-(3-메틸페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

2-에틸-6-(5-메틸피리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(5-메틸피리딘-3-일)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(5-메틸피리딘-3-일)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(1,7-나프티리딘-5-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]메틸 아세테이트

[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]메틸 부티레이트

2-에틸-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(6-메틸피리딘-3-일)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(6-메틸피리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)-5-(2-피리딘-4-일-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

에틸 4-[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]-1,3-티아졸-2-카르복실레이트

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐-5-(2-피리딘-4-일-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸-1-옥시도피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

에틸 4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조에이트.

청구항 25.

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 약학 조성물.

청구항 26.

포스포디에스테라제 4 의 저해에 의해 개선되기 쉬운 병리학적 상태 또는 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서의, 제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 27.

제 26 항에 있어서, 상기 약제가 천식, 만성 폐쇄성폐질환, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 건선 또는 과민성 장 질환인 장애의 치료 또는 예방에 사용되기 위한 것인 용도.

청구항 28.

포스포디에스테라제 4 의 저해에 의해 개선되기 쉬운 병리학적 상태 또는 질환으로 고통받는 대상체의 치료 방법에 있어서, 제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29.

제 28 항에 있어서, 상기 병리학적 상태 또는 질환이 천식, 만성 폐쇄성폐질환, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 건선 또는 과민성 장 질환인 방법.

청구항 30.

인체 또는 동물의 신체의 치료에서 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 사용하기 위한, 하기를 함유하는 조합 생성물:

- (i) 제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및
- (ii) (a) 스테로이드, (b) 면역억제제, (c) T-세포 수용체 차단제 및 (d) 항염 약물로부터 선택된 또다른 화합물.

명세서

본 발명은 치료적으로 유용한 신규한 피리다진-3(2H)-온 유도체, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 화합물은 강력하고 선택적인 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 저해제이므로, PDE4 의 저해에 의해 개선되기 쉬운 것으로 알려져 있는 병리학적 상태, 질환 및 장애의 치료, 예방 또는 억제에 유용하다.

포스포디에스테라제 (PDE) 는 제 2 전달자인 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 및 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP) 의 가수분해 및 불활성화를 담당하는 효소의 상과 (superfamily) 를 포함한다. 지금까지 11 개의 상이한 PDE 류 (PDE1 내지 PDE11) 가 확인되었으며, 이들은 기질 선호성, 촉매 활성, 내인성 활성화제 및 저해제에 대한 민감성, 및 암호화 유전자가 상이하다.

PDE4 동종효소류는 시클릭 AMP 에 대한 높은 친화성을 나타내지만 시클릭 GMP 에 대해서는 약한 친화성을 나타낸다. PDE4 저해에 의해 야기된 증가된 시클릭 AMP 수준은, 림프구, 대식구, 호염기구, 호중구, 및 호산구를 포함하는 광범위한 염증 및 면역 세포 내에서의 세포 활성화의 억제와 관련된다. 또한, PDE4 저해는 사이토킨 종양 괴사 인자 α (TNF α) 의 방출을 감소시킨다. PDE4 의 생물학은 예를 들어, 문헌 [M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, *69*, 249-315; J. E. Souness 등 *Immunopharmacol.* **2000** *47*, 127-162; 또는 M. Conti 및 S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **1999**, *63*, 1-38] 와 같은 몇가지 최신 문헌에 기재되어 있다.

생리학적 효과의 측면에서, 최근 변화된 화학 구조의 PDE4 저해제가 만성 및 급성 염증성 질환, 및 PDE4 의 저해에 의해 개선되기 쉬운 것으로 알려져 있는 기타 병리학적 상태, 질환 및 장애의 치료 또는 예방용으로 개시되었다. 예를 들어, US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 또는 문헌 [H. J. Dyke 및 J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, *8*, 1301-1325] 을 참조한다.

포스포디에스테라제 4 를 선택적으로 저해하는 능력을 갖는 몇가지 화합물이 활발히 개발중이다. 이러한 화합물의 예로는, 시팜필린 (cipamfylline), 아로필린 (arofylline), 실로밀라스트 (cilomilast), 로플루밀라스트 (roflumilast), 메소프람 (mesopram) 및 푸마펜트린 (pumafentrine) 이 있다.

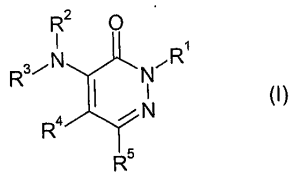
본 발명자들은 최근, 신규한 시리즈의 피리다진-3(2*H*)-온 유도체가 강력하고 선택적인 PDE4 저해제이며, 따라서 상기 병리학적 상태, 질환 및 장애, 특히 천식, 만성 폐쇄성폐질환, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 건선 또는 과민성 장 질환의 치료 또는 예방에 유용하다는 것을 발견하였다.

본 발명의 화합물은 또한 상기 질환의 치료에서 효과적인 것으로 알려져 있는 다른 약물과 함께 사용될 수도 있다. 예를 들어, 이는 스테로이드 또는 면역억제제, 예컨대 시클로스포린 A, 라파미신 또는 T-세포 수용체 차단제와 함께 사용될 수 있다. 이 경우, 상기 화합물의 투여는 다른 약물의 투여량을 감소시켜, 스테로이드 및 면역억제제 둘 다와 관련된 원치않은 부작용의 발생을 예방한다.

다른 PDE4 저해제 (상기 참조문헌 참조) 와 같이, 본 발명의 화합물은 또한 다양한 원인체 (etiologial agent), 예컨대 항염 약물 (스테로이드성 또는 비(非)스테로이드성 항염제), 스트레스, 암모니아, 에탄올 및 농축산에 의해 유도된 궤양유발 효과를 차단하기 위해 사용될 수도 있다. 이는 약물 유도 궤양, 소화성 궤양, 헬리코박터 파일로리 관련 궤양 (H. Pylori-related ulcer), 식도염 및 위식도역류 질환과 같은 위장관 병변의 예방적 및/또는 치유적 처치에서, 단독으로 또는 제산제 및/또는 항분비 (antisecretory) 약물과 함께 사용될 수 있다.

이는 또한 무산소증 또는 과도한 유리 라디칼의 생성과 같은 상태를 통해 세포 또는 조직에 대한 손상이 일어나는 병리학 적 상황의 치료에도 사용될 수 있다. 이러한 유익한 효과의 예는, 관상 동맥 폐색 후의 심장 조직의 보호, 또는 본 발명의 화합물을 이식 장기의 저장용 보존 용액 또는 혈액 또는 정자와 같은 체액에 첨가할 경우의 세포 및 조직 생활력 (viability) 의 연장이다. 이는 또한 조직 회복 및 상처 치유에도 유익하다.

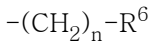
따라서, 본 발명은 신규한 하기 화학식 (I) 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 N-옥시드를 제공한다:



[식 중,

R¹ 은 하기를 나타내고:

- 수소 원자;
- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택된 기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기;
- 하기 화학식의 기:

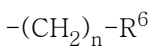


{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R² 는 하기를 나타내고:

- 수소 원자;
- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택된 기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기;
- 하기 화학식의 기:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

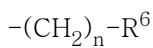
- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R^3 은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬 및 알킬렌기;
- 페닐, 히드록시, 히드록시카르보닐, 히드록시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시, 시클로알콕시, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술파모일, 아실, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술파미도, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노술포닐, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기;

R^4 는 하기를 나타내고:

- 수소 원자;
- 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 시아노기;
- 할로젠 원자 및 히드록시, 아실옥시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 알콕시이미노, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;
- 또는 하기 화학식의 기:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R^6 은 하기를 나타내고:

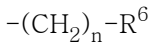
- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 피리딜, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R^5 는:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬 및 알케닐기; 및

• 페닐, 히드록시, 알킬렌디옥시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술파모일, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술파미도, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노술포닐, 시아노, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, -COOR⁷ 기 또는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

여기서, R⁷ 은 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기 또는 하기 화학식의 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기를 나타내지만:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 피리딜, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리;

단, R¹ 이 메틸인 경우 R² 는 H 이고, R³ 및 R⁵ 가 둘 다 페닐인 경우 R⁴ 는 1-히드록시에틸기가 아니다].

본 발명의 범주 내에 포함되지 않는 유사한 구조의 특정 피리다진-3(2H)-온 유도체는 문헌 [*J. Pharm. Sci.* **1991**, 80, 341-348 및 *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1894-1900] 에 개시되어 있다.

본 발명의 또다른 목적은 상기 화합물의 제조 방법; 상기 화합물의 유효량을 함유하는 약학 조성물; PDE4 의 저해에 의해 개선되기 쉬운 질환의 치료용 약제의 제조에서의 상기 화합물의 용도; 및 본 발명의 화합물의 투여가 필요한 대상체에 이를 투여하는 것을 포함하는, PDE4 의 저해에 의해 개선되기 쉬운 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 알킬이라는 용어에는 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1 내지 12 의 임의 치환된 선형 또는 분지형 라디칼이 포함된다. 더욱 바람직하게는, 알킬 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4 의 "저급 알킬" 라디칼이다.

이의 예로는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 이소펜틸, 1-에틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, n-헥실, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸 및 이소-헥실 라디칼이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알케닐에는 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는, 탄소수 1 내지 12 의 임의 치환된, 선형 또는 분지형, 1- 또는 다불포화 (mono or polyunsaturated) 라디칼이 포함된다. 더욱 바람직하게는, 알케닐 라디칼은 탄소수 2 내지 8, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 2 내지 4 의 "저급 알케닐" 라디칼이다. 특히 알케닐 라디칼은 1 또는 2 불포화되는 것이 바람직하다.

이의 예로는, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐 및 4-펜테닐 라디칼이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알키닐에는 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1 내지 12의 임의 치환된, 선형 또는 분지형, 1- 또는 다불포화 라디칼이 포함된다. 더욱 바람직하게는, 알키닐 라디칼은 탄소수 2 내지 8, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 2 내지 4의 "저급 알키닐" 라디칼이다. 특히, 알키닐 라디칼은 1- 또는 2-불포화되는 것이 바람직하다.

이의 예로는, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 및 3-부티닐 라디칼이 포함된다.

알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼이 임의 치환될 수 있다고 할 경우, 이는 임의의 위치에서 하나 이상의 치환기, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 상기 정의한 바와 같은 선형 또는 분지형 알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼을 포함함을 의미한다. 두 개 이상의 치환기가 존재할 경우, 각 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

상기 임의 치환된 알케닐기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알케닐기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

상기 임의 치환된 알키닐기는 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않는다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알키닐기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

상기 임의 치환된 알킬기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알킬기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다. 바람직한 임의 치환된 알킬기는 1, 2 또는 3개의 플루오르 원자로 치환되거나 비치환된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알킬렌에는 탄소수 1 내지 6, 예를 들어, 탄소수 1 내지 4의 알킬 잔기가 포함된다. C₁-C₄ 알킬렌 라디칼의 예로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌 라디칼이 포함된다.

상기 임의 치환된 알킬렌기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다.

알킬렌 라디칼이 또다른 라디칼에 치환기로서 존재할 경우, 이는 두개의 치환기에 의해 형성된 라디칼이라기 보다는 단일 치환기인 것으로 생각될 것이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알콕시(또는 알킬옥시)에는, 각각 탄소수 1 내지 10의 알킬 부분을 갖는, 임의 치환된, 선형 또는 분지형 옥시-함유 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 알콕시 라디칼은, 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 "저급 알콕시" 라디칼이다.

알콕시기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알콕시기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 알콕시 라디칼에는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 히드록시메톡시, 2-히드록시에톡시 및 2-히드록시프로폭시가 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알킬티오에는 2가 황 원자에 부착된 탄소수 1 내지 10의 임의 치환된, 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 알킬티오 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 "저급 알킬티오" 라디칼이다.

알킬티오기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알킬티오기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 알킬티오 라디칼에는, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, i-프로필티오, n-부틸티오, sec-부틸티오, t-부틸티오, 트리플루오로메틸티오, 디플루오로메틸티오, 히드록시메틸티오, 2-히드록시에틸티오 및 2-히드록시프로필티오가 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 모노알킬아미노에는 2가 -NH- 라디칼에 부착된 탄소수 1 내지 10 의 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 모노알킬아미노 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4 의 "저급 모노알킬아미노" 라디칼이다.

모노알킬아미노기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된 알킬기를 함유한다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 모노알킬아미노기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 모노알킬아미노 라디칼에는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, i-프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노, t-부틸아미노, 트리플루오로메틸아미노, 디플루오로메틸아미노, 히드록시메틸아미노, 2-히드록시에틸아미노 및 2-히드록시프로필아미노가 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 디알킬아미노에는 3 가 질소 원자에 부착된, 두개의 임의 치환된 탄소수 1 내지 10 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼과 3 가 질소 원자를 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 디알킬아미노 라디칼은, 각 알킬 라디칼에 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 "저급 디알킬아미노" 라디칼이다.

디알킬아미노기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 두 개의 알킬기를 함유한다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 디알킬아미노기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 디알킬아미노 라디칼에는, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸(에틸)아미노, 디(n-프로필)아미노, n-프로필(메틸)아미노, n-프로필(에틸)아미노, 디(i-프로필)아미노, i-프로필(메틸)아미노, i-프로필(에틸)아미노, 디(n-부틸)아미노, n-부틸(메틸)아미노, n-부틸(에틸)아미노, n-부틸(i-프로필)아미노, 디(sec-부틸)아미노, sec-부틸(메틸)아미노, sec-부틸(에틸)아미노, sec-부틸(n-프로필)아미노, sec-부틸(i-프로필)아미노, 디(t-부틸)아미노, t-부틸(메틸)아미노, t-부틸(에틸)아미노, t-부틸(n-프로필)아미노, t-부틸(i-프로필)아미노, 트리플루오로메틸(메틸)아미노, 트리플루오로메틸(에틸)아미노, 트리플루오로메틸(n-프로필)아미노, 트리플루오로메틸(i-프로필)아미노, 트리플루오로메틸(n-부틸)아미노, 트리플루오로메틸(sec-부틸)아미노, 디플루오로메틸(메틸)아미노, 디플루오로메틸(에틸)아미노, 디플루오로메틸(n-프로필)아미노, 디플루오로메틸(i-프로필)아미노, 디플루오로메틸(n-부틸)아미노, 디플루오로메틸(sec-부틸)아미노, 디플루오로메틸(t-부틸)아미노, 디플루오로메틸(트리플루오로메틸)아미노, 히드록시메틸(메틸)아미노, 에틸(히드록시메틸)아미노, 히드록시메틸(n-프로필)아미노, 히드록시메틸(i-프로필)아미노, n-부틸(히드록시메틸)아미노, sec-부틸(히드록시메틸)아미노, t-부틸(히드록시메틸)아미노, 디플루오로메틸(히드록시메틸)아미노, 히드록시메틸(트리플루오로메틸)아미노, 히드록시에틸(메틸)아미노, 에틸(히드록시에틸)아미노, 히드록시에틸(n-프로필)아미노, 히드록시에틸(i-프로필)아미노, n-부틸(히드록시에틸)아미노, sec-부틸(히드록시에틸)아미노, t-부틸(히드록시에틸)아미노, 디플루오로메틸(히드록시에틸)아미노, 히드록시에틸(트리플루오로메틸)아미노, 히드록시프로필(메틸)아미노, 에틸(히드록시프로필)아미노, 히드록시프로필(n-프로필)아미노, 히드록시프로필(i-프로필)아미노, n-부틸(히드록시프로필)아미노, sec-부틸(히드록시프로필)아미노, t-부틸(히드록시프로필)아미노, 디플루오로메틸(히드록시프로필)아미노, 히드록시프로필(트리플루오로메틸)아미노가 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 히드록시알킬에는, 이들 중 어느 하나가 하나 이상의 히드록실 라디칼로 치환될 수 있는, 탄소수 1 내지 10, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼이 포함된다.

이러한 라디칼의 예로는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 및 히드록시헥실이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알콕시카르보닐에는, 각각 탄소수 1 내지 10 의 알킬 부분을 가지며 옥시 카르보닐 라디칼에 부착되어 있는, 임의 치환된 선형 또는 분지형 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 알콕시카르보닐 라디칼은, 알킬 잔기가 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알콕시카르보닐" 라디칼이다.

알콕시카르보닐기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알콕시카르보닐기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 알콕시카르보닐 라디칼에는, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, i-프로폭시카르보닐, n-부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 트리플루오로메톡시카르보닐, 디플루오로메톡시카르보닐, 히드록시메톡시카르보닐, 2-히드록시에톡시카르보닐 및 2-히드록시프로폭시카르보닐이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 모노알킬카르바모일에는, 탄소수 1 내지 10 의 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하며 -NHCO- 라디칼의 질소 원자에 부착되어 있는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 모노알킬카르바모일 라디칼은, 알킬 잔기가 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 "저급 모노알킬카르바모일" 라디칼이다.

모노알킬카르바모일기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 모노알킬카르바모일기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 모노알킬카르바모일 라디칼에는, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, n-프로필카르바모일, i-프로필카르바모일, n-부틸카르바모일, sec-부틸카르바모일, t-부틸카르바모일, 트리플루오로메틸카르바모일, 디플루오로메틸카르바모일, 히드록시메틸카르바모일, 2-히드록시에틸카르바모일 및 2-히드록시프로필카르바모일이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 디알킬카르바모일에는, 질소 원자가 두개의 임의 치환된, 탄소수 1 내지 10 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼에 부착된 라디칼 NCO- 를 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 디알킬카르바모일 라디칼은 각 알킬 라디칼에 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 "저급 디알킬카르바모일" 라디칼이다.

디알킬카르바모일기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 디알킬카르바모일기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 디알킬카르바모일 라디칼에는, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 메틸(에틸)카르바모일, 디(n-프로필)카르바모일, n-프로필(메틸)카르바모일, n-프로필(에틸)카르바모일, 디(i-프로필)카르바모일, i-프로필(메틸)카르바모일, i-프로필(에틸)카르바모일, 디(n-부틸)카르바모일, n-부틸(메틸)카르바모일, n-부틸(에틸)카르바모일, n-부틸(i-프로필)카르바모일, 디(sec-부틸)카르바모일, sec-부틸(메틸)카르바모일, sec-부틸(에틸)카르바모일, sec-부틸(n-프로필)카르바모일, sec-부틸(i-프로필)카르바모일, 디(t-부틸)카르바모일, t-부틸(메틸)카르바모일, t-부틸(에틸)카르바모일, t-부틸(n-프로필)카르바모일, t-부틸(i-프로필)카르바모일, 트리플루오로메틸(메틸)카르바모일, 트리플루오로메틸(에틸)카르바모일, 트리플루오로메틸(n-프로필)카르바모일, 트리플루오로메틸(i-프로필)카르바모일, 트리플루오로메틸(n-부틸)카르바모일, 트리플루오로메틸(sec-부틸)카르바모일, 디플루오로메틸(메틸)카르바모일, 디플루오로메틸(에틸)카르바모일, 디플루오로메틸(n-프로필)카르바모일, 디플루오로메틸(i-프로필)카르바모일, 디플루오로메틸(n-부틸)카르바모일, 디플루오로메틸(sec-부틸)카르바모일, 디플루오로메틸(t-부틸)카르바모일, 디플루오로메틸(트리플루오로메틸)카르바모일, 히드록시메틸(메틸)카르바모일, 에틸(히드록시메틸)카르바모일, 히드록시메틸(n-프로필)카르바모일, 히드록시메틸(i-프로필)카르바모일, n-부틸(히드록시메틸)카르바모일, sec-부틸(히드록시메틸)카르바모일, t-부틸(히드록시메틸)카르바모일, 디플루오로메틸(히드록시메틸)카르바모일, 히드록시메틸(트리플루오로메틸)카르바모일, 히드록시에틸(메틸)카르바모일, 에틸(히드록시에틸)카르바모일, 히드록시에틸(n-프로필)카르바모일, 히드록시에틸(i-프로필)카르바모일, n-부틸(히드록시에틸)카르바모일, sec-부틸(히드록시에틸)카르바모일, t-부틸(히드록시에틸)카르바모일, 디플루오로메틸(히드록시에틸)카르바모일, 히드록시에틸(트리플루오로메틸)카르바모일, 에틸(히드록시프로필)카르바모일, 히드록시프로필(n-프로필)카르바모일, 히드록시프로필(i-프로필)카르바모일, n-부틸(히드록시프로필)카르바모일, sec-부틸(히드록시프로필)카르바모일, t-부틸(히드록시프로필)카르바모일, 디플루오로메틸(히드록시프로필)카르바모일, 히드록시프로필(트리플루오로메틸)카르바모일이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알킬술피닐에는, 2가 -SO- 라디칼에 부착되어 있는, 임의 치환된 탄소수 1 내지 10 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 알킬술피닐 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4 의 "저급 알킬술피닐" 라디칼이다.

알킬술포닐기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알킬술포닐기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 알킬술포닐 라디칼에는, 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, i-프로필술포닐, n-부틸술포닐, sec-부틸술포닐, t-부틸술포닐, 트리플루오로메틸술포닐, 디플루오로메틸술포닐, 히드록시메틸술포닐, 2-히드록시에틸술포닐 및 2-히드록시프로필술포닐이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알킬술포닐에는 2가 $-SO_2-$ 라디칼에 부착되어 있는, 임의 치환된 탄소수 1 내지 10 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 알킬술포닐 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4 의 "저급 알킬술포닐" 라디칼이다.

알킬술포닐기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 모노알킬아미노술포닐기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 모노알킬아미노술포닐에는, 탄소수 1 내지 10 의 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하며 $-NHSO_2-$ 라디칼의 질소에 부착되어 있는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 모노알킬아미노술포닐 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4 의 "저급 모노알킬아미노술포닐" 라디칼이다.

모노알킬아미노술포닐기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 모노알킬아미노술포닐기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 모노알킬아미노술포닐 라디칼에는, 메틸아미노술포닐, 에틸아미노술포닐, n-프로필아미노술포닐, i-프로필아미노술포닐, n-부틸아미노술포닐, sec-부틸아미노술포닐, t-부틸아미노술포닐, 트리플루오로메틸아미노술포닐, 디플루오로메틸아미노술포닐, 히드록시메틸아미노술포닐, 2-히드록시에틸아미노술포닐 및 2-히드록시프로필아미노술포닐이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 디알킬아미노술포닐에는, 질소 원자가 두 개의 임의 치환된 탄소수 1 내지 10 의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼에 부착되어 있는 라디칼 NSO_2- 를 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 디알킬아미노술포닐 라디칼은 각 알킬 라디칼에 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 "저급 디알킬아미노술포닐" 라디칼이다.

디알킬아미노술포닐기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 디알킬아미노술포닐기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 디알킬아미노술포닐 라디칼에는, 디메틸아미노술포닐, 디에틸아미노술포닐, 메틸(에틸)아미노술포닐, 디(n-프로필)아미노술포닐, n-프로필(메틸)아미노술포닐, n-프로필(에틸)아미노술포닐, 디(i-프로필)아미노술포닐, i-프로필(메틸)아미노술포닐, i-프로필(에틸)아미노술포닐, 디(n-부틸)아미노술포닐, n-부틸(메틸)아미노술포닐, n-부틸(에틸)아미노술포닐, n-부틸(i-프로필)아미노술포닐, 디(sec-부틸)아미노술포닐, sec-부틸(메틸)아미노술포닐, sec-부틸(에틸)아미노술포닐, sec-부틸(n-프로필)아미노술포닐, sec-부틸(i-프로필)아미노술포닐, 디(t-부틸)아미노술포닐, t-부틸(메틸)아미노술포닐, t-부틸(에틸)아미노술포닐, t-부틸(n-프로필)아미노술포닐, t-부틸(i-프로필)아미노술포닐, 트리플루오로메틸(메틸)아미노술포닐, 트리플루오로메틸(에틸)아미노술포닐, 트리플루오로메틸(n-프로필)아미노술포닐, 트리플루오로메틸(i-프로필)아미노술포닐, 트리플루오로메틸(n-부틸)아미노술포닐, 트리플루오로메틸(sec-부틸)아미노술포닐, 디플루오로메틸(메틸)아미노술포닐, 디플루오로메틸(에틸)아미노술포닐, 디플루오로메틸(n-프로필)아미노술포닐, 디플루오로메틸(i-프로필)아미노술포닐, 디플루오로메틸(n-부틸)아미노술포닐, 디플루오로메틸(sec-부틸)아미노술포닐, 디플루오로메틸(t-부틸)아미노술포닐, 디플루오로메틸(트리플루오로메틸)아미노술포닐, 히드록시메틸(메틸)아미노술포닐, 에틸(히드록시메틸)아미노술포닐, 히드록시메틸(n-프로필)아미노술포닐, 히드록시메틸(i-프로필)아미노술포닐, n-부틸(히드록시메틸)아미노술포닐, sec-부틸(히드록시메틸)아미노술포닐, t-부틸(히드록시메틸)아미노술포닐, 디

플루오로메틸(히드록시메틸)아미노술폰닐, 히드록시메틸(트리플루오로메틸)아미노술폰닐, 히드록시에틸(메틸)아미노술폰닐, 에틸(히드록시에틸)아미노술폰닐, 히드록시에틸(n-프로필)아미노술폰닐, 히드록시에틸(i-프로필)아미노술폰닐, n-부틸(히드록시에틸)아미노술폰닐, sec-부틸(히드록시에틸)아미노술폰닐, t-부틸(히드록시에틸)아미노술폰닐, 디플루오로메틸(히드록시에틸)아미노술폰닐, 히드록시에틸(트리플루오로메틸)아미노술폰닐, 히드록시프로필(메틸)아미노술폰닐, 에틸(히드록시프로필)아미노술폰닐, 히드록시프로필(n-프로필)아미노술폰닐, 히드록시프로필(i-프로필)아미노술폰닐, n-부틸(히드록시프로필)아미노술폰닐, sec-부틸(히드록시프로필)아미노술폰닐, t-부틸(히드록시프로필)아미노술폰닐, 디플루오로메틸(히드록시프로필)아미노술폰닐 및 히드록시프로필(트리플루오로메틸)아미노술폰닐이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알킬술폰파모일에는, 탄소수 1 내지 10의 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하며 $-NSO_2-$ 라디칼의 질소에 부착되어 있는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 알킬술폰파모일 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 "저급 알킬술폰파모일" 라디칼이다.

알킬술폰파모일기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알킬술폰파모일기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 알킬술폰파모일 라디칼에는 메틸술폰파모일, 에틸술폰파모일, n-프로필술폰파모일, i-프로필술폰파모일, n-부틸술폰파모일, sec-부틸술폰파모일, t-부틸술폰파모일, 트리플루오로메틸술폰파모일, 디플루오로메틸술폰파모일, 히드록시메틸술폰파모일, 2-히드록시에틸술폰파모일 및 2-히드록시프로필술폰파모일이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 알킬술폰파미도에는, 탄소수 1 내지 10의 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하고 $-NHSO_2NH-$ 라디칼의 질소 원자 중 하나에 부착되어 있는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 알킬술폰파미도 라디칼은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 "저급 알킬술폰파미도" 라디칼이다.

알킬술폰파미도기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 알킬술폰파미도기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 알킬술폰파미도 라디칼에는, 메틸술폰파미도, 에틸술폰파미도, n-프로필술폰파미도, i-프로필술폰파미도, n-부틸술폰파미도, sec-부틸술폰파미도, t-부틸술폰파미도, 트리플루오로메틸술폰파미도, 디플루오로메틸술폰파미도, 히드록시메틸술폰파미도, 2-히드록시에틸술폰파미도 및 2-히드록시프로필술폰파미도가 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 N'-알킬우레이도에는 $-NHCONH-$ 라디칼의 말단 질소에 부착된, 탄소수 1 내지 10의 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 N'-알킬우레이도 라디칼은, 알킬 잔기가 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 "저급 N'-알킬우레이도" 라디칼이다.

N'-알킬우레이도기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, N'-알킬우레이도기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 N'-알킬우레이도 라디칼에는 N'-메틸우레이도, N'-에틸우레이도, N'-n-프로필우레이도, N'-i-프로필우레이도, N'-n-부틸우레이도, N'-sec-부틸우레이도, N'-t-부틸우레이도, N'-트리플루오로메틸우레이도, N'-디플루오로메틸우레이도, N'-히드록시메틸우레이도, N'-2-히드록시에틸우레이도 및 N'-2-히드록시프로필우레이도가 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 N',N'-디알킬우레이도에는, 말단 질소가 두 개의 임의 치환된 탄소수 1 내지 10의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼에 부착되어 있는 라디칼 $-NHCONH-$ 을 함유하는 라디칼이 포함된다. 보다 바람직한 N',N'-디알킬우레이도 라디칼은, 각 알킬 라디칼에 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 "저급 N',N'-디알킬우레이도" 라디칼이다.

N',N'-디알킬우레이도기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, N',N'-디알킬우레이도기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 N',N'-디알킬우레이도 라디칼에는, N',N'-디메틸우레이도, N',N'-디에틸우레이도, N'-메틸,N'-에틸우레이도, N',N'-디(n-프로필)우레이도, N'-n-프로필,N'-메틸우레이도, N'-n-프로필,N'-에틸우레이도, N',N'-디(i-프로필)우레이도, N'-i-프로필,N'-메틸우레이도, N'-i-프로필,N'-에틸우레이도, N',N'-디(n-부틸)우레이도, N'-n-부틸,N'-메틸우레이도, N'-n-부틸,N'-에틸우레이도, N'-n-부틸,N'-(i-프로필)우레이도, N',N'-디(sec-부틸)우레이도, N'-sec-부틸,N'-메틸우레이도, N'-sec-부틸,N'-에틸우레이도, N'-sec-부틸,N'-(n-프로필)우레이도, N'-sec-부틸, N'-(i-프로필)우레이도, N',N'디(t-부틸)우레이도, N'-t-부틸,N'-메틸우레이도, N'-t-부틸,N'-에틸우레이도, N'-t-부틸,N'-(n-프로필)우레이도, N'-t-부틸,N'-(i-프로필)우레이도, N'-트리플루오로메틸,N'-메틸우레이도, N'-트리플루오로메틸,N'-에틸우레이도, N'-트리플루오로메틸,N'-(n-프로필)우레이도, N'-트리플루오로메틸,N'-(i-프로필)우레이도, N'-트리플루오로메틸,N'-(n-부틸)우레이도, N'-트리플루오로메틸,N'-(sec-부틸)우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-메틸우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-에틸우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-(n-프로필)우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-(i-프로필)우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-(n-부틸)우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-(sec-부틸)우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-(t-부틸)우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-트리플루오로메틸우레이도, N'-히드록시메틸,N'-메틸우레이도, N'-에틸,N'-히드록시메틸우레이도, N'-히드록시메틸,N'-(n-프로필)우레이도, N'-히드록시메틸,N'-(i-프로필)우레이도, N'-n-부틸,N'-히드록시메틸우레이도, N'-sec-부틸,N'-히드록시메틸우레이도, N'-t-부틸,N'-히드록시메틸우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-히드록시메틸우레이도, N'-히드록시메틸,N'-트리플루오로메틸우레이도, N'-히드록시에틸,N'-메틸우레이도, N'-에틸,N'-히드록시에틸우레이도, N'-히드록시에틸,N'-(n-프로필)우레이도, N'-히드록시에틸,N'-(i-프로필)우레이도, N'-(n-부틸),N'-히드록시에틸우레이도, N'-(sec-부틸),N'-히드록시에틸우레이도, N'-(t-부틸),N'-히드록시에틸우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-히드록시에틸우레이도, N'-히드록시에틸,N'-트리플루오로메틸우레이도, N'-히드록시프로필,N'-메틸우레이도, N'-에틸,N'-히드록시프로필우레이도, N'-히드록시프로필,N'-(n-프로필)우레이도, N'-히드록시프로필,N'-(i-프로필)우레이도, N'-(n-부틸),N'-히드록시프로필우레이도, N'-(sec-부틸),N'-히드록시프로필우레이도, N'-(t-부틸),N'-히드록시프로필우레이도, N'-디플루오로메틸,N'-히드록시프로필우레이도 y N'-히드록시프로필,N'-트리플루오로메틸우레이도가 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 아실에는, 카르보닐 라디칼에 부착되어 있는, 2 내지 20 개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는 임의 치환된, 선형 또는 분지형 라디칼이 포함된다. 더욱 바람직하게는 아실 라디칼은, R 이 탄화수소기, 바람직하게는 탄소수 2 내지 8, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 2 내지 4 의 알킬기인 화학식 -COR 의 "저급 아실" 라디칼이다.

아실기는 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 아실기 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

바람직한 임의 치환된 아실 라디칼에는, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 이소발레릴, 피발로일, 발레릴, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴 및 팔미틸이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 아릴 라디칼에는 전형적으로 C₅-C₁₄ 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 라디칼, 예컨대 페닐, 나프틸, 안트라닐 및 페난트라닐이 포함된다. 페닐이 바람직하다.

상기 임의 치환된 아릴 라디칼은 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4 를 갖는 알콕시카르보닐기, 히드록시카르보닐기, 카르바모일기, 니트로기, 시아노기, C₁-C₄ 알킬기, C₁-C₄ 알콕시기 및 C₁-C₄ 히드록시알킬기로부터 선택된다. 아릴 라디칼이 2 개 이상의 치환기를 가질 경우, 그 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다. 달리 기술되지 않는 한, 아릴기 상의 치환기 그 자체는 전형적으로 비치환된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 헤테로아릴 라디칼에는, 전형적으로 하나 이상의 헤테로방향족 고리를 포함하고 O, S 및 N 으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 14-원 고리 시스템, 바람직하게는 5- 내지 10-원 고리 시스템이 포함된다. 헤테로아릴 라디칼은, 하나 이상의 고리가 헤테로원자를 함유하는 단일 고리 또는 둘 이상의 융합 고리일 수 있다.

상기 임의 치환된 헤테로아릴 라디칼은 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르, 염소 또는 브롬 원자, 알킬 잔기가 탄소수 1 내지 4 를 갖는 알콕시카르보닐기, 니트로기, 히드록시기, C₁-C₄ 알킬기 및 C₁-C₄ 알콕시기로부터 선택된다. 헤테로아릴 라디칼이 두 개 이상의 치환기를 가질 경우, 그 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다. 달리 기술되지 않는 한, 헤테로아릴 라디칼 상의 치환기 그 자체는 전형적으로 비치환된다.

이의 예로는, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸릴, 벤조푸라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤족사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리지닐, 신놀리닐, 트리아졸릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이미다졸리디닐, 프테리디닐, 티안트레닐, 피라졸릴, 2H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 각종 피롤로피리디닐 라디칼 및 이의 N-옥시드가 포함된다.

옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤족사졸릴, 나프티리디닐, 벤조푸라닐, 피라지닐, 피리미디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐 및 각종 피롤로피리디닐 라디칼이 바람직하다. 퀴놀린-5-일, 피리딘-3-일, 이소퀴놀린-4-일, 1,7- 나프티리디닐, 티에노[2,3-c]피리딘-3-일 및 이의 N-옥시드가 특히 바람직하다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 기술되지 않는 한, 용어 시클로알킬에는 포화 카르보시클릭 라디칼이 포함되고, 시클로알킬 라디칼은 전형적으로 3 내지 7 개의 탄소 원자를 가진다.

시클로알킬 라디칼은 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 시클로알킬 라디칼이 2 개 이상의 치환기를 가질 경우, 그 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다. 전형적으로 시클로알킬 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

이의 예로는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이 포함된다. 이는 바람직하게는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 기술되지 않는 한, 용어 시클로알케닐에는 부분 불포화 카르보시클릭 라디칼이 포함되며, 시클로알케닐 라디칼은 전형적으로 3 내지 7 개의 탄소 원자를 가진다.

시클로알케닐 라디칼은 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 시클로알케닐 라디칼이 2 개 이상의 치환기를 가질 경우, 그 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다. 전형적으로, 시클로알케닐 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

이의 예로는, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 및 시클로헵테닐이 포함된다. 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐이 바람직하다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 헤테로시클릴 라디칼에는 전형적으로, 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 또는 2 개의 탄소 원자가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체된, 비방향족, 포화 또는 불포화 C₃-C₁₀ 카르보시클릭 고리, 예컨대 5, 6 또는 7-원 라디칼이 포함된다. 포화 헤테로시클릴 라디칼이 바람직하다. 헤테로시클릭 라디칼은, 하나 이상의 고리가 하나의 헤테로원자를 함유하는 단일 고리 또는 두 개 이상의 융합 고리일 수 있다. 헤테로시클릴 라디칼이 2 개 이상의 치환기를 가질 경우, 그 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다.

상기 임의 치환된 헤테로시클릴 라디칼은 전형적으로, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 상기 치환기는 바람직하게는 할로젠 원자, 바람직하게는 플루오르 원자, 히드록시기 및 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기로부터 선택된다. 전형적으로, 헤테로시클릴 라디칼 상의 치환기 그 자체는 비치환된다.

헤테로시클릭 라디칼의 예로는, 피페리딜, 피롤리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 트리아졸릴, 피라졸릴, 테트라졸릴, 크로마닐, 이소크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸릴, 옥시라닐, 아자리디닐, 4,5-디히드로-옥사졸릴 및 3-아자-테트라히드로푸라닐이 포함된다.

헤테로시클릭 라디칼이 2 개 이상의 치환기를 가질 경우, 그 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 일반 구조에 존재하는 원자, 라디칼, 잔기, 사슬 및 고리의 일부는 "임의 치환" 된다. 이는, 상기 원자, 라디칼, 잔기, 사슬 및 고리가 임의의 위치에서 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있어, 비치환된 원자, 라디칼, 잔기, 사슬 및 고리에 결합된 수소 원자가 화학적으로 허용가능한 원자, 라디칼, 잔기, 사슬 및 고리로 대체됨을 의미한다. 두 개 이상의 치환기가 존재할 경우, 각 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 치환기 그 자체는 전형적으로 비치환된다.

전형적으로, 시클릭 라디칼이 알킬렌 또는 알킬렌디옥시 라디칼에 의해 다리결합될 경우, 다리 결합된 알킬렌 라디칼은 비인접 원자에서 고리에 부착된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 할로겐 원자에는 염소, 플루오르, 브롬 및 요오드 원자가 포함된다. 할로겐 원자는 전형적으로 플루오르, 염소 또는 브롬 원자, 가장 바람직하게는 염소 또는 플루오르이다. 용어 할로는 접두어로서 사용될 경우 상기와 동일한 의미를 가진다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 아실아미노기는 전형적으로, 아미노기에 부착된 상기 아실기이다.

본원에서 사용되는 바와 같이 알킬렌디옥시기는 전형적으로, $-O-R-O-$ (여기서, R 은 상기 알킬렌기임) 이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 알콕시카르보닐기는 전형적으로, 상기 카르보닐기에 부착된 상기 알콕시기이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 아실옥시기는 전형적으로, 산소 원자에 부착된 상기 아실기이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 시클로알콕시기는 전형적으로, 산소 원자에 부착된 상기 시클로알킬기이다.

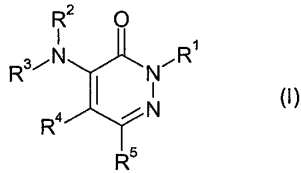
본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 할로페닐에는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 페닐기, 바람직하게는 하나의 할로겐 원자로 치환된 페닐기가 포함된다.

하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 화합물은 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태로, 또는 이성질체들의 혼합물 형태로 사용될 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 약학적으로 허용가능한 염에는 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와 염이 포함된다. 약학적으로 허용가능한 산에는, 무기산, 예를 들어 염산, 황산, 인산, 2인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 및 질산, 및 유기산, 예를 들어 시트르산, 푸마르산, 말레산, 말산, 만델산, 아스코르브산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산, 벤조산, 아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산이 모두 포함된다. 약학적으로 허용가능한 염기에는 알칼리 금속 (예컨대, 나트륨 또는 칼륨) 및 알칼리 토금속 (예컨대, 칼슘 또는 마그네슘) 히드록시드 및 유기 염기, 예를 들어 알킬아민, 아릴알킬아민 및 헤테로시클릭 아민이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, N-옥시드는 간편한 산화제를 사용하여, 분자 내에 존재하는 3 차 염기성 아민 또는 이민으로부터 형성된다.

일 구현예에 따르면, 본 발명은 신규한 화학식 (I) 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 N-옥시드를 제공한다:

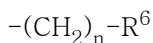


[식 중

R^1 은 하기를 나타내고:

- 수소 원자;
- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택된 기;
- 할로겐 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기;
- 할로겐 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기;
- 할로겐 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기;

• 하기 화학식의 기:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R^6 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로겐 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로겐 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R^2 는 하기를 나타내고:

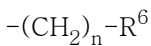
- 수소 원자;
- 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일 또는 디알킬카르바모일로부터 선택된 기;

- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;

- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기;

- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기;

- 하기 화학식의 기:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;

- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;

- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R³ 은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고:

- 할로젠 원자;

- 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬 및 알킬렌기;

- 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 시클로알콕시, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술파모일, 아실, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술파미도, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노술포닐, 시아노, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기;

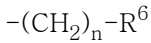
R⁴ 는 하기를 나타내고:

- 수소 원자;

- 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 시아노기;

• 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 알콕시이미노, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;

• 또는 하기 화학식의 기:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타내고:

• 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;

• 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;

• 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리};

R⁵ 는:

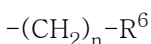
• 할로젠 원자;

• 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬 및 알케닐기; 및

• 페닐, 히드록시, 알킬렌디옥시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술파모일, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술파미도, 아미노술포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노술포닐, 시아노, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기

로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, -COOR⁷ 기 또는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

여기서, R⁷ 은 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기 또는 하기 화학식의 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기를 나타내지만:



{식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R⁶ 은 하기를 나타냄:

• 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;

• 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;

• 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 피리딜, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리;

단, R^1 이 메틸인 경우 R^2 는 H 이고, R^3 및 R^5 가 둘 다 페닐인 경우 R^4 는 1-히드록시에틸기가 아니다].

본 발명의 일 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^1 은 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의의 치환된, 수소 원자 및 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 실현예에서, R^1 은 비치환된 C_{1-4} 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- 수소 원자,
- 아실기,
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시 및 알킬티오기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의의 치환된 알킬기,
- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시카르보닐, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 니트로, 시아노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기.

상기 구현예의 바람직한 실현예에서, R^2 는 수소 원자를 나타낸다.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^3 은 하기로부터 선택된 하나의 치환기로 임의의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 페닐, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 또는 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의의 치환된, 알킬 및 알킬렌기;
- 페닐, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시, 시클로알콕시, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 알킬술폰, 알킬술폰, 아실, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬술폰, 아미노술폰, 모노- 또는 디-알킬아미노술폰, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기.

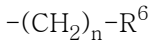
본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^3 은 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 임의의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다. 바람직한 실현예에서, R^3 은 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 치환될 수 있는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 N-함유 헤테로아릴기 또는 페닐기를 나타낸다.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^4 는 하기를 나타낸다:

- 수소 원자;
- 시아노기;

- 할로젠 원자 및 히드록시, 아실옥시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 ;

- 또는 하기 화학식의 기:



[식 중, n은 0 내지 4의 정수이고, R⁶은 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 알콕시페닐, 할로페닐, 피리딜, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 나타냄].

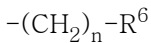
본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물에서, R⁴는 하기를 나타낸다:

- 수소 원자;

- 시아노기;

- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일 및 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 ;

- 또는 하기 화학식의 기:



[식 중, n은 0 내지 4의 정수이고, R⁶은 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 나타냄].

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물에서, R⁴는 수소 원자 또는 시아노기를 나타낸다.

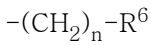
본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물에서, R⁵는

- 할로젠 원자;

- 할로젠 원자 및 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알킬티오, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기; 및

- 히드록시, 알킬렌디옥시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬설파모일, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 우레이도, N'-알킬우레이도, N',N'-디알킬우레이도, 알킬설파미도, 아미노설포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노설포닐, 시아노, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, -COOR⁷기 또는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내며,

여기서, R^7 은 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 옥소, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아실아미노, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일기 또는 하기 화학식의 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기를 나타낸다:



[식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R^6 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리].

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^5 는 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^1 은 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 아릴티오, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 수소 원자 및 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- 수소 원자,
- 아실기
- 할로젠 원자 및 히드록시, 알콕시 및 알킬티오기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기
- 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된, 아릴 또는 헤테로아릴기.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^1 은 비치환된 C_{1-4} 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^2 는 수소 원자이다.

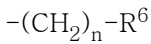
본 발명의 또다른 구현예에 따라, 상기 언급한 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^3 은 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기;
- 시아노, 히드록시카르보닐기.

본 발명의 또다른 구현예에 따라, 상기 언급한 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^3 은 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 치환될 수 있는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 N-함유 헤테로아릴기 또는 페닐기를 나타낸다.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, 상기 언급한 구현예에 따르면, R^4 는 하기를 나타낸다:

- 수소 원자;
- 시아노기;
- 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 알킬, 알케닐 또는 알키닐기;
- 또는 하기 화학식의 기:

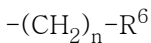


[식 중, n 은 0 이고, R^6 은 할로젠 원자 및 알킬 및 페닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 나타냄].

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, 상기 언급한 구현예에 따르면, R^5 는

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기;
- 알콕시, 알콕시카르보닐 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, $-COOR^7$ 기 또는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고,

여기서, R^7 은 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기 또는 하기 화학식의 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기를 나타낸다:



[식 중, n 은 0 내지 4 의 정수이고, R^6 은 하기를 나타냄:

- 시클로알킬 또는 시클로알케닐기;
- 할로젠 원자 및 알킬, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 아실, 히드록시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노- 또는 디-알킬카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 아릴기;
- 또는 할로젠 원자 및 알킬, 페닐, 히드록시, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 니트로, 시아노 또는 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 7-원 고리].

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, 상기 언급한 구현예에 따르면, R^5 는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다:

- 할로젠 원자;
- 할로젠 원자 및 히드록실 및 알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 알킬기; 및

• 알콕시기.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, 상기 언급한 구현예에 따르면, R^4 는 수소 원자 또는 시아노기를 나타내고, R^5 는 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다. R^5 가 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내는 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^1 은 알킬기를 나타내고, R^2 는 수소 원자, 또는 하나 이상의 할로젠 원자로 임의 치환된 아실, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로부터 선택된 기를 나타내고, R^3 은 하나 이상의 히드록시기로 임의 치환된, 할로젠 원자, 시아노, 히드록시카르보닐 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타내고, R^4 는 히드록실 및 알콕시기 또는 화학식 ($-R^6$) 의 기 (식 중, R^6 은 알킬 및 페닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 6-원 고리를 나타냄) 로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된, 알킬 또는 알케닐기, 시아노기, 수소 원자를 나타내고, R^5 는 할로젠 원자, 알킬 및 알콕시기로부터 선택된 하나의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다.

본 발명의 또다른 구현예에 따르면, 화학식 (I) 의 화합물에서, R^1 은 비치환된 C_{1-4} 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^2 는 수소 원자이고; R^3 은 할로젠 원자, 알킬기 및 히드록시카르보닐기로부터 선택된 하나의 치환기로 치환될 수 있는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 N-함유 헤테로아릴기 또는 페닐기를 나타내고; R^4 는 수소 원자 또는 시아노기를 나타내고, R^5 는 할로젠 원자 및 알킬기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된, 모노시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기를 나타낸다.

본 발명의 특정한 개별 화합물에는 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다:

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-히드록시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-메톡시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-비닐피리다진-3(2H)-온

4-아닐리노-2,5-디에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드 O-메틸옥심

5-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-{[2-에틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

2-에틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-페닐-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

4-(디퀴놀린-5-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[비스(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[비스(3,4-디플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

2-에틸-4-[(1-옥시도피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-3-일-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(1-옥시도퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-4-일-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-3-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-메틸-6-피리딘-3-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-4-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-페닐피리다진-3(2H)-온

4-[(2-메틸-3-옥소-6-피리딘-3-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[(2-에틸-3-옥소-6-피리딘-3-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

메틸 4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조에이트

4-{[2-에틸-6-(1-옥시도피리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-피리딘-4-일피리다진-3(2H)-온

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-피리딘-4-일피리다진-3(2H)-온

4-[(2-에틸-3-옥소-6-피리딘-4-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)(메틸)아미노]벤조니트릴

N-(4-시아노페닐)-N-(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아세트아미드

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[메틸(퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)피리다진-3(2H)-온

N-(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)-N-퀴놀린-5-일 아세트아미드

2-에틸-4-(4-히드록시메틸-페닐아미노)-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(4-메톡시페닐)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메톡시페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

4-아닐리노-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-[(1-옥시도퀴놀린-5-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(티에노[2,3-c]피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

2-에틸-5-(1-히드록시에틸)-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(4-메틸페닐)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(3-메틸페닐)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(3-메틸페닐)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(3-메틸페닐)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

4-{[2-에틸-6-(3-메틸페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

2-에틸-6-(5-메틸피리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(5-메틸피리딘-3-일)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(5-메틸피리딘-3-일)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(1,7-나프티리딘-5-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]메틸 아세테이트

[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]메틸 부티레이트

2-에틸-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(6-메틸피리딘-3-일)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-(6-메틸피리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)-5-(2-피리딘-4-일-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

에틸 4-[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]-1,3-티아졸-2-카르복실레이트

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐-5-(2-피리딘-4-일-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(4-메틸-1-옥시도피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

에틸 4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조에이트.

특히 하기의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 바람직하다:

1-에틸-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-페닐-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(1-옥시도피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-[(1-옥시도퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-6-피리딘-4-일-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-피리딘-4-일피리다진-3(2H)-온

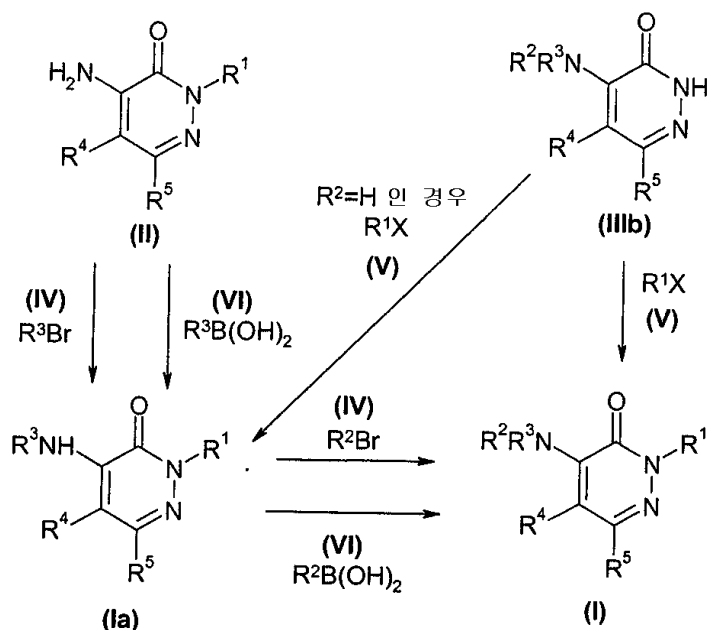
2-에틸-4-[메틸(퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)피리다진-3(2H)-온.

본 발명의 화합물은 후술되는 방법 중 하나에 의해 제조될 수 있다.

R^2 가 H인 화학식 (Ia)의 화합물을 포함하는 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 1에 나타난 반응 경로를 통해 수득될 수 있다.

반응식 1



R¹, R⁴ 및 R⁵ 가 상기 정의한 바와 같은 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (II) 를, R³ 이 상기 정의한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 브로미드 (IV) 와 축합시켜 화합물 (Ia) 를 수득한다. 상기 반응은 요오드화구리와 같은 구리 염의 존재 하에서, 유기 염기, 바람직하게는 N, N'-디메틸에틸렌디아민과 같은 디아민 염기, 및 인산칼륨과 같은 무기 염기의 존재 하에서, 톨루엔, 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비활성 용매 중에서, -20℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 수행된다.

이와 달리, R¹, R⁴ 및 R⁵ 이 상기 정의한 바와 같은 4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (II) 를, R³ 이 상기 정의한 바와 같은 보론산 (VI) 과 축합시켜 화합물 (Ia) 를 수득한다. 상기 반응은 아세트산구리와 같은 구리 염의 존재 하에서, 유기 염기, 바람직하게는 트리에틸아민과 같은 아민 염기의 존재 하에서, 디옥산, 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란과 같은 비활성 용매 중에서, -20℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 수행된다.

R¹, R³, R⁴ 및 R⁵ 가 상기 정의한 바와 같은 화합물 (Ia) 를, R² 가 상기 정의한 바와 같은 보론산 R²(BOH)₂ 와 축합시켜 화학식 (I) 의 화합물을 수득할 수 있다. 상기 반응은 아세트산구리와 같은 구리 염의 존재 하에서, 유기 염기, 바람직하게는 트리에틸아민과 같은 아민 염기의 존재 하에서, 디옥산, 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란과 같은 비활성 용매 중에서, -20℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 수행된다.

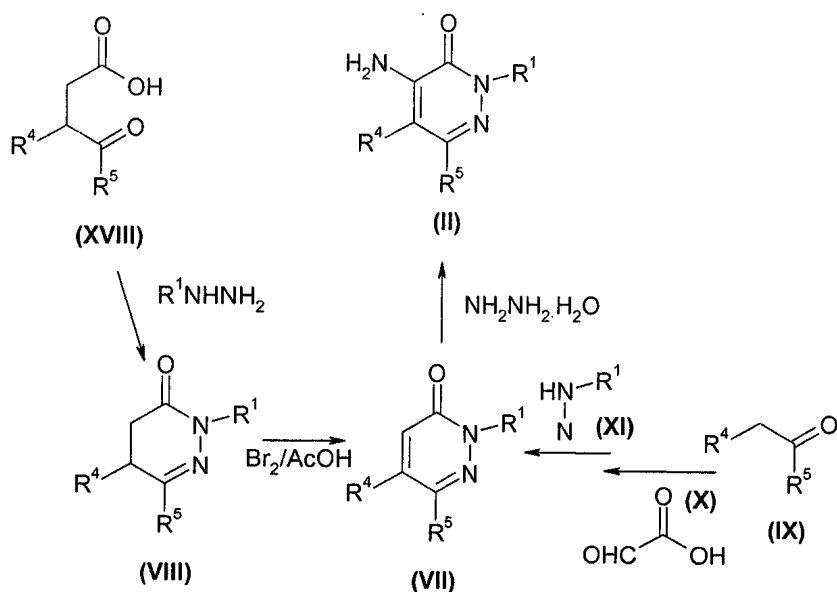
이와 달리, R¹, R³, R⁴ 및 R⁵ 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (Ia) 의 화합물을, R² 가 상기 정의한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 브로미드 R²Br 과 축합시켜 화학식 (I) 의 화합물을 수득할 수 있다. 상기 반응은 요오드화구리와 같은 구리 염의 존재 하에서, 유기 염기, 바람직하게는 N, N'-디메틸에틸렌디아민과 같은 디아민 염기 및 인산칼륨과 같은 무기 염기의 존재 하에서, 톨루엔, 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 비활성 용매 중에서, -20℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 수행된다.

또다른 대체법에서, R², R³, R⁴ 및 R⁵ 가 상기 정의한 바와 같은 피리다진-3(2H)-온 (III) 을, R¹ 이 상기 정의한 바와 같고 X 가 염소 또는 브롬 원자 또는 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 벤젠술포네이트기와 같은 이탈기인 화학식 (V) 의 알킬화제로 알킬화하여, 화합물 (Ia) 또는 (I) 을 수득한다. 상기 반응은 바람직하게는 탄산칼륨 또는 수소화나트륨과 같은 무기 염기의 존재 하에서, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드와 같은 극성 비프로톤성 용매 중에서, 실온 내지 90℃ 의 온도에서 수행된다.

4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (II) 는 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [W. J. Coates 등, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1077] 에 의해, 반응식 2 에 나타난 바와 같이 피리다진-3(2H) 온 (VII) 을 히드라진 모노히드레이트와 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

피리다진-3(2H)-온 (VII) 유도체는 하기 반응식 2 에 나타난 경로를 통해 수득될 수 있다.

반응식 2



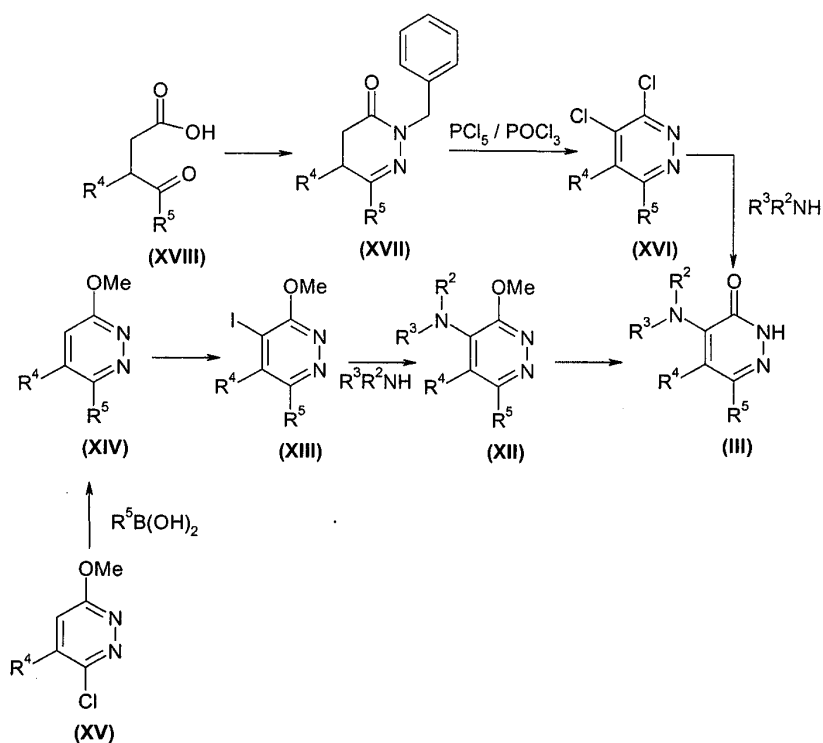
한 가능한 실험예에서는, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [E. A. Steck 등, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 755] 에 의해, R^1 , R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 디히드로피리다진은 (VIII) 을, 아세트산 중의 브롬의 작용에 의해, 대응하는 피리다진-3(2H)-온 (VII) 으로 산화시킨다.

4,5-디히드로피리다진-3(2H)-온 (VIII) 은 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [E. A. Steck 등, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 755] 에 의해, R^4 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XVIII) 의 케토산을, R^1 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 R^1NHNH_2 의 히드라진과 축합시킴으로써 수득된다.

대체 구현예에서, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [W. J. Coates 등 *Synthesis* **1993**, 334] 에 의해, 단단계 반응 (one-pot reaction) 으로, R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (IX) 의 케톤을 글리옥실산과 축합시킨 후, R^1 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XI) 의 히드라진과 축합시켜 피리다진-3(2H)-온 (VII) 을 수득한다.

화학식 (III) 의 화합물은 반응식 3 에 나타난 반응 경로를 통해 수득될 수 있다.

반응식 3



그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [I. Sircar 등, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1473] 에 의해, R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XVIII) 의 케토산을 벤질히드라진과 축합시켜, 4,5-디히드로피리다진-3(2H)-온 (XVII) 을 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 [I. Sircar 등, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1473] 에 의해, R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 4,5-디히드로피리다진-3(2H)-온 (XVII) 을 5염화인 및 포스포릴 클로라이드의 혼합물로 처리하여, 3,4-디클로로피리다진 (XVI) 을 수득한다.

후속적으로, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨과 같은 무기 염기의 존재 하에, R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 3,4-디클로로피리다진 (XVI) 을, R^2 및 R^3 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ 의 아릴 또는 헤테로아릴아민과 반응시켜, 피리다진-3(2H)-온 (III) 을 수득한다. 상기 반응은 바람직하게는 실온 내지 용매의 비등점의 온도에서 에탄올과 같은 용매 중에서 수행된다.

이와 달리, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [G. Olah 등 *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247] 에 의해, 트리메틸실릴 클로라이드 및 요오드화나트륨의 혼합물의 작용에 의해, R^3 , R^4 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XII) 의 3-메톡시피리다진-4-아민을 절단하여 화학식 (III) 의 피리다진-3(2H)-온을 수득할 수 있다.

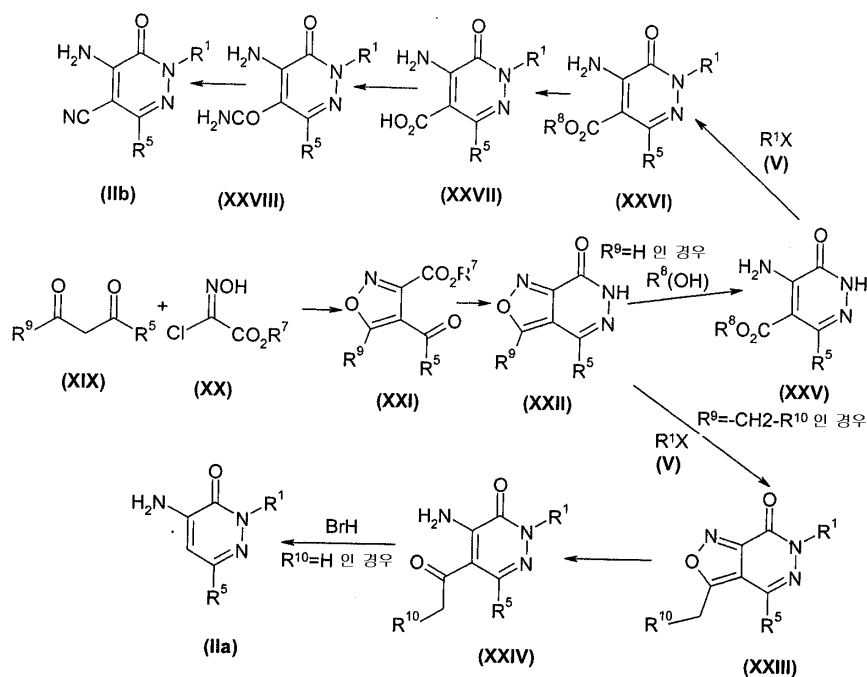
R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XIII) 의 4-아이오도-3-메톡시피리다진을, R^2 및 R^3 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ 의 아릴 또는 헤테로아릴아민과 커플링시킴으로써 화학식 (XII) 의 3-메톡시피리다진-4-아민이 수득된다. 상기 반응은 촉매량의 팔라듐 (II) 염, 예컨대 아세트산팔라듐 또는 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐, 및 촉매량의 인리간드, 예컨대 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸의 존재 하에서, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [J. P. Wolfe 등 *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6066] 에 의해 수행된다.

화학식 (XIV) 의 6-메톡시피리다진을 디이소프로필아민, tert-부틸(1-이소프로필헨틸)아민 또는 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘과 같은 hindered 2 차 아민의 리튬 아마이드로 금속화하여, R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XIII) 의 4-아이오도-3-메톡시피리다진을 수득하고, 후속적으로 요오드와 반응시킨다. 상기 반응은 바람직하게는 비활성 대기 중에 -78°C 의 온도에서 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 비활성 용매 중에서 수행된다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [I. Parrot 등, *Synthesis* **1999**, 1163] 에 의해, 화학식 (XV) 의 3-클로로-6-메톡시 피리다진 유도체를, R^5 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 $R^5B(OH)_2$ 의 보론산과 축합시켜, R^4 및 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XIV) 의 6-메톡시피리다진을 수득할 수 있다.

이와 달리, R^4 이 H 또는 CN 인 중간체 피리다진-3(2H)-온 (II) 이 또한 반응식 4 에 나타난 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 4



그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [G. Renzi 등, *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478] 에 따라, R^5 이 상기 정의한 바와 같고, R^9 가 수소 원자 또는 $-CH_2-R^{10}$ 기 (식 중, R^{10} 은 알킬 또는 아릴기임) 인 일반식 (XIX) 의 1,3-디카르보닐성 화합물, 및 R^7 이 C_1 내지 C_4 알킬기인 화학식 (XX) 의 2-클로로-2-(히드록시이미노)아세트레이트 유도체를 반응시켜, 화학식 (XXI) 의 이속사졸 유도체를 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [G. Renzi 등, *Gazz. Chim. Ital.* **1965**, 95, 1478 및 V. Dal Piaz 등 *Heterocycles* **1991**, 32, 1173] 에 의해, R^5 , R^7 및 R^9 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXI) 의 이속사졸 유도체를 히드라진과 축합시켜, R^5 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXII) 의 이속사졸로[3,4-*d*]피리다진-7(6H)-온을 수득한다.

R^9 잔기의 성질에 따라, 화학식 (XXII) 의 이속사졸로[3,4-*d*]피리다진-7(6H)-온을 사용하여, R^4 이 H 또는 CN 인 피리다진-3(2H)-온 유도체 (II) 를 수득할 수 있다.

따라서, R^9 가 메틸 잔기인 경우, 화학식 (XXII) 의 화합물을 사용하여, R^4 가 수소인 화학식 (IIa) 의 화합물을 수득한다.

상기 합성 경로에서, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Drug Des. Discovery* **1996**, 14, 53] 에 의해, R^5 및 R^9 가 상기 정의한 바와 같은 화합물 (XXII) 를, R^1 이 상기 정의한 바와 같고 X 가 염소 또는 브롬 원자 또는 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 벤젠술포네이트기와 같은 이탈기인 화학식 (V) 의 알킬화제와 반응시키거나, 또는 이와 달리, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [O. Mitsunobu 등 *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679] 에 의해, 트리페닐포

스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트의 존재 하에서, R^5 및 R^9 가 상기 정의한 바와 같은 화합물 (XXII) 를, R^1 이 전술한 바와 같은 화학식 R^1OH 의 알콜과 축합시켜, R^1 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXIII) 의 이속사줄로[3,4-*d*]피리다진-7(6*H*)-온을 수득한다.

R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXIII) 의 이속사줄로[3,4-*d*]피리다진-7(6*H*)-온을 수소화하여, 5-아세틸-4-아미노피리다진-3(2*H*)-온 유도체 (XXIV) 를 수득한다. 상기 수소화는 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1173] 에 의해, 촉매의 존재 하에, 예를 들어 수소를 사용하여 수행될 수 있다. 이와 달리, 상기 반응은 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1173] 에 의해, 유기 수소 공여체 및 전달제, 예컨대 암모늄 포르메이트 또는 히드라진을 사용한 전이 수소화 (transfer hydrogenation) 에 의해 수행될 수 있다.

R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 4-아미노피리다진-3(2*H*)-온 유도체 (XXIV) 를 환류하면서 브롬화수소산으로 처리하여, R^1 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 화합물 (IIa) 를 수득한다.

R^9 이 수소인 경우, 화학식 (XXII) 의 화합물을 사용하여, R^4 이 시아노기인 화학식 (IIb) 의 화합물을 수득한다.

상기 합성 경로에서, 화합물 (XXII) 을, R^8 이 알킬기인 일반식 R^8OH 의 알콜과 반응시켜, R^1 및 R^8 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXV) 의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트를 수득한다. 상기 반응은 유기 염기, 바람직하게는 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 피페리딘의 존재 하에서, 실온 내지 알콜의 비등점의 온도에서 수행된다.

후속적으로, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Drug Des. Discovery* **1996**, *14*, 53] 에 의해, R^5 및 R^8 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXV) 의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트를, R^1 이 상기 정의한 바와 같고 X 가 염소 또는 브롬 원자 또는 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 벤젠술포네이트기와 같은 이탈기인 화학식 (V) 의 알킬화제와 반응시켜, 화학식 (XXVI) 의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트를 수득한다.

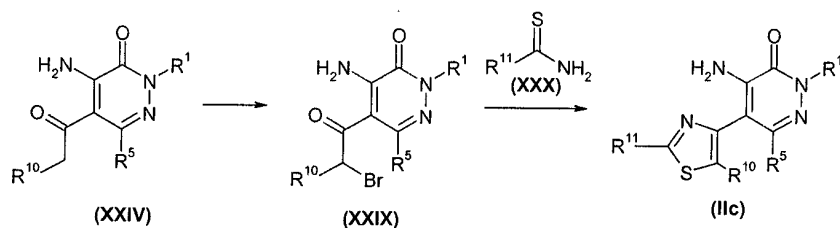
R^1 , R^5 및 R^8 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXVI) 의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실레이트를 가수분해시켜, R^1 이 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산 (XXVII) 을 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 65] 에 의해, R^1 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산 (XXVII) 을 티오닐 클로라이드로 활성화시킨 후, 암모니아수로 켄칭 (quenching) 하여, R^1 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복사미드 (XXVIII) 를 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 65] 에 의해, 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복사미드 (XXVIII) 를 옥시염화인과 같은 탈수제로 탈수시켜, R^1 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴 (IIb) 을 수득한다.

R^4 가 임의 치환된 티아졸기인 중간체 피리다진-3(2*H*)-온 (I) 은 하기 반응식 5 에 나타난 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 5

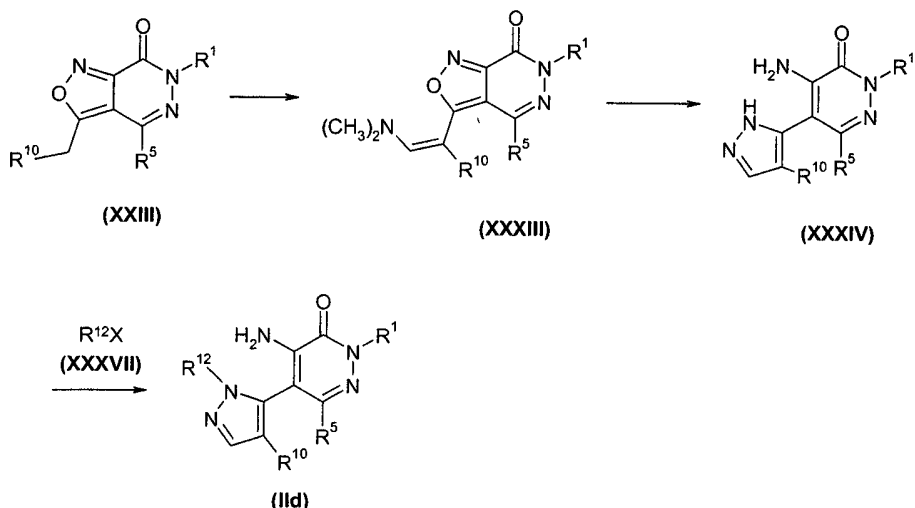


R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 5-아실-4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (XXIV) 를 브롬화하여 브로모 유도체 (XXIX) 를 수득한다. 상기 반응은 -20°C 내지 용매의 비등점의 온도에서, 브롬화수소산 및 아세트산의 혼합물 중에서, 예를 들어 브롬을 사용하여 수행될 수 있다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [S. S. Sabnis 등 *Indian J Chem* **1963**, *1*, 447] 에 따라, 브로모 유도체 (XXIX) 를 R^{11} 이 알킬 또는 아릴기인 티오아미드 (XXX) 와 반응시켜 5-(티아졸-4-일)-4-아미노피리다진-3(2H)-온 유도체 (IIc) 를 수득한다.

본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 (II) 의 일부 중간체, 특히 화학식 (IIc) 의 중간체는 하기 반응식 6 에 나타낸 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 6



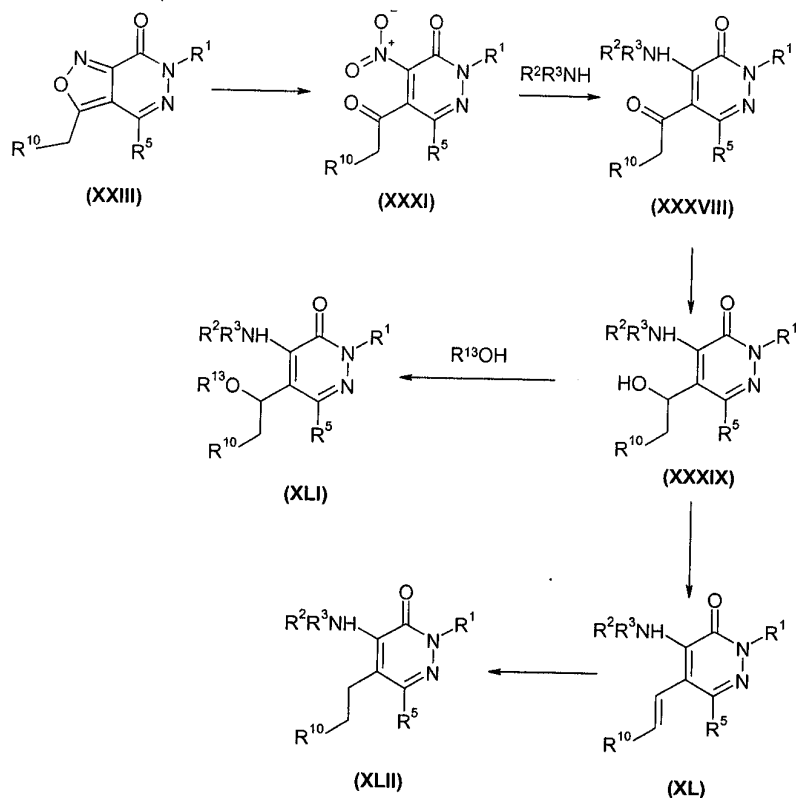
그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 341] 에 따라, R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXIII) 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온을 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세트알과 축합시켜 3-[(2-디메틸아미노)비닐]이속사졸로[3,4-d]-피리다진-7(6H)-온 (XXXIII) 을 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 341] 에 따라, R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 3-[(2-디메틸아미노)비닐]이속사졸로[3,4-d]-피리다진-7(6H)-온 (XXXIII) 을 히드라진과 반응시켜, 4-아미노-5-(2H-피라졸-3-일)-2H-피리다진-3-온 (XXXIV) 을 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [F. Effenberger 등 *J Org Chem* **1984**, *49*, 4687] 에 의해, R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 4-아미노-5-(2H-피라졸-3-일)-2H-피리다진-3-온 (XXXIV) 을, R^{12} 가 알킬 또는 아릴기인 화학식 (XXXVII) 의 알킬화제와 반응시켜, 4-아미노-5-(2H-피라졸-3-일)-2H-피리다진-3-온 (XXXV) 을 수득한다.

본 발명의 또다른 측면에 따르면, 일부 특정한 화학식 (I) 의 화합물, 특히 화학식 (XXXIX), (XL), (XLI) 및 (XLII) 의 화합물은 하기 반응식 7 에 나타난 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 7



그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 Synthesis, 1988, 213-214] 에 의해, R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXIII) 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온을 산화적으로 절단하여, 화학식 (XXXI) 의 5-아실-4-니트로-3-옥소-2,3-디히드로피리다진을 수득한다.

후속적으로, R^1 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXXI) 의 5-아실-4-니트로-3-옥소-2,3-디히드로피리다진을, R^2 및 R^3 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 R^2R^3NH 의 아릴 또는 헤테로아릴아민과 반응시켜 5-아실-2H-피리다진-3-온 (XXXVIII) 을 수득한다. 상기 반응은 바람직하게는 실온 내지 용매의 비등점의 온도에서 에탄올과 같은 용매 중에서 수행된다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 Heterocycles 1991, 32, 1173] 에 의해, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXXVIII) 의 5-아실-2H-피리다진-3-온을 환원시켜 화학식 (XXXIX) 의 화합물을 수득한다.

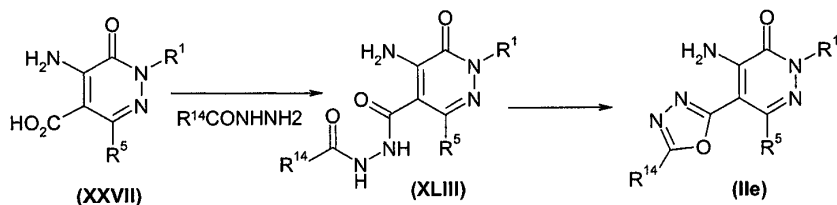
그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 Eur. J. Med. Chem. 1991, 32, 1173] 에 의해, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXXIX) 의 히드록시알킬 유도체를 축합시켜 화학식 (XLI) 의 화합물을 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 Eur. J. Med. Chem. 1991, 32, 1173] 에 의해 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXXIX) 의 히드록시알킬 유도체를 탈수시켜 화학식 (XL) 의 화합물을 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 Eur. J. Med. Chem. 1991, 32, 1173] 에 의해, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^{10} 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XL) 의 알케닐 유도체를 환원시켜 화학식 (XLII) 의 화합물을 수득한다.

본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 (II)의 일부 중간체, 특히 화학식 (IIe)의 중간체는 하기 반응식 8에 나타난 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 8

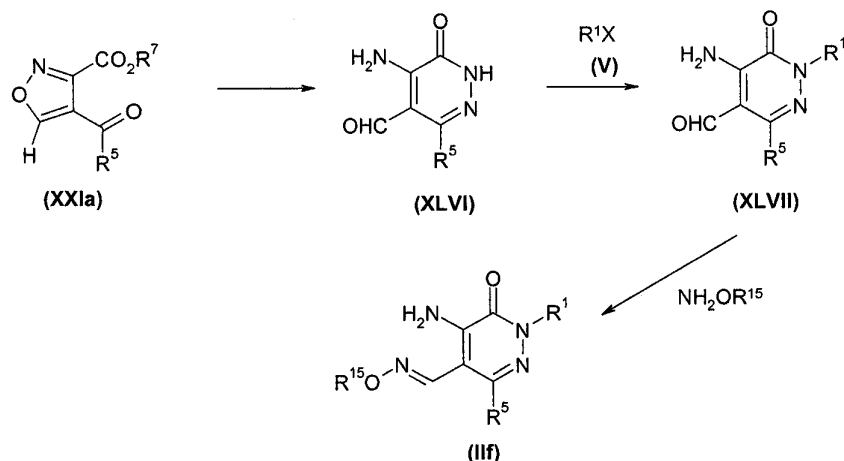


그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [P. H. J. Carlsen 등, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 805]에 의해, R^1 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르복실산 (XXVIII)을 티오닐 클로라이드로 활성화시킨 후, R^{14} 이 알킬 또는 아릴기인 화학식 $R^{14}CONHNH_2$ 의 히드라지드와 반응시켜, 화학식 (XLIII)의 화합물을 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [A. P. Grekov 등, *J. Gen. Chem. USSR (Engl Transl)* **1959**, *29*, 3054]에 의해 R^1 , R^5 및 R^{14} 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XLIII)의 화합물을 탈수시켜, 화학식 (IIe)의 4-아미노-5-([1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2H-피리다진-3-온을 수득한다.

본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 (II)의 일부 중간체, 특히 화학식 (IIf)의 중간체는 하기 반응식 9에 나타난 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 9



그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Heterocycles* **1991**, *32*, 1173]에 따라, R^5 및 R^7 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXIa)의 이속사졸을 히드라진과 반응시켜, 화학식 (XLVI)의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드를 수득한다.

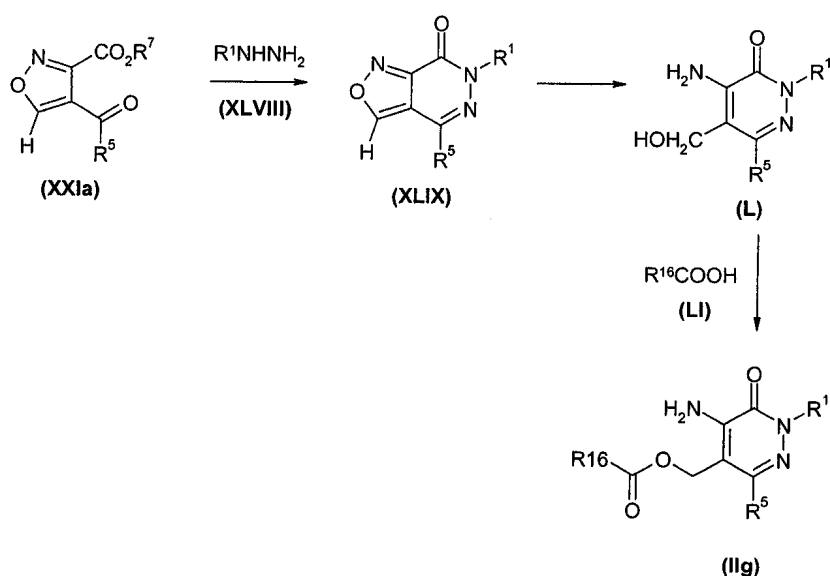
이어서, 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Drug Des. Discovery* **1996**, *14*, 53]에 의해 R^5 가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XLVI)의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드를, R^1 이 상기 정의한 바와 같고 X가 염소 또는 브롬 원자 또는 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 벤젠술포네이트기와 같은 이탈기인 화학

식 (V) 의 알킬화제와 반응시키거나; 또는 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [O. Mitsunobu 등 *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679] 에 의해, 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트의 존재 하에서, R^1 이 전술한 바와 같은 화학식 R^1OH 의 알콜과 축합시켜, 화학식 (XLVII) 의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드를 수득한다.

그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [D. Heyl 등; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3430] 에 의해 R^1 및 R^5 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XVLII) 의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드를, R^{15} 이 알킬기인 화학식 NH_2OR^{15} 의 O-알킬히드록실아민과 축합시켜, 화학식 (IIe) 의 5-아미노-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르발데히드 O-알킬옥심을 수득한다.

본 발명의 또다른 측면에 따르면, 일부 특정한 화학식 (II) 의 화합물, 특히 R^4 가 아실옥시메틸기인 화학식 (IIg) 의 화합물이 하기 반응식 10 에 나타낸 바와 같이 수득될 수 있다.

반응식 10



그 자체로 공지된 방법, 예컨대 문헌 [V. Dal Piaz 등 *Heterocycles* 1991, *32*, 1173] 에 따라, R^5 및 R^7 이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XXIa) 의 이속사졸을, R^1 이 상기 정의한 바와 같은 치환된 히드라진 (XLVIII) 과 반응시켜, 화학식 (XLIX) 의 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온을 수득한다.

후속적으로, 이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온을 나트륨 보로히드리드와 같은 환원제와 반응시켜, 화학식 (L) 의 4-아미노-5-히드록시메틸-2,6-디메틸-2H-피리다진-3-온을 수득한다. 상기 반응은 예를 들어, 디메틸술폭시드, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 용매로서 사용하여 $-20^\circ C$ 내지 용매의 비등점의 온도에서 수행될 수 있다.

그 자체로 공지된 방법에 따라 화학식 (L) 의 4-아미노-5-히드록시메틸-2,6-디메틸-2H-피리다진-3-온을 화학식 (LI) 의 카르복실산과 축합시켜, 화학식 (IIg) 의 에스테르를 수득한다.

정의된 R^1 내지 R^5 가 전술한 방법의 조건 하에서 화학반응되기 쉽거나 상기 방법과 비상용성인 경우, 표준 실시법 [예를 들어, 문헌 {T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts in 'Protective Groups in Organic Chemistry', 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999)} 참조] 에 따라 통상의 보호기가 사용될 수 있다. 탈보호는 화학식 (I) 의 화합물의 합성에 있어서 최종 단계를 형성할 것이다.

화학식 (IV), (VI), (IX), (X), (XI), (XV), (XVIII), (XIX), (XX), (XXVI), (XXX) 및 (XLVIII) 의 화합물은 공지된 화합물이거나, 또는 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

약리학적 활성

PDE4 분석 절차

시험될 화합물을 1 mM 의 스톡 농도 (stock concentration) 로 DMSO 중에 재현탁시켰다. 10 μ M 에서 10 pM 으로 변동하는 상이한 농도에서 상기 화합물을 시험하여 IC₅₀ 을 계산하였다. 상기 희석은 96-웰 플레이트 (96-well plate) 에서 수행되었다. 일부 경우, 분석하기 전에, 희석된 화합물을 함유하는 플레이트를 동결시켰다. 이 경우, 상기 플레이트를 실온으로 녹이고, 15 분간 교반하였다.

상기 희석된 화합물 10 μ l 를 "저결합 (low binding)" 분석 플레이트 내로 부었다. 50 mM 트리스 (Tris) (pH 7.5), 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, 및 15 nM [3H]-cAMP 를 함유하는 반응 혼합물 80 μ l 를 각 웰에 첨가하였다. PDE4 를 함유하는 용액 10 μ l 를 첨가하여 반응을 개시하였다. 이어서, 상기 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 교반하면서 항온배양하였다. 항온배양 후, SPA 비드 (bead) 50 μ l 를 사용하여 반응을 중단시키고, 실온에서 20 분간 추가로 항온배양시킨 후, 표준 기기측정 (instrumentation) 을 이용하여 방사성을 측정하였다.

10 ml 의 10X 분석 완충제 (buffer) (500 mM 트리스 (pH 7.5), 83 mM MgCl₂, 17 mM EGTA), 및 40 μ l 1 μ Ci/ μ L [3H]-cAMP 에 90 ml 의 H₂O 을 첨가하여 반응 혼합물을 제조하였다. 28 ml H₂O 에 500 mg 을 첨가하여, SPA 비드 용액을 20 mg/ml 비드 및 18 mM 황산아연의 최종 농도로 제조하였다.

결과는 하기 표 1 에 나타낸다.

No	HPDE4B 또는 IC ₅₀ PDE4 (nM)
7	3,9
13	5.4
15	13
18	22
21	13
26	0,48
33	18
35	1,1
36	89
50	3,9
57	9,8
58	1,6

표 1로부터, 화합식 (I) 의 화합물이 강력한 포스포디에스테라제 4 (PDE 4) 의 저해제임을 알 수 있다. 바람직한 본 발명의 피리다진-3(2H)-온 유도체는 100 nM 미만, 바람직하게는 50 nM 미만, 가장 바람직하게는 30 nM 미만의 PDE4 저해에 대한 IC₅₀ 값 (상기 정의한 바와 같이 측정함) 을 갖는다. 상기 화합물은 또한 일부 전염증성 (pro-inflammatory) 사이토킨, 예를 들어, TNF α 의 제조를 차단할 수 있다.

따라서, 이는 알레르기성, 염증성 및 면역학적 질환, 및 전염증성 사이토킨의 차단 또는 PDE 4 의 선택적 저해가 유익할 수 있는 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질환 상태에는, 천식, 만성 폐쇄성폐질환, 알레르기성 비염, 류마티스 관절염, 골관절염, 골다공증, 골 형성 장애, 사구체신염, 다발성 경화증, 강직척추염, 그레이브스 눈병증 (Graves ophthalmopathy), 중증근무력증, 요붕증, 이식편 거부, 위장관 장애, 예컨대 과민성 장 질환, 궤양대장염 또는 크론병

(Crohn disease), 패혈 쇼크, 성인 호흡곤란증후군, 및 피부 질환, 예컨대 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 급성 피부근육염 및 건선이 포함된다. 이는 또한 뇌혈관 기능의 증진제로서, 및 기타 CNS 관련 질환, 예컨대 치매, 알츠하이머병, 우울증의 치료에서, 및 뇌보약 (nootropic agents) 으로서 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 다른 약물, 예컨대 스테로이드 및 면역억제제, 예컨대 시클로스포린 A, 라파미신 또는 T-세포 수용체 차단제와 함께 투여될 경우 유익하다. 이 경우, 상기 화합물의 투여는 다른 약물의 투여량을 감소시켜, 스테로이드 및 면역억제제와 관련된 원치 않은 부작용의 발생을 예방한다.

다른 PDE4 저해제 (상기 참고문헌 참조) 와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 또한 예방적 및/또는 치유적 처치 후, 다양한 병인학적 (etiologial agent), 예컨대 항염 약물 (스테로이드성 또는 비스테로이드성 항염제), 스트레스, 암모니아, 에탄올 및 농축산에 의해 유도된 미란성 및 궤양유발 효과 (erosive and ulcerogenic effect) 를 차단하는 데 사용될 수 있다.

이는 약물 유도성 궤양, 소화 궤양, 헬리코박터 필로리 관련 궤양, 식도염 및 위-식도 역류 질환과 같은 위장관 병변의 예방적 및/또는 치유적 처치에서, 단독으로 또는 제산제 및/또는 항분비 약물과 함께 사용될 수 있다.

이는 또한, 무산소증과 같은 상태 또는 과도한 유리 라디칼의 생성에 의해 세포 또는 조직에의 손상이 야기되는 병리학적 상황의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 유익한 효과의 예로는, 관상 동맥 폐색 후의 심장 조직의 보호, 또는 본 발명의 화합물을 이식 장기의 저장용 보존 용액 또는 혈액 또는 정자와 같은 체액에 첨가할 경우의 세포 및 조직 생활력의 연장을 들 수 있다. 이는 또한 조직 회복 및 상처 치유에도 유익하다.

따라서, 본 발명의 피리다진-3(2H)-온 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 상기 화합물 및/또는 이의 염을 포함하는 약학 조성물은, 포스포디에스테라제 4 의 저해에 의해 완화되기 쉬운 인체의 장애의 치료가 필요한 환자에 본 발명의 피리다진-3(2H)-온 유도체의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료법 또는 예방법에서 사용될 수 있다.

표 I 의 결과는, 화학식 (I) 의 화합물이 강력한 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 의 저해제이므로, PDE4 의 저해에 의해 완화되기 쉬운 것으로 알려져 있는 병리학적 상태, 질환 및 장애, 예컨대 천식, 만성 폐쇄성폐질환, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 건선 또는 과민성 장 질환의 치료 또는 예방에 유용함을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 또한 상기 질환의 치료에 효과적인 것으로 알려져 있는 다른 약물과 함께, 예를 들어, 인체 또는 동물의 신체의 치료에서 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 사용되는 스테로이드, 면역억제제, T-세포 수용체 차단제 및/또는 항염 약물과 함께 사용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 또다른 구현에는, PDE4 의 저해에 의해 완화되기 쉬운 것으로 알려져 있는 병리학적 상태, 질환 및 장애의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서의 화학식 (I) 의 화합물의 용도, 및 PDE4 의 저해에 의해 완화되기 쉬운 것으로 알려져 있는 병리학적 상태 또는 질환으로 고통받는 대상체에 화학식 (I) 의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법이다.

본 발명은 또한 담체 또는 희석제와 같은 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 활성 성분으로서 하나 이상의 화학식 (I) 의 피리다진-3(2H)-온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 활성 성분은 제형물의 성질 및 적용 전에 추가 희석이 이루어지는가의 여부에 따라, 0.001 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 90 중량% 의 상기 조성물을 포함할 수 있다. 바람직하게는 상기 조성물은 경구, 국소, 비강내, 직장내, 경피 또는 주사 투여에 적합한 형태로 구성된다.

활성 화합물 또는 이러한 활성 화합물의 염과 혼합되어 본 발명의 조성물을 형성하는 약학적으로 허용가능한 부형제는 그 자체로 주지되어 있으며, 실제 사용되는 부형제는 특히 조성물의 의도된 투여방법에 따라 좌우된다.

경구 투여용 조성물은, 모두 본 발명의 화합물을 함유하는, 정제, 서방정 (retard tablet), 설하정, 캡슐, 흡입 에어로졸, 흡입 용액, 건분말 흡입, 또는 액체 제제, 예컨대 혼합물, 엘릭서 (elixir), 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있으며; 이러한 제제는 당 분야에 주지된 방법으로 제조될 수 있다.

상기 조성물의 제조에 사용될 수 있는 희석제에는, 필요시 착색제 또는 향미제와 함께 활성 성분과 상용성인 액체 또는 고체 희석제가 포함된다. 정제 또는 캡슐은 간편하게 2 내지 500 mg 의 활성 성분 또는 등량의 이의 염을 함유할 수 있다.

경구용으로 적합한 액체 조성물은 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 조성물은 가용성 염, 또는 예를 들어, 수크로스와 함께 시럽을 형성하는 활성 화합물의 다른 유도체의 수용액일 수 있다. 상기 현탁액은 현탁제 또는 향미제와 함께, 물과 본 발명의 불용성 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

비경구 주사용 조성물은 가용성 염으로부터 제조될 수 있으며, 이는 동결건조되거나 그렇지 않을 수 있으며, 발열물질이 없는 (pyrogen free) 수성 매질 또는 기타 적절한 비경구 주사액에 용해될 수 있다.

국소 투여용 조성물은 연고, 크림 또는 로션의 형태를 취할 수 있으며, 이들은 모두 본 발명의 조성물을 함유하며; 상기 제제는 당 분야에 주지된 방법으로 제조될 수 있다.

유효 투여량은 일반적으로 하루에 활성 성분 10-600 mg 이다. 1 일 투여량은 하루에 1 회 이상의 처치, 바람직하게는 1 내지 4 회의 처치로 투여될 수 있다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시될 것이다. 하기 실시예는 단지 예시으로써 제공되며, 제한으로서 생각되어서는 안된다.

본 발명의 화합물 및 이에 사용하기 위한 중간체의 합성은, 어떠한 의미로든 본 발명의 범주를 제한하지 않는 하기 실시예 (제조예 (제조예 1 내지 23) 을 포함함) 에 의해 예시된다.

Varian Gemini 300 분광계에서 ^1H 핵자기공명 스펙트럼을 기록하였다.

ESI 이온화를 이용하여 Micromass ZMD 질량 분광계에서 저해상도 질량 스펙트럼 (Low Resolution Mass Spectra (m/z)) 을 기록하였다.

Perkin Elmer DSC-7 기구를 사용하여 용융점을 기록하였다.

Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 mm) 컬럼이 구비된 Waters 2690 시스템을 사용하여 크로마토그래피 분리 (표준 방법) 를 수행하였다. 이동상은 포름산 (0.4 mL), 암모니아 (0.1 mL), 메탄올 (500 mL) 및 아세토니트릴 (500 mL) (B), 및 포름산 (0.46 mL), 암모니아 (0.115 mL) 및 물 (1000 mL) (A) 이었으며: 처음 18 분에는 B 가 0% 내지 95% 이었고, 이어서 4 분 후 B 가 95% 였다. 두번의 주입 간의 재평형 시간은 5 분이였다. 유속은 0.4 mL/분이였다. 주입 부피는 5 μL 였다. 210 nM 에서 다이오드 배열 크로마토그램 (diode array chromatogram) 을 수거하였다.

Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 mm) 컬럼이 구비된 Waters 2690 시스템을 사용하여 크로마토그래피 분리 (방법 B) 를 수행하였다. 이동상은 포름산 (0.4 mL), 암모니아 (0.1 mL), 메탄올 (500 mL) 및 아세토니트릴 (500 mL) (B), 및 포름산 (0.46 mL), 암모니아 (0.115 mL) 및 (1000 mL) (A) 였으며: 처음 26 분에는 B 가 0% 내지 95% 이었고, 이어서 4 분 후 B 가 95% 였다. 두번의 주입 간의 재평형 시간은 5 분이였다. 유속은 0.4 mL/분이였다. 주입 부피는 5 μL 였다. 210 nM 에서 다이오드 배열 크로마토그램을 수거하였다.

제조예

제조예 1

5-아세틸-4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

에탄올 (2 mL) 중의 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (100 mg, 0.34 mmol) (Dal Piaz, V 등, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) 의 교반 용액에 3-클로로아닐린 (132 mg, 1.04 mmol) 을 분량씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하고, 최종 생성물을 여과에 의해 수거하고, 에탄올 및 디에틸에테르로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다 (65% 수율).

m.p. 189.0-190.6°C.

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 9.05 (s, 1H).

제조예 2

5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드

무수 DMF (5 mL) 중의 5-아미노-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드 (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, 32, 1173-9) (258 mg, 1.2 mmol), 에틸 브로미드 (294 mg, 2.7 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (240 mg, 2.4 mmol) 의 혼합물을 85°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉수 (25 mL) 를 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수거하여, 표제 생성물을 수득하였다 (90%).

δ (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 4.27 (m, 2H), 6.95 (bs, 2H), 7.48 (m, 5H), 9.75 (s, 1H).

제조예 3

5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-카르발데히드 O-메틸-옥심

MeOH (5mL) 중의 제조예 2 의 표제 화합물 (121 mg, 0.5 mmol) 의 현탁액을 물 (10 mL) 중의 메톡실아민 히드로클로라이드 (50 mg, 0.6 mmol) 및 Na₂CO₃ (64 mg, 0.6 mmol) 의 용액으로 처리하였다. 이어서, 아세트산 (0.5 mL) 을 첨가하고, 그 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다. 얼음물로 희석시켜 반응 생성물을 수득하고 여과에 의해 분리하였다 (98% 수율).

δ (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 6.65 (bs, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.90 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H).

제조예 4

5-아미노-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

메탄올 (15 mL) 중의 4-페닐-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온 (330 mg, 1.55 mmol) (V. Dal Piaz 등, *Heterocycles*, 1991, 32(6), 1173) 의 교반 용액에 피페리딘을 첨가하고 (0.4 mL), 그 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 감압 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 처리하였다. 이렇게 형성된 고체를 여과에 의해 분리하고 건조시켜, 표제 생성물을 수득하였다 (70% 수율).

δ (CDCl₃): 3.49 (s, 3H), 7.02 (bs, 2H), 7.38 (s, 5H).

제조예 5

5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

건식 디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 제조예 4 의 표제 화합물 (245 mg, 1 mmol) 의 교반 용액에 탄산칼륨 (276 mg, 2 mmol) 및 에틸 브로미드 (0.150 mL, 2 mmol) 를 첨가하고, 최종 혼합물을 85°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 얼음물에 부었다. 이렇게 형성된 고체를 여과에 의해 분리하고 건조시켜, 표제 생성물을 수득하였다 (95%).

δ (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.38 (s, 5H).

제조예 6

5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산

6N NaOH (7 mL) 및 EtOH (10 mL) 의 혼합물 중의 제조예 5 의 표제 생성물 (464 mg, 1.7 mmol) 의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 이렇게 수득된 잔류물을 물로 희석시키고, 6N HCl 로 산성화시켰다. 이렇게 형성된 고체를 여과하고 물로 세척하여, 목적한 생성물을 수득하였다 (75%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.42 (t, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.40 (s, 5H).

제조예 7

5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복사미드

티오닐 클로라이드 (5 mL) 중의 제조예 6 의 표제 화합물 (337 mg, 1.3 mmol) 의 교반 혼합물을 60°C 에서 1 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 0°C 에서 암모니아 (33% 수용액, 7 mL) 를 첨가하고, 그 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이렇게 형성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜, 목적한 생성물을 수득하였다 (60%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.95 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.46 (s, 5H).

제조예 8

5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-카르보니트릴

제조예 7 의 표제 생성물 (186 mg, 0.72 mmol) 을 POCl_3 (5 mL) 에 현탁시키고, 그 혼합물을 50-60°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 얼음물을 조심스럽게 첨가하였다. 이렇게 형성된 고체를 여과에 의해 분리하고 건조시켜, 목적한 생성물을 수득하였다 (80%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.40-7.78 (m, 5H).

제조예 9

4-(4-플루오로벤조일)-이속사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

나트륨 에톡시드 (884 mg, 13 mmol) 의 냉각 (0°C) 및 교반 용액에, 무수 에탄올 (20 mL) 중의 3-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로피온알데히드 (Baram, S. G.; Shkurko, O. P.; Mamaev, V. P. *Seriya Khimicheskikh Nauk* **1983**, 2, 111-17) (2.16 g, 13 mmol) 를 첨가하였다. 이어서, 무수 에탄올 (10 mL) 중의 에틸 클로로(히드록시이미노) 아세테이트 (2g, 13.3 mmol) 의 용액을 1 시간 동안 적가하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 냉수로 세척하였다. 마지막으로, 표제 생성물을 여과에 의해 분리하고 건조시켰다 (58%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.27 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.80 (s, 1H).

제조예 10

4-(4-플루오로페닐)-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조예 9 의 표제 화합물 (0.526 g; 0.2 mmol), 폴리인산 (4 g), 히드라진 히드레이트 (0.25 g, 5 mmol) 및 에탄올 (4 mL) 의 혼합물을 80°C 에서 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 얼음물을 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하고 건조시켜, 목적한 화합물을 수득하였다 (67%).

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 7.37 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 10.29 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

제조예 11

5-아미노-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

제조예 4 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 10 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (88%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3.52 (s, 3H), 7.04-7.46 (m, 4H).

제조예 12

5-아미노-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

제조예 5 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 11 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (96%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.34 (m, 2H).

제조예 13

5-아미노-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산

제조예 6 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 12 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (67%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.30 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.05-7.80 (m, 4H), 13.00 (s, 1H).

제조예 14

5-아미노-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복사미드

제조예 7 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 13 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (79%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.41 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.95 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H).

제조예 15

5-아미노-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르보니트릴

제조예 8 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 14 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (61%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.42 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.18-7.85 (m, 4H).

제조예 16

4-(3-플루오로벤조일)-이속사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

제조예 9 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 나트륨 에톡시드의 존재 하에 3-(3-플루오로페닐)-3-옥소-프로피온알데히드 (Baram, S. G.; Shkurko, O. P.; Mamaev, V. P. *Seriya Khimicheskikh Nauk* **1983**, 2, 111-17) 및 에틸 클로로(히드록시이미노) 아세테이트에서 출발하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (52% 수율).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.28 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.30-7.70 (m, 4H), 8.83 (s, 1H).

제조예 17

4-(3-플루오로페닐)-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조예 10 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 16 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (71%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.20-7.60 (m, 4H), 9.35 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

제조예 18

5-아미노-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

제조예 4 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 17 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (73%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3.51 (s, 3H), 6.90-7.60 (m, 4H).

제조예 19

5-아미노-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

제조예 5 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 18 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (95%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.41 (t, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.00-7.43 (m, 4H).

제조예 20

5-아미노-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산

제조예 6 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 19 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (73%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.25 (t, 3H), 4.07 (q, 2H), 7.00-7.80 (m, 4H), 13.00 (s, 1H).

제조예 21

5-아미노-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복사미드

제조예 7 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 20 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (60%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.41 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 5.00 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.00-7.55 (m, 4H).

제조예 22

5-아미노-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르보니트릴

제조예 8 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 21 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (80%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.10-7.55 (m, 4H).

제조예 23

5-아세틸-4-아미노-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

에탄올 (400 mL) 중의 6-에틸-3-메틸-4-페닐이속사졸로[3,4-*d*]피리다진-7(6H)-온 (Dal Piaz, V 등, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) (2.0 g, 7.83 mmol) 및 10% 목탄 상 팔라듐 (400 mg) 의 혼합물을 실온에서 수소 하에 2 bar 에서 3 시간 동안 진탕하였다. 촉매를 여과시키고 감압 하에 용매를 제거하여, 표제 화합물을 수득하였다 (98% 수율).

m.p. 150.8-152.7℃

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.78 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.45 (s, 5H).

제조예 24

4-아미노-5-(2-브로모아세틸)-2-에틸-6-페닐-2H-피리다진-3-온

47% HBr (0.4 mL) 의 존재 하에서 무수 아세트산 (2.5 mL) 중의 제조예 23 의 표제 화합물 (205 mg, 0.8mmoles) 의 용액에, 무수 아세트산 (1.5 mL) 중의 Br_2 (41 μl , 0.8 mmol) 의 용액을 적가하였다. 상기 혼합물을 40℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 얼음물로 처리하였다. 이렇게 형성된 고체를 여과에 의해 수거하고 에탄올로부터 재결정하여, 표제 생성물을 수득하였다 (88%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 3.50 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.50 (s, 5H).

제조예 25

4-아미노-2-에틸-5-(2-메틸티아졸-4-일)-6-페닐-2H-피리다진-3-온

에탄올 (5 mL) 중의 제조예 24 의 표제 화합물 (219 mg, 0.65 mmol) 의 현탁액에 티오아세트아미드 (50 mg, 0.65 mmol) 를 첨가하고, 그 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시키고, 얼음 및 물로 처리하고 여과한 후, 목적인 생성물을 수득하였다 (80% 수율).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.42 (m, 5H).

제조예 26

4-아미노-2-에틸-6-페닐-5-(2-페닐티아졸-4-일)-2H-피리다진-3-온

제조예 25 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 24 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (80%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.46 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H).

제조예 27

3-[(2-디메틸아미노)비닐]-6-에틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]-피리다진-6(7H)-온

3-메틸-6-에틸-4-페닐이속사졸로[3,4-d]-피리다진-6(7H)-온 (Dal Piaz, V 등, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) (0.3 g, 1.17 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (4.5 mL) 의 혼합물을 100℃ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 침전물을 여과에 의해 수거하고, 냉 에탄올로 세척하고 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (63%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 2.80 (s, 6H), 4.20 (q, 2H), 7.50 (m, 7H).

제조예 28

4-아미노-2-에틸-6-페닐-5-(2H-피라졸-3-일)-2H-피리다진-3-온

에탄올 (3mL) 및 히드라진 히드레이트 (0.75 mL, 24 mmol) 중의 제조예 27 의 표제 화합물 (150 mg, 0.5 mmol) 의 현탁액을 2 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 침전물을 여과에 의해 수거하고, 냉 에탄올로 세척하고 건조시켰다 (88%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 5.80 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 7.60 (bs, 2H).

제조예 29**4-아미노-2-에틸-5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-6-페닐-2H-피리다진-3-온**

건식 디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 제조예 28 의 표제 화합물 (197 mg, 0.70 mmol) 의 교반 용액에, 탄산칼륨 (193 mg, 1.4 mmol) 및 메틸 요오다이드 ($87 \mu\text{l}$, 1.4 mmol) 를 첨가하고, 최종 혼합물을 85℃ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 얼음물에 부었다. 이렇게 형성된 고체를 여과에 의해 단리하고 건조시켜, 표제 생성물을 수득하였다 (57% 수율).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 5.19 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.36 (s, 5H).

제조예 30**5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 N'-아세틸-히드라지드**

5 ml 의 티오닐 클로라이드 중의 제조예 6 의 표제 화합물 (337 mg, 1.3 mmol) 의 교반 혼합물을 60℃ 에서 1 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 이렇게 형성된 생성물을 무수 디옥산 (8mL) 에 용해시키고, 아세트산 히드라지드 (259 mg, 3.5 mmol) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 여과에 의해 수거하고 건조시켰다 (90% 수율).

$\delta(\text{DMSO})$: 1.35 (t, 3H), 1.97 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.17 (bs, 2H), 7.30-7.60 (m, 5H), 10.28 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

제조예 31**4-아미노-2-에틸-5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-6-페닐-2H-피리다진-3-온**

제조예 30 의 표제 화합물 (220 mg, 0.7 mmol) 의 현탁액을 POCl_3 (3.5 mL) 에 현탁시키고, 60℃ 에서 5 시간 동안 교반하였다. 얼음 및 물로 조심스럽게 처리하고 여과시켜, 목적인 생성물을 수득하였다 (57%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.47 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.30-7.46 (m, 5H).

제조예 32**2-에틸-6-페닐-4,5-디히드로-2H-피리다진-3-온**

240 ml 의 에탄올 중의 χ -옥소벤젠부탄산 (20.0 g, 0.112 mol), 에틸 히드라진 옥살레이트 (16.8 g, 0.112 mol), 및 나트륨 아세테이트 (33.6 g, 0.247 mol) 의 혼합물을 7 시간 동안 환류시키면서 가열하였다. 에탄올을 제거하고, 잔류물을 물로 처리하였다. 반고체 물질을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 무수물로 건조시키고 증발시켰다. 수득된 오일 (22.9 g) 을 에틸 에테르로 처리함으로써 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (64 % 수율).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.25 (t, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.90 (q, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.75 (m, 2H).

제조예 33**2-에틸-6-페닐-2H-피리다진-3-온**

90 ℃ 로 가열된 280 ml 의 빙초산 중의 제조예 32 의 표제 생성물 (14.5 g, 0.072) 의 용액에 브롬 (13.17 g, 0.082 moles) 을 적가하였다. 첨가 후, 상기 용액을 90 ℃ 에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 아세트산을 제거하고, 잔류물을 NaOH 2N 으로 처리하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨 무수물로 건조시키고 증발시켰다. 수득된 오일을 냉장고 안에서 고화시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (98%).

LRMS: m/z 201 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (m, 2H).

제조예 34

4-아미노-2-에틸-6-페닐-2H-피리다진-3-온

제조예 33의 표제 화합물 (7.0 g, 0.035 mmol) 및 히드라진 모노히드레이트 (210 ml)의 혼합물을 24 시간 동안 환류시키면서 가열하였다. 추가량의 히드라진 히드레이트 (200 ml)를 첨가하고, 환류를 24 시간 동안 더 유지하였다. 상기 용액을 실온에서 냉각시키고, 물 (400 mL)로 희석시켰다. 상기 현탁액을 여과하고, 잔류물을 물로 세척하고, 진공 오븐 내에서 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (85%).

LRMS: m/z 216 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.72 (m, 2H).

제조예 35

2-에틸-6-피리딘-3-일-2H-피리다진-3-온

물 (50 mL) 중의 글리옥살산 (3.8 g, 0.042 mol) 및 탄산칼륨 (11.3 g, 0.080 mol)의 차가운 용액에 3-아세틸피리딘 (4.55 ml, 0.042 mol)을 첨가하였다.

상기 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반한 후, 얼음 속에서 냉각시켰다. 아세트산 (17.5 ml, 0.290 mol)을 첨가한 후, 에틸 히드라진 옥살레이트 (7.51 g, 0.050 mol)를 첨가하였다. 상기 용액을 3 시간 동안 환류시키면서 가열하고, 얼음 속에서 냉각시켰다. 탄산칼륨을 첨가하여 pH 7이 되게 하고, 상기 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 증발시키고, 수득된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (49%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

제조예 36

4-아미노-2-에틸-6-피리딘-3-일-2H-피리다진-3-온

제조예 34에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 35의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (71%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

제조예 37

2-메틸-6-피리딘-3-일-2H-피리다진-3-온

제조예 34에 기재된 실험 절차를 이용하여, 3-아세틸피리딘, 글리옥살산 및 메틸 히드라진으로부터 고체로서 수득하였다 (36%).

LRMS: m/z 188 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3.90 (s, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

제조예 38

4-아미노-2-메틸-6-피리딘-3-일-2H-피리다진-3-온

제조예 34 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 37 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (53%).

LRMS: m/z 203 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3.90 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

제조예 39

2-에틸-6-피리딘-4-일-2H-피리다진-3-온

제조예 35 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 4-아세틸피리딘, 글리옥실산 및 에틸 히드라진 옥살레이트로부터 고체로서 수득하였다 (38%).

LRMS: m/z 202 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.38 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.70 (m, 2H).

제조예 40

4-아미노-2-에틸-6-피리딘-4-일-2H-피리다진-3-온

제조예 34 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 39 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (74%).

LRMS: m/z 217 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.20 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.50 (m, 2H).

제조예 41

6-(3-클로로페닐)-2H-피리다진-3-온

글리옥실산 (4.0 g, 0.054 moles) 및 3-클로로아세트페논 (25.06g, 0.162 moles) 의 교반 혼합물을 105 °C 에서 2 시간 동안 가열한 후, 40 °C 로 냉각시키고, 물 (60 ml) 을 첨가한 후, 진한 수성 NH_4OH 를 첨가하여 pH 8 이 되게 하였다. 상기 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (3x25ml) 로 추출하여, 3-클로로아세트페논을 회수하였다. 암모니아성 용액을 히드라진 모노히드레이트 (2.70 g, 0.054 moles) 와 함께 교반하고, 8 시간 동안 환류시키면서 가열하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수거하고 물로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다 (49 %).

LRMS: m/z 207 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.00 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (s, 1H).

제조예 42

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-2H-피리다진-3-온

질소 대기 하에서, 브로모에탄 (18.31 g, 0.168 mol) 을 N,N-디메틸포름아미드 (100 ml) 중의 6-(3-클로로페닐)-2H-피리다진-3-온 (4.96 g, 0.024 mol) 및 탄산칼륨 (19.90 g, 0.144 mol) 의 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 물 (150 ml) 및 에틸 아세테이트 (300 ml) 를 첨가하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨 무수물로 건조시키고 증발시켰다. 수득된 오일을 진공 오븐 내에서 고화시켜, 표제 화합물을 수득하였다 (96%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.45 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.80 (s, 1H).

제조예 43

4-아미노-6-(3-클로로페닐)-2-에틸-2H-피리다진-3-온

제조예 34 의 실험 절차에 따라, 제조예 42 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (25%).

LRMS: m/z 250 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.45 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (s, 1H).

제조예 44

6-(6-메틸피리딘-3-일)-2H-피리다진-3-온

제조예 35 의 실험 절차를 이용하여, 3-아세틸-6-메틸피리딘, 글리옥살산 및 히드라진 모노히드레이트로부터 고체로서 수득되었다 (37%).

LRMS: m/z 188 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 2.40 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 13.10 (s, 1H).

제조예 45

2-에틸-6-(6-메틸피리딘-3-일)-2H-피리다진-3-온

제조예 42 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 44 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (57%).

LRMS: m/z 216 ($M+1$)⁺

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.15 (t, 3H), 2.50(s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 9.00 (s, 1H).

제조예 46

4-아미노-2-에틸-6-(6-메틸피리딘-3-일)-2H-피리다진-3-온

제조예 34 의 실험 절차에 따라, 제조예 45 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득되었다 (54%).

LRMS: m/z 231 ($M+1$)⁺

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.30 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.60 (bs, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.80 (s, 1H).

제조예 47**4-(4-메톡시-벤조일)-5-메틸-이속사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르**

순수 에탄올 (67 mL) 중의 나트륨 금속 (0.73 g, 31.7 mmol) 의 빙랭 용액에, 20 ml 의 에탄올 중의 1-(4-메톡시페닐)-부탄-1,3-디온 (Popic, V.V. 등, Synthesis 1991 (3), 195) (5.5 g, 28.6 mmol) 을 적가하고, 상기 혼합물을 0℃ 에서 15 분간 교반하였다. 순수 에탄올 (12 mL) 중의 에틸 클로로(히드록시이미노)아세테이트 (4.34 g, 28.6 mmol) 의 용액을 적가하고, 최종 혼합물을 0℃ 에서 30 분간 교반하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 이렇게 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 4% 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜 노르스름한 오일을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (n-Hex/EtOAc 9:1 내지 1:1) 로 정제하여, 표제 화합물 (63% 수율) 을 황색 오일로서 수득하였다.

δ (CDCl₃): 1.18 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

제조예 48**4-(4-메톡시-페닐)-3-메틸-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온**

히드라진 모노히드레이트 (1.51 g, 29.6 mmol) 를 건식 에탄올 (38 mL) 중의 제조예 47 의 표제 화합물 (5.22 g, 18 mmol) 의 용액에 적가하고, 생성된 혼합물 을 하룻밤 동안 교반하였다. 얼음조로 냉각시킨 후, 침전을 형성하고, 이를 여과에 의해 수거하고 디에틸 에테르로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (91% 수율).

δ (DMSO-d₆): 2.54 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.56 (d, 2H).

LRMS (m/z): 258 (M+ 1)⁺.

제조예 49**6-에틸-4-(4-메톡시페닐)-3-메틸-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온**

건식 디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 제조예 48 의 표제 화합물 (3.4 g, 13.2 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (5.48 g, 39.7 mmol) 의 현탁액에 에틸 브로마이드 (4.3 g, 39.7 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 이렇게 수득된 잔류물을 물 (250 mL) 로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (79% 수율).

δ (DMSO-d₆): 1.30 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

LRMS (m/z): 286 (M+ 1)⁺.

제조예 50**5-아세틸-4-아미노-2-에틸-6-(4-메톡시-페닐)-2H-피리다진-3-온**

에탄올 (500 mL) 중의 제조예 49 의 표제 화합물 (2.98 g, 10.4 mmol) 및 10% 목탄 상 팔라듐 (0.6 g) 의 혼합물을 실온에서 수소 하에 2 bar 에서 3 시간 동안 진탕시켰다. 촉매를 여과하고, 감압 하에 용매를 제거하여, 표제 화합물을 수득하였다 (84% 수율).

δ (DMSO-d₆): 1.29 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.35 (d, 2H).

제조예 51**4-아미노-2-에틸-6-(4-히드록시-페닐)-2H-피리다진-3-온**

0.7 ml 의 HBr (48%, 물 중) 중의 제조예 50 의 표제 화합물 (0.96 g, 3.3 mmol) 의 교반 용액을 130 °C 에서 하룻밤 동안 가열하였다. 생성된 고체를 물 (50 mL) 에 현탁시킨 후, pH 가 8~9 가 될 때까지 4% 중탄산나트륨 수용액으로 염기성화 하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (60% 수율).

δ (DMSO-d₆): 1.30 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.58 (d, 2H).

LRMS (m/z): 232 (M+1)⁺.

제조예 52

4-아미노-2-에틸-6-(4-메톡시-페닐)-2H-피리다진-3-온

메틸-에틸 케톤 (17.3 mL) 중의 제조예 51 의 표제 화합물 (0.4 g, 1.73 mmol) 의 용액에 탄산칼륨 (0.48 g, 3.46 mmol) 및 디메틸 술페이트 (0.12 g, 0.95 mmol) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (C-18 역상 Biotage □ 카트리지 (물 (0.1M 암모늄 아세테이트)/아세트ونی트릴 95:5 내지 5:95) 로 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (59% 수율).

LRMS (m/z): 246 (M+1)⁺.

체류 시간: 8.40 분.

제조예 53

3-메톡시-6-페닐-피리다진

톨루엔 (160 mL) 중의 3-클로로-6-메톡시-피리다진 (4.0 g, 27.7 mmol) 및 톨루엔 (160 mL) 중의 페닐 보론산 (5.1 g, 41.6 mmol) 의 혼합물을 탈기시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (960 mg, 0.83 mmol) 및 2M 탄산나트륨 (29.3 mL, 58.7 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 하에 6 시간 동안 환류시키면서 가열한 후 냉각시키고, 유기 상을 2M NaOH (75 mL) 로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하여, 고체를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (n-Hex/EtOAc 9:1 내지 1:1) 하여, 표제 화합물 (74% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

δ (CDCl₃): 4.18 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 8.00 (dd, 2H).

제조예 54

4-아이오도-3-메톡시-6-페닐-피리다진

n-BuLi (헥산 중 2.5M, 2.27 mL, 5.67 mmol) 을 질소 하에 차가운 (-50°C) 무수 THF (20 mL) 에 첨가하였다. 이어서, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (0.957, 0.8 g, 5.67 mmol) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 -78 °C 에서 30 분간 교반하였다. THF (5 mL) 중의 제조예 53 의 표제 화합물 (0.5 g, 2.68 mmol) 의 용액을 적가하고, 상기 혼합물을 -78 °C 에서 60 분간 교반하였다. 이어서, 요오드 (1.51 g, 5.94 mmol) 를 첨가하고, 그 혼합물을 상기 온도에서 90 분간 교반한 후, 실온으로 가온시켰다. 상기 혼합물을 메탄올로 켄칭하고, 잔류 요오드를 포화 나트륨 티오술페이트 (수용액) 으로 분쇄하였다. 상기 혼합물을 진공 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분획시키고, 유기층을 물로 세척하고, 건조 및 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (n-Hex/EtOAc 4:1) 로 정제하여, 표제 화합물 (87% 수율) 을 오일로서 수득하고, 이를 결정화하였다.

δ (CDCl₃): 4.22 (s, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.96 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

제조예 55

(3-메톡시-6-페닐피리다진-4-일)페닐아민

아르곤 하에 톨루엔 (5 mL) 중의 팔라듐(II) 아세테이트 (8 mg, 0.036 mmol), BINAP (23 mg, 0.036 mmol) 의 현탁액을 캐놀라를 통해, 12 ml 의 건식 톨루엔 중의 제조예 54 의 표제 화합물 (560 mg, 1.79 mmol), 탄산세슘 (2.92 g, 8.95 mmol) 및 아닐린 (200 mg, 2.15 mmol) 의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 하에 120 °C 에서 하룻밤 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 소결 유리를 통해 여과시키고, 감압 하에 용매를 제거하여, 760 mg 의 갈색 오일을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc 98:2 내지 9:1) 로 정제하여, 표제 화합물 (87% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

δ (CDCl₃): 4.27 (s, 3H), 7.20–7.30 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.40–7.50 (m, 6H), 7.91 (dd, 2H).

LRMS (m/z): 278 (M+ 1)⁺.

제조예 56

6-페닐-4-페닐아미노-2H-피리다진-3-온

아르곤 하에, 제조예 55 의 표제 화합물 (200 mg, 0.72 mmol), NaI (433 mg, 2.89 mmol) 및 아세토니트릴 (3 mL) 을 밀폐 튜브 내에 넣었다. 이어서, 트리메틸클로로실란 (314 mg, 2.89 mmol) 을 적가하고, 상기 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 물 (50 mL) 을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 나트륨 티오술파이트, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 하에 용매를 제거하여, 180 mg 의 조생성물을 수득하고, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/Et₂O 9:1) 로 정제시켜, 표제 화합물 (38% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

δ (DMSO-d₆): 7.18 (s, 1H), 7.25–7.60 (m, 8H), 7.78 (d, 2H), 8.80 (s, 1H).

LRMS (m/z): 264 (M+ 1)⁺.

제조예 57

5-메틸-4-(4-메틸-벤조일)-이속사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

제조예 47 에 기재된 절차에 따라, 1-p-톨릴-부탄-1,3-디온 (Popic, V.V. 등, Synthesis 1991 (3), 195) 및 에틸 클로로 (히드록시이미노)아세테이트로부터 황색 오일로서 수득하였다 (83%).

δ (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.70 (d, 2H).

제조예 58

3-메틸-4-p-톨릴-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조예 48 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 57 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (38%). 아세톤으로부터 최종 생성물을 재결정하였다.

δ (CDCl₃): 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (d, 2H).

제조예 59

6-에틸-3-메틸-4-p-톨릴-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조예 49 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 58 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (89%).

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.45 (d, 2H).

LRMS (m/z): 270 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.60 분.

제조예 60

5-아세틸-4-아미노-2-에틸-6-p-톨릴-2H-피리다진-3-온

제조예 50 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 59 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (91%).

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.38 (d, 2H).

LRMS (m/z): 272 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.27 분.

제조예 61

4-아미노-2-에틸-6-p-톨릴-2H-피리다진-3-온

제조예 51 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 60 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (48%). 메탄올로부터 최종 생성물을 재결정하였다.

δ (DMSO-d₆): 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.50 (s, 2H, NH₂), 6.75 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

LRMS (m/z): 202 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.07 분.

제조예 62

나트륨 3-옥소-1-(3-메틸페닐)-프로펜-1-올레이트

0℃ 에서 20 ml 의 건식 톨루엔 중의 1-*m*-톨릴에탄논 (5.36 g, 0.04 mol) 및 에틸 포르메이트 (4.44 mL, 0.066 mol) 의 용액을 20 ml 의 건식 톨루엔 중의 나트륨 (0.92 g, 0.04 mol) 의 현탁액에 적가하였다. 생성된 혼합물을, 완전한 나트륨 용액이 되도록 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이렇게 수득된 고체를 여과하고, 건식 에탄올로 세척하여, 표제 생성물을 수득하였다 (6.1 g, 83% 수율).

δ (CDCl₃): 2.51 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.40-7.80 (m, 5H), 8.20 (s, 1H).

제조예 63

4-(3-메틸벤조일)-이속사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

제조예 9 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 나트륨 에톡시드의 존재 하에, 제조예 62 의 표제 화합물 및 에틸 클로로(히드록시이미노) 에서 출발하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (55% 수율).

δ (CDCl₃): 1.30 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.35-7.70 (m, 4H), 8.86 (s, 1H).

제조예 64

4-(3-메틸페닐)-6H-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7-온

제조예 10 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 63 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (86%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2.45 (s, 3H), 7.30-7.80 (m, 4H), 9.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

제조예 65

5-아미노-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

제조예 4 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 64 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (82%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2.45 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 7.20-7.48 (m, 4H).

제조예 66

5-아미노-1-에틸-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산 메틸 에스테르

제조예 5 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 65 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (87%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.48 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.10-7.30 (m, 4H).

제조예 67

5-아미노-1-에틸-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복실산

제조예 6 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 66 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (98%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.42 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.37 (q, 2H), 7.12-7.48 (m, 4H).

제조예 68

5-아미노-1-에틸-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르복사미드

제조예 7 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 67 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (75%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.45 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H).

제조예 69

5-아미노-1-에틸-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-4-카르보니트릴

제조예 8 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 제조예 68 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (71%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.48 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.28-7.50 (m, 4H).

제조예 70

5-아세틸-2-에틸-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

4 ml 의 에탄올 중의 80 mg (0.278 mmol) 의 5-아세틸-2-에틸-4-니트로-6-페닐피리다진-3(2H)-온 (Dal Piaz, V 등, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) 의 교반 용액에 60 mg (0.417 mmol) 의 5-아미노퀴놀린을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 최종 생성물을 여과에 의해 수거하고, 디에틸에테르로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다 (80 mg, 74.8 % 수율).

m.p. 219.9-221.1℃.

δ (DMSO- d_6): 1.31 (s, 3H), 1.38 (m, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.24 (m, 2H) 7.34-7.38 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).

제조예 71

5-메틸-4-(3-메틸벤조일)-이속사졸-3-카르복실산 에틸 에스테르

제조예 47 에 기재된 절차에 따라, 1-*m*-톨릴-부탄-1,3-디온 (Popic, V.V. 등, *Synthesis* 1991 (3), 195) 및 에틸 클로로 (히드록시이미노)아세테이트로부터 갈색 오일로서 수득하였다 (98%).

δ (CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H).

제조예 72

3-메틸-4-*m*-톨릴-6H-이속사졸로[3,4-*d*]피리다진-7-온

제조예 48 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 71 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (73%). 아세톤으로부터 최종 생성물을 재결정하였다.

δ (CDCl₃): 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.25-7.42 (m, 4H), 10.05 (bs, NH).

제조예 73

6-에틸-3-메틸-4-*m*-톨릴-6H-이속사졸로[3,4-*d*]피리다진-7-온

제조예 49 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 72 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (85%).

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.25-7.42 (m, 4H).

LRMS (m/z): 270 (M+1)⁺.

체류 시간** Chromatographic method B: 9.63 분.

*크로마토그래피법 B

제조예 74

5-아세틸-4-아미노-2-에틸-6-*m*-톨릴-2H-피리다진-3-온

제조예 50 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 73 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (91%).

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.25-7.42 (m, 4H).

LRMS (m/z): 272 (M+1)⁺.

체류 시간*: 9.25 분.

제조예 75

4-아미노-2-에틸-6-*m*-톨릴-2H-피리다진-3-온

제조예 51 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 74 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (28%).

δ (DMSO- d_6): 1.32 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.50 (s, 2H, NH₂), 6.75 (s, 1H), 7.25-7.42 (m, 2H).

제조예 76**4-(2-에틸-3-옥소-6-*m*-톨릴-2,3-디히드로-피리다진-4-일아미노)-벤조산 메틸 에스테르**

실시에 5 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 74 의 표제 화합물 및 4-메톡시카르보닐페닐보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (8%).

LRMS (m/z): 406 (M+1)⁺.

체류 시간: 10.15 분.

제조예 77**N-메톡시-5,N-디메틸-니코틴아미드**

5-메틸-니코틴산 (1.8 g, 13.1 mmole) 및 SOCl₂ (10 mL) 의 혼합물을 75 °C 에서 3 시간 동안 가열하였다. 남아 있는 SOCl₂ 을 진공 증류에 의해 제거하고, 유성 잔류물을 디클로로메탄 (16 mL) 에 조심스럽게 재용해시켰다. 이어서, N,O-디메틸히드록실 아민 히드로클로라이드 (1.4 g, 14.4 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징 (purging) 하고, 0 °C 에서 트리에틸아민 (5.11 mL, 36.7 mmol) 을 적가하였다. 이를 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, NaOH 2N, 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜, 갈색 오일을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, n-Hex/EtOAc 1:1 to EtOAc) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.7 g, 71% 수율) 을 갈색 오일로서 수득하였다.

δ (CDCl₃): 2.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 7.81 (bs, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.74 (d, 1H).

LRMS (m/z): 181 (M+1)⁺.

체류 시간: 4.82 분.

제조예 78**1-(5-메틸-피리딘-3-일)-에타논**

아르곤 하에 제조예 77 의 표제 화합물 (2.67 g, 14.8 mmole) 의 빙랭 현탁액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 3M, 9.86 mL) 를 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 0 °C 에서 1 시간 동안 교반한 후, 온도를 실온으로 상승시키고, 추가로 5 시간 동안 교반하였다. 이 기간이 끝난 후, 상기 반응물을 얼음에 붓고, 염수를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc 로 추출하고, 건조 및 농축시켜, 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되는 황색 오일을 수득하였다 (1.81 g, 91%).

δ (CDCl₃): 2.40 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 8.05 (bs, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.98 (d, 1H).

LRMS (m/z): 136 (M+1)⁺.

체류 시간: 4.77 분.

제조예 79

6-(5-에틸-피리딘-3-일)-2H-피리다진-3-온

물 (10 mL) 중의 글리옥실산 (0.548 g, 7.4 mmol) 의 차가운 용액에 탄산칼륨 (1.97 g, 14.26 mmol) 을 분량씩 첨가하고, 제조예 78 의 표제 화합물 (1 g, 7.4 mmole) 을 천천히 혼입시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반한 후, 얼음 내에서 냉각시켰다. 아세트산 (3 mL, 51.8 mmol) 을 첨가한 후, 히드라진 모노히드레이트 (0.43 mL, 8.9 mmol) 를 첨가하였다. 상기 용액을 2 시간 동안 환류시키면서 가열시키고, 얼음 내에서 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH 를 7 로 조정하고, 수득된 고체를 여과하고, 냉수, 디에틸 에테르로 세척하고, 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용되는 오렌지색 고체 (0.69 g, 50 %) 를 수득하였다.

δ (DMSO-d₆): 2.40 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.50 (bs, 1H), 8.90 (d, 1H).

LRMS (m/z): 188 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 4.57 분.

제조예 80**2-에틸-6-(5-에틸-피리딘-3-일)-2H-피리다진-3-온**

제조예 42 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 79 의 표제 화합물로부터 갈색 오일로서 수득되었다 (85%).

LRMS (m/z): 216 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 6.25 분.

제조예 81**4-아미노-2-에틸-6-(5-에틸-피리딘-3-일)-2H-피리다진-3-온**

제조예 34 에 기재된 실험 절차에 따랐으나 수성 상을 EtOAc 로 추출하여, 제조예 80 의 표제 화합물로부터 갈색 오일로서 수득되었다 (50%).

δ (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.90 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

LRMS (m/z): 231 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 5.49 분.

제조예 82**6-에틸-4-페닐-이속사졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온**

에틸-4-벤조일이속사졸-3-카르복실레이트 (G.Renzi, V.Dal Piaz 등 *Gazz.Chim.Ital.*, 1968, 98, 656,) (0.25 g, 1.02 mmol) 및 폴리인산 (2.5 g) 의 혼합물을, 용액이 투명해질 때까지 50°C 에서 가볍게 가온시켰다. 에틸히드라진 옥살레이트 (0.5 g, 3.33 mmol) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 90°C 에서 5 시간 동안 가온시켰다. 냉각 후, 얼음물을 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수거하였다. 에탄올로부터의 재결정에 의해 최종 생성물을 정제하였다 (0.24 g, 93% 수율).

m.p.: 173-174°C

δ (CDCl₃): 1.55 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 9.30 (s, 1H).

제조예 83

2-에틸-4-아미노-5-히드록시메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

무수 DMSO (3 ml) 중의 제조예 82 의 표제 생성물 (0.15 g, 0.63 mmol) 의 용액을 NaBH_4 (0.28 g, 7.4 mmol) 와 함께 교반하면서 분량씩 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 차가운 얼음물로 희석시킨 후, 침전을 여과에 의해 수거하였다. NH_4Cl 로 포화된 용액을 에틸 아세테이트로 철저히 추출하여 추가량의 반응 생성물을 수득하였다. 조합된 고체를 에탄올로부터 재결정하여, 표제 생성물을 수득하였다 (0.12 g, 78% 총 수율)

m.p.: 169-172°C

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.25 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20 (d, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.40-7.50 (m, 5H).

제조예 84**2-에틸-4-아미노-5-아세틸옥시메틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온**

제조예 83 의 표제 생성물 (0.15 g, 0.61 mmol) 을 폴리인산 (1 g) 에 현탁시키고, 무수 아세트산 (2 ml) 으로 처리하였다. 상기 혼합물을 60°C 에서 4 시간 동안 가온시켰다. 차가운 얼음물로 희석시킨 후, 상기 혼합물을 교반하고 6N NaOH 로 냉각시키면서 중화시키고, 침전물을 여과에 의해 수거하였다. 에틸 아세테이트로 상기 용액을 철저히 추출하여 추가량의 반응 생성물을 수득하였다. 최종 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트) 로 정제하였다 (0.16 g, 90% 총 수율).

m.p.: 112-115°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.45 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.50 (m, 5H).

제조예 85**4-아미노-5-부티릴옥시메틸-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온**

60°C 에서 가온된 부티르산 (0.027ml, 0.305 mmol) 및 폴리인산 (1 g) 및 의 혼합물에 제조예 83 의 표제 화합물 (0.15 g, 0.61 mmol) 을 교반하면서 분량씩 첨가하고, 상기 현탁액을 상기 온도에서 24 시간 동안 가온시켰다. 차가운 얼음물로 희석시킨 후, 상기 혼합물을 교반하고 6N NaOH 로 냉각시키면서 중화시키고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 시클로헥산/에틸 아세테이트 1:3) 로 정제하였다 (0.049 g, 22% 수율).

m.p.: 107-110°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 0.99 (t, 3H), 1.29-1.40 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.92 (bs, 2H), 7.40-7.65 (m, 5H).

제조예 86**1-(6-메틸-피리딘-3-일)-에타논**

효율적인 기계적 교반기, 온도계 및 적하 깔때기가 구비되고 얼음조에 침지된 3목 플라스크에 5-에틸-2-메틸-피리딘 (40 g, 0.33 mol) 을 넣었다. 격렬히 교반하면서 황산 (14.9 ml, 0.26 mol) 을 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (47.5 ml), 아세트산 무수물 (46.3 ml) 및 최종적으로 CrO_3 (44 g, 0.44 mol) 을, 반응 혼합물의 온도를 20-30°C 로 유지하는 속도로 소분량씩 첨가하였다. 24 시간 동안 교반을 지속하였다. 이어서, 크롬산의 갈색이 없어질 때까지 200 ml 의 물과 Na_2CO_3 를 천천히 첨가하고, 상기 생성물을 에틸 아세테이트 (3x200 ml) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 감압 하에 증류시켜 (110°C, 19 mbar), 목적한 생성물 12.85 g 을 수득하였다.

제조예 87**4-아미노-2-에틸-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-6-페닐피리다진-3(2H)-온**

에탄올 (30 mL) 중의 제조예 24 의 표제 화합물 (600 mg, 1.78 mmol) 의 현탁액에 4-메톡시티오벤즈아미드 (298 mg, 1.78 mmol) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켜, 얼음 및 물로 처리하고 여과한 후 목적한 생성물을 수득하였다 (92% 수율).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.83 (d, 2H).

제조예 88**4-아미노-2-에틸-6-페닐-5-(2-피리딘-4-일-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온**

에탄올 (25 mL) 중의 제조예 24 의 표제 화합물 (600 mg, 1.78 mmol) 의 현탁액에 이소티오니코틴아미드 (247 mg, 1.78 mmol) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 23 시간 동안 환류시켜, 얼음 및 물로 처리하고 여과한 후, 목적한 생성물을 수득하였다 (58% 수율).

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.38 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.60 (bs, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.80 (d, 2H).

제조예 89**4-아미노-5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온**

에탄올 (30 mL) 중의 제조예 24 의 표제 화합물 (600 mg, 1.78 mmol) 의 현탁액에, 4-클로로티오벤즈아미드 (306 mg, 1.78 mmol) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 2.5 시간 동안 환류시켜, 얼음 및 물로 처리하고 여과한 후, 목적한 생성물을 수득하였다 (95.5% 수율).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.43 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.60 (bs, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

제조예 90**에틸 4-(5-아미노-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-일)-1,3-티아졸-2-카르복실레이트**

DMF (30 mL) 중의 제조예 24 의 표제 화합물 (700 mg, 2.08 mmol) 의 용액에 에틸 티오옥사메이트 (305 mg, 2.29 mmol) 를 첨가하고, 상기 혼합물을 50°C 에서 23 시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 증발시켰다. 이렇게 수득된 오렌지색 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 8:2) 로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다 (13%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.42 (m, 6H), 4.30 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.65 (bs, 2H), 7.35 (m, 5H).

실시예

실시예 1

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-히드록시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

0-5°C 에서 15 분간 교반하면서, 메탄올 (2 mL) 중의 제조예 1 의 표제 화합물 (70 mg, 0.19 mmol) 의 현탁액에 NaBH_4 (38 mg, 1 mmol) 를 분량씩 첨가하였다. 용매를 증발시킨 후, 얼음물을 첨가하고, 생성물을 여과하였다 (85% 수율).

LRMS: m/Z 370 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.4 분.

실시예 2

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-메톡시에틸)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

메탄올 (5 mL) 중의 실시예 1 의 표제 생성물 (111 mg, 0.3mmol) 의 용액에 PPA (600 mg) 를 첨가하고, 밀폐된 튜브 내에서 120℃ 에서 10 시간 동안 상기 혼합물을 교반하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 최종 생성물을 여과에 의해 분리하였다 (96% 수율).

LRMS: m/Z 384 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 10.2 분.

실시예 3

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-비닐피리다진-3(2H)-온

톨루엔 (8 mL) 중의 실시예 1 의 표제 화합물 (185 mg, 0.5 mmol) 의 용액에, 실리카 겔 상에 흡착된 H₂SO₄ (Chavetz 등, Synthetic Communications, 24, 2325, 1884) (400 mg) 를 80℃ 에서 4 시간 동안 분량씩 첨가하였다. 이어서, 실리카 겔을 여과하고, 잔류물을 아세톤으로 철저히 세척하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 얼음물로 처리하였다. 최종 생성물을 침전시키고, 여과에 의해 분리하였다 (63 % 수율).

LRMS: m/Z 351 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 10.5 분.

실시예 4

4-아닐리노-2,5-디에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

에탄올 (10 mL) 중의 실시예 3 의 표제 화합물 (67 mg, 0.19 mmol) 및 10% 목탄 상 팔라듐 (50 mg) 의 혼합물을 실온 및 4 bar 에서 수소 하에 2 시간 동안 진탕하였다. 촉매를 여과하고, 감압 하에 용매를 제거하여, 표제 화합물을 수득하였다 (71% 수율).

LRMS: m/Z 319 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 10.0 분.

실시예 5

5-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르발데히드 O-메틸옥심

건식 디클로로메탄 (6 mL) 중의 제조예 3 의 표제 화합물 (50 mg, 0.18 mmol), 3-클로로페닐보론산 (56 mg, 0.36 mmol), 무수 아세트산구리 (49 mg, 0.27 mmol), 트리에틸아민 (50 μ l, 0.36 mmol) 및 활성화된 분자 체 (molecular sieves) (xxxxx g, 4 Å) 의 혼합물을 공기 중에 노출시켜 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 여과하고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 최종 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (43% 수율).

LRMS: m/Z 382 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 10.5 분.

실시에 6-9

5-[(3-클로로페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-6-옥소-3-페닐-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

실시에 5 의 절차에 따라, 제조예 8 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이터 및 HPLC 체류 시간은 표 1 에 요약하였다.

[표 1]

실시에	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	체류 시간 (분)
6	351	9.4
7	347	8.2
8	371	10.1
9	342	9.5

실시에 10-12

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

실시에 5 의 절차에 따라, 제조예 15 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이터 및 HPLC 체류 시간은 표 2 에 요약하였다.

[표 2]

실시에	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	체류 시간 (분)
10	365	8.4
11	360	9.6
12	389	9.9

실시에 13

1-에틸-3-(4-플루오로페닐)-6-옥소-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

건식 디옥산 (1.2 mL) 중의 제조예 15 의 표제 화합물 (300 mg, 1.16 mmol), 3-브로모피리딘 (0.134 mL, 1.39 mmol), 탄산칼륨 (320 mg, 2.32 mmol), 무수 요오드화구리 (I) (22 mg, 0.12 mmol) 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민 (25 μ l, 0.23 mmol) 의 혼합물을 아르곤 하에 24 시간 동안 환류하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물과 디클로로메탄 사이에서 분획하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 감압 하에 용매를 제거하여, 조 생성물을 수득하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (12% 수율).

LRMS: m/Z 336 (M+ 1)⁺.

δ (CDCl₃): 1.40 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.65 (bs, 2H).

실시예 14-16

1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-5-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

5-[(4-시아노페닐)아미노]-1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

1-에틸-3-(3-플루오로페닐)-6-옥소-5-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 22 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이터 및 HPLC 체류 시간은 표 3 에 요약하였다.

[표 3]

실시예	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	체류 시간 (분)
14	365	8.4
15	360	9.6
16	389	10.2

실시예 17

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 25 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (65%).

LRMS: m/Z 423 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.9 분.

실시예 18

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐-5-(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 26 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (50%).

LRMS: m/Z 486 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 10.8 분.

실시예 19

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 28 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (73%).

LRMS: m/z 406 ($M+1$)⁺.

체류 시간: 9.5 분.

실시예 20-21

4-{[2-에틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

2-에틸-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-6-페닐-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 30 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 표제 화합물을 합성하였다. ESI/MS 데이터 및 HPLC 체류 시간은 표 4 에 요약하였다.

[표 4]

실시예	ESI/MS m/e ($M+H$) ⁺	체류 시간 (분)
20	399	8.3
21	428	9.2

실시예 22

4-[(3-클로로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

에탄올 (1 mL) 중의 3,4-디클로로-6-페닐피리다진 (Sircar, I, *J. Het. Chem*, 1983, 20, 1473-76) (100 mg, 0.44 mmol) 의 교반 용액에 3-클로로아닐린 (70 μ l, 0.66 mmol) 을 첨가하고, 최종 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 아세트산 (1 mL) 에 현탁시키고, 8 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물에 현탁시키고, 10% 암모니아 용액으로 처리하여 pH 8 이 되게 하였다. 이를 디클로로메탄으로 추출하고, 조합된 유기층을 건조시키고, 최종적으로 감압 하에 용매를 제거하였다.

디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 상기 수득된 조 생성물의 용액에, 탄산칼륨 (117 mg, 0.85 mmol) 및 에틸 브로마이드 (70 μ l, 0.94 mmol) 를 첨가하고, 최종 생성물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 염수에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하여, 조 생성물을 수득하고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다 (15% 총 수율).

LRMS: m/z 326 ($M+1$)⁺.

체류 시간: 10.7 분.

실시예 23-24

2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

2-에틸-4-(1-나프틸아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 22 의 절차에 따라, 3,4-디클로로-6-페닐피리다진 (Sircar, I, *J. Het. Chem*, **1983**, *20*, 1473-76) 및 대응하는 아닐린으로부터 표제 화합물을 수득하였다. ESI/MS 데이터 및 HPLC 체류 시간은 표 5 에 요약하였다.

[표 5]

실시예	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	체류 시간 (분)
23	310	10.2
24	342	10.7

실시예 25

2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 13 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (31%).

LRMS: m/Z 293 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.37 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.82 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

실시예 26

2-에틸-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (14%).

LRMS: m/Z 343 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.10 (s, 1H).

실시예 27

4-(디퀴놀린-5-일아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (8%).

LRMS: m/Z 469 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.30 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 9H), 7.71 (bs, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.20 (m, 2H), 8.92 (bs, 2H).

실시예 28

4-[비스(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 13 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (10%).

LRMS: m/Z 476 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.30 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.40 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (m, 2H).

실시예 29

4-[(비스(3,4-디플루오로페닐)아미노)-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (82%).

LRMS: m/Z 440 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.32 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.75 (m, 2H).

실시예 30

4-[(3,4-디플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (20%).

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.95 (s, 1H).

실시예 31

4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (42%).

LRMS: m/Z 344 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.36 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 5H), 7.64 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.96 (s, 1H).

실시예 32

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (21%).

LRMS: m/Z 317 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 7.84 (m, 4H), 9.28 (s, 1H).

실시예 33

2-에틸-4-[(1-옥시도피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

디클로로메탄 (4 mL) 중의, 실시예 25 에서 합성된 화합물 (100 mg, 0.342 mmol) 의 용액을 메틸렌 클로라이드 (2 mL) 중의 3-클로로퍼옥시벤조산 (69 mg, 0.342 mmol) 의 차가운 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 27 시간 동안 교반하고, KHSO₄ 수용액 (15 mL, 25%) 에 첨가하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 무수물로 건조시키고 증발시켰다.

수득된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올) 로 정제하여, 73 mg (0.237 mmol) 의 표제 화합물을 수득하였다 (70%).

LRMS: m/Z 309 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.37 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

실시예 34

2-에틸-6-피리딘-3-일-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 13 의 절차에 따라, 제조예 36 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (15%).

LRMS: m/Z 294 (M+ 1)⁺.

δ (CDCl₃): 1.49 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

실시예 35

2-에틸-4-[(1-옥시도퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 33 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 실시예 26 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (53%).

LRMS: m/Z 359 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.50 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.60 (dd, 2H).

실시예 36

2-에틸-6-피리딘-4-일-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 13 의 절차에 따라, 실시예 40 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (16%).

LRMS: m/Z 294 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.38 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.65 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

실시예 37

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 13 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (10%).

LRMS: m/Z 343 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.41 (t, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.75-7.86 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

실시예 38

2-에틸-6-페닐-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (27%).

LRMS: m/Z 346 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 5H), 7.85 (d, 2H), 9.05 (s, 1H).

실시예 39

2-에틸-4-[(4-플루오로페닐)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (17%).

LRMS: m/Z 310 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 5H), 7.78 (m, 2H), 8.87 (s, 1H).

실시예 40

2-에틸-6-피리딘-3-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 36 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (0.8%).

LRMS: m/Z 344 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 6.9 분.

실시예 41

2-메틸-6-피리딘-3-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 38 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (1.1%).

LRMS: m/Z 330 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 6.1 분.

실시예 42

2-에틸-6-피리딘-4-일-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 40 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (0.6%).

LRMS: m/Z 344 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 6.2 분.

실시예 43

2-에틸-4-{[4-(히드록시메틸)페닐]아미노}-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (0.6%).

LRMS: m/Z 322 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.0 분.

실시예 44

4-[(2-메틸-3-옥소-6-피리딘-3-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 38 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (0.3%).

LRMS: m/Z 304 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 7.2 분.

실시예 45

4-[(2-에틸-3-옥소-6-피리딘-3-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 36 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (8%).

LRMS: m/Z 318 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.38 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

실시예 46

메틸 4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조에이트

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (49%).

LRMS: m/Z 350 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO-d₆): 1.35 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 9.20 (s, 1H).

실시예 47

4-{[2-에틸-6-(1-옥시도피리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조니트릴

실시에 33 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 실시예 45 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (66%).

LRMS: m/z 334 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.81 (d, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

실시에 48

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 36 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (2.4%).

LRMS: m/z 344 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.42 (t, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.75-7.89 (m, 3H), 7.99 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

실시에 49

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 36 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (20%).

LRMS: m/z 308 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.39 (t, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

실시에 50

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-피리딘-4-일피리다진-3(2H)-온

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 40 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (14%).

LRMS: m/z 344 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.42 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.75-7.88 (m, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

실시에 51

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조산

메탄올 (12 mL) 및 테트라히드로푸란 (8 mL) 중의 실시예 46 의 표제 화합물 (150 mg, 0.429 mmol) 의 용액에 물 (2 mL) 중의 LiOH/H₂O (72 mg, 1.72 mmol) 의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 40 시간 동안 교반하였다. 추가량의 LiOH/H₂O (36 mg, 0.86 mmol) 을 첨가하고, 24 시간 동안 더 교반을 지속하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 상기 용액을 HCl 2N 으로 산성화시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 무수물로 건조시키고, 증발시켰다.

수득된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 메틸렌 클로라이드/아세트산) 로 정제하여, 100 mg (0.298 mmol) 의 표제 화합물을 수득하였다 (69%).

LRMS: m/Z 336 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 9.13 (s, 1H), 12.70 (bs, 1H).

실시예 52

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-피리딘-4-일피리다진-3(2H)-온

실시예 13 의 절차에 따라, 제조예 40 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (11%).

LRMS: m/Z 308 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.39 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.71 (bs, 2H), 8.30-8.76 (m, 4H), 8.78 (s, 1H).

실시예 53

4-[(2-에틸-3-옥소-6-피리딘-4-일-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조니트릴

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 40 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (11%).

LRMS: m/Z 318 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 4H), 8.67 (d, 2H), 9.37 (s, 1H).

실시예 54

4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)(메틸)아미노]벤조니트릴

N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중의 실시예 32 의 표제 화합물 (150 mg, 0.474 mmol) 의 용액에, 아이오도메탄 (131 mg, 1.422 mmol) 및 탄산칼륨 (131 mg, 0.948 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물 (40 mL) 을 첨가하고, 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 무수물로 건조시키고, 증발시켰다. 수득된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트) 로 정제하여, 100 mg (0.303 mmol) 의 표제 화합물을 수득하였다 (64%).

LRMS: m/Z 331 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.31 (t, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.94 (d, 2H).

실시예 55

N-(4-시아노페닐)-N-(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아세트아미드

실시에 32 의 표제 화합물 (100 mg, 0.316 mmol) 을 아세트산 무수물 (2 mL) 에 첨가하고, 22 시간 동안 환류시켰다. 열음을 첨가하고, 그 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 NaHCO_3 4 %, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 무수물로 건조시키고, 증발시켰다. 수득된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트) 로 정제하여, 80 mg (0.223 mmol) 의 표제 화합물을 수득하였다 (71%).

LRMS: m/z 359 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.35 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.40 (s, 1H).

실시에 56

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 43 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (33%).

LRMS: m/z 327 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.37 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

실시에 57

2-에틸-4-[메틸(퀴놀린-5-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시에 54 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 실시에 26 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (32%).

LRMS: m/z 357 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.15 (t, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.95 (q, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42-7.65 (m, 5H), 7.90 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 8.91 (s, 1H).

실시에 58

6-(3-클로로페닐)-2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 43 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (26%).

LRMS: m/z 377 ($M+1$)⁺.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 1.41 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.70-7.88 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

실시에 59

N-(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)-N-퀴놀린-5-일 아세트아미드

실시에 55 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 실시에 26 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (45%).

LRMS: m/z 385 ($M+1$)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 2.06 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.80–7.90 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.96 (m, 1H).

실시예 60

2-에틸-4-(4-히드록시메틸-페닐아미노)-6-피리딘-3-일피리다진-3(2H)-온

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 36 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (3%).

LRMS: m/z 323 ($M+1$)⁺.

체류 시간: 11 분.

실시예 61

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(4-메톡시페닐)피리다진-3(2H)-온

무수 디옥산 (2 mL) 중의 제조예 52 의 표제 화합물 (115 mg, 0.47 mmol), 4-브로모이소퀴놀린 (117 mg, 0.56 mmol), 무수 요오드화구리 (I) (8.9 mg, 0.047 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민 (8.3 mg, 0.094 mmol) 및 탄산칼륨 (130 mg, 0.94 mmol) 의 교반 혼합물을 160 °C 에서 EmrysTMOptimizer 극초단파 장치 내에서 40 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 Celite[®] 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 용매를 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (C-18 역상 Biotage[®] 카트리지 (물 (0.1M 암모늄 아세테이트)/아세토니트릴 95:5 내지 5:95) 로 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (19% 수율).

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.70–7.90 (m, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

LRMS (m/z): 373 ($M+1$)⁺.

체류 시간: 10.1 분.

실시예 62

2-에틸-6-(4-메톡시페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

건식 디클로로메탄 (2 mL) 중의 제조예 52 의 표제 화합물 (115 mg, 0.47 mmol), 5-퀴놀린보론산 (162 mg, 0.94 mmol), 무수 아세트산구리 (128 mg, 0.70 mmol), 트리에틸아민 (0.13 mL, 0.94 mmol) 및 4 Å 활성화된 분자체 (368 mg) 의 혼합물을 120 °C 에서 EmrysTMOptimizer 극초단파 장치 내에서 40 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 Celite[®] 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 용매를 제거시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (C-18 역상 Biotage[®] 카트리지 (물 (0.1M 암모늄 아세테이트)/아세토니트릴 95:5 내지 5:95) 로 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (4% 수율).

LRMS (m/z): 373 ($M+1$)⁺.

체류 시간: 10.08 분.

실시예 63

4-아닐리노-2-에틸-6-페닐피리다진-3(2H)-온

건식 디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 제조예 56 의 표제 화합물 (70 mg, 0.27 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (112 mg, 0.81 mmol) 의 현탁액에 에틸 브로마이드 (88 mg, 0.81 mmol) 를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다.

상기 혼합물을 농축시키고, 이렇게 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 로 희석시키고, 물과 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜 잔류물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (Biotage[®] 카트리지 CH₂Cl₂/Et₂O 95:5) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (41% 수율).

δ (CD3OD): 1.45 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.76 (d, 2H).

LRMS (m/z): 292 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 10.54 분.

실시에 64

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 5 의 절차에 따라, 제조예 61 의 표제 화합물 및 5-퀴놀릴보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (8%). 최종 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (C-18 역상 Biotage[®] 카트리지 (물 (0.1M 암모늄 아세테이트)/아세토니트릴 95:5 내지 5:95)) 로 정제하였다.

δ (DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).

LRMS (m/z): 357 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 10.67 분.

실시에 65

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-[(1-옥시도퀴놀린-5-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시에 33 에 기재된 실험 절차에 따라, 실시에 64 의 표제 화합물로부터 황색 고체로서 수득하였다 (13%). 최종 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (C-18 역상 Biotage[®] 카트리지 (물 (0.1M 암모늄 아세테이트)/아세토니트릴 95:5 내지 5:95)) 로 정제하였다.

δ (DMSO-d₆): 1.40 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.75-7.90 (m, 3H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

LRMS (m/z): 373 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.85 분.

실시에 66

2-에틸-6-페닐-4-(티에노[2,3-c]피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 3-브로모-티에노[2,3-c]피리딘 (S. Gronowitz, E. Sandberg, *Arkiv fur Kemi*, **1970**, 32, 249-68) 으로부터 고체로서 수득하였다 (22%).

δ (CDCl₃): 1.52 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 9.19 (s, 1H).

LRMS (m/z): 349 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 14 분.

실시에 67

1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 8 의 표제 화합물 및 3-브로모피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (20%).

LRMS (m/z): 349 (M+ 1)⁺.

체류 시간** Chromatographic method B: 8.0 분.

*크로마토그래피법 B

실시에 68

1-에틸-3-(3-메틸페닐)-6-옥소-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-카르보니트릴

실시에 5 의 절차에 따라, 제조예 69 의 표제 화합물 및 피리딘-3-보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (47%). 상기 반응 혼합물을 13 시간 동안 환류시켰다.

LRMS (m/z): 318 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 14 분.

실시에 69

2-에틸-5-(1-히드록시에틸)-6-페닐-4-(퀴놀린-5-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 1 의 절차에 따라, 제조예 70 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (99%).

δ (CDCl₃): 1.36 (m, 6H), 2.88 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.61 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.43(d, 1H), 8.87 (s, 1H).

LRMS (m/z): 387 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 11 분.

실시에 70

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 61 의 표제 화합물 및 3-브로모피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (8%) .

δ (DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.97 (bs, NH).

LRMS (m/z): 307 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 16 분.

실시에 71

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(4-메틸페닐)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 61 의 표제 화합물 및 4-브로모이소퀴놀린으로부터 고체로서 수득하였다 (6%).

δ (DMSO- d_6): 1.41 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.73-7.87 (m, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.30 (bs, NH).

LRMS (m/z): 357 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 17 분.

실시에 72

2-에틸-6-(4-메틸페닐)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시에 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 61 의 표제 화합물 및 3-브로모-4-메틸피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (10%).

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.60 (bs, NH).

LRMS (m/z): 321 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.51 분.

실시에 73

2-에틸-6-(3-메틸페닐)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 75 의 표제 화합물 및 3-브로모피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (8%) .

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.99 (bs, NH).

LRMS (m/z): 307 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 15 분.

실시에 74

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(3-메틸페닐)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 75 의 표제 화합물 및 4-브로모이소퀴놀린으로부터 고체로서 수득하였다 (19%).

δ (DMSO- d_6): 1.41 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.30 (bs, NH).

LRMS (m/z): 357 (M+ 1)+.

체류 시간: 17 분.

실시에 75

2-에틸-6-(3-메틸페닐)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시에 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 75 의 표제 화합물 및 3-브로모-4-메틸피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (44%).

δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (bs, NH).

LRMS (m/z): 321 (M+ 1)+.

체류 시간: 15 분.

실시에 76

4-{[2-에틸-6-(3-메틸페닐)-3-옥소-2,3-디히드로피리다진-4-일]아미노}벤조산

제조예 76 의 표제 화합물 (40 mg, 0.11 mmole) 을 물/THF/MeOH (1:1:1) 중의 LiOH (6.5 mg, 0.264 mmole) 용액 3 ml 로 처리하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물의 휘발성 용매를 감압 하에 제거하고, 원료를 메탄올에 재용해시키고, 컬럼컬럼컬럼그래피 (C-18 역상 Biotage[®] 카트리지 (물 (0.1M 암모늄 아세테이트)/아세토니트릴 95:5 내지 5:95)) 로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (16 mg, 4% 수율).

δ (CD₃OD): 1.36 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.98 (d, 2H).

LRMS (m/z): 350 (M+ 1)+.

체류 시간: 17 분.

실시에 77

2-에틸-6-(5-메틸피리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 81 의 표제 화합물 및 3-브로모피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (9%) .

LRMS (m/z): 308 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 12 분.

실시에 78

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(5-메틸피리딘-3-일)피리다진-3(2H)-온

실시예 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 81 의 표제 화합물 및 4-브로모이소퀴놀린으로부터 고체로서 수득하였다 (21%).

δ (DMSO- d_6): 1.42 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.73-7.89 (m, 4H), 8.24 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.30 (s, NH).

LRMS (m/z): 358 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 11 분.

실시예 79

2-에틸-6-(5-메틸피리딘-3-일)-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]피리다진-3(2H)-온

실시예 13 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 81 의 표제 화합물 및 3-브로모-4-메틸피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (67%).

δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.68 (d, 1H).

LRMS (m/z): 322 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 8 분.

실시예 80

2-에틸-4-(1,7-나프티리딘-5-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 13 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 5-브로모-[1,7]나프티리딘 (M. Wozniak 및 H. C. van der Plas, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 1978, 731-36) 으로부터 고체로서 수득하였다 (11%).

δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.75 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

m.p.: 215.9-216.6°C.

실시예 81

[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]메틸 아세테이트

실시예 5 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 84 의 표제 화합물 및 피리딘-3-보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (23%).

m.p.: 144-145°C.

δ (CDCl₃): 1.40 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.51 (m, 7H), 8.40-8.60 (m, 3H).

실시예 82

[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]메틸 부티레이트

실시예 5 에 기재된 실험 절차에 따라, 제조예 85 의 표제 화합물 및 피리딘-3-보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (15%).

m.p.: 138-142°C.

δ (CDCl₃): 0.99 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.62-1.70 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.40-7.57 (m, 5H), 7.68 (s, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.37 (s, 1H) .

실시예 83

2-에틸-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

디옥산 (2 mL) 중의 제조예 87 의 표제 화합물 (0.25 g, 0.618 mmol), 3-브로모피리딘 (0.12 g, 0.74 mmol), 요오드화구리 (I) (12 mg, 0.06 mmol), 탄산칼륨 (0.18 g, 1.30 mmol) 및 1,1'-디메틸에틸렌디아민 (0.013 mL, 0.12 mmol) 의 혼합물을 밀폐 튜브 내에서 질소 하에 125 °C 에서 24 시간 동안 가열하였다. 실온에서 한번, 무기 염을 여과하고, 감압 하에 용매를 증발시켰다. 1:9 헥산/에틸 아세테이트 내지 100% 아세테이트로 용출시킨 플래시 크로마토그래피 컬럼을 통해 잔류물을 정제하여, 목적인 최종 화합물 110 mg 을 수득하였다 (37% 수율).

m.p.: 201.1-201.9°C.

δ (DMSO-d₆): 1.4 (m, 3 H), 4.32 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 4.8 (s, 3H), 6.80 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1 H), 6.95 (m, 3 H), 7.10 (m, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.2 (m, 3 H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 8.97 (s, 1 H).

실시예 84

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-(6-메틸피리딘-3-일)피리다진-3(2H)-온

실시예 83 의 절차에 따라, 제조예 46 의 표제 화합물 및 4-브로모-이소퀴놀린으로부터 고체로서 수득하였다 (6%).

δ (CDCl₃): 1.45 (t, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 4.40 (q, 2 H), 6.62 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.80 (m, 4 H), 8.05 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 8.65 (m, 2 H), 9.22 (s, 1 H).

LRMS (m/z): 358 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 11 분.

실시예 85

2-에틸-6-(6-메틸피리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시예 83 의 절차에 따라, 제조예 46 의 표제 화합물 및 3-브로모피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (15%).

δ (CDCl₃): 1.45 (t, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 4.38 (q, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.62 (s, 1H), 7.98 (m, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H).

LRMS (m/z): 308 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 7 분.

실시예 86

2-에틸-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 83 의 절차에 따라, 제조예 87 의 표제 화합물 및 3-브로모-4-메틸피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (29%).

m.p.: 210.3-211.1 °C.

δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H) 3.80 (m, 3 H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.00 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.18 (m, 5 H), 7.55 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H).

실시예 87

2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)-5-(2-피리딘-4-일-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

실시예 83 의 절차에 따라, 제조예 88 의 표제 화합물 및 3-브로모피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (62%).

m.p.: 207.2-208.0 °C.

δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3 H), 4.22 (q, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.18 (m, 4 H), 7.45 (d, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 8.60 (d, 2 H), 9.05 (s, 1 H).

실시예 88

에틸 4-[1-에틸-6-옥소-3-페닐-5-(피리딘-3-일아미노)-1,6-디히드로피리다진-4-일]-1,3-티아졸-2-카르복실레이트

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 90 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (20%).

m.p.: 165.9-167.4 °C.

δ (CDCl₃): 1.23 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 4.22 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H).

실시예 89

2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-5-[2-(4-메톡시페닐)-1,3-티아졸-4-일]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시예 83 의 절차에 따라, 제조예 87 의 표제 화합물 및 4-브로모-이소퀴놀린으로부터 고체로서 수득하였다 (6%).

δ (CDCl₃): 1.45 (t, 3 H), 3.80 (m, 3 H), 4.42 (q, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 6.60 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 7.20 (m, 5 H), 7.43 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 8.20 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H)

실시예 90

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐-5-(2-피리딘-4-일-1,3-티아졸-4-일)피리다진-3(2H)-온

실시예 83 의 절차에 따라, 제조예 88 의 표제 화합물 및 3-브로모-4-메틸-피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (18%).

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.1 (s, 3 H) 4.3 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 6.7 (d, J=4.6 Hz, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 4 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.9 (s, 1 H) 8.6 (m, 3 H)

실시예 91

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시에 83 의 절차에 따라, 제조예 89 의 표제 화합물 및 3-브로모-4-메틸-피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (38%).

δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 4.22 (q, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.16 (m, 5 H), 7.45 (d, 2 H), 7.60 (d, 2 H), 7.78 (d, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H).

실시에 92

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-6-페닐-4-(피리딘-3-일아미노)피리다진-3(2H)-온

실시에 83 의 절차에 따라, 제조예 89 의 표제 화합물 및 3-브로모피리딘으로부터 고체로서 수득하였다 (30%).

LRMS (m/z): 486 (M+ 1)⁺.

체류 시간: 9.67 분** Chromatographic method B.

** Chromatographic method B 크로마토그래피법 B

실시에 93

5-[2-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-4-일]-2-에틸-4-(이소퀴놀린-4-일아미노)-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시에 83 의 절차에 따라, 제조예 89 의 표제 화합물 및 4-브로모이소퀴놀린으로부터 고체로서 수득하였다 (2%).

δ (CDCl₃): 1.45 (t, 3 H), 4.42 (q, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 7.10 (d, 2 H), 7.25 (m, 6 H), 7.45 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 8.20 (m, 2 H).

실시에 94

2-에틸-4-[(4-메틸피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시에 13 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 브로미드로부터 고체로서 수득하였다 (47%).

LRMS: m/Z 307 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

실시에 95

2-에틸-4-[(4-메틸-1-옥시도피리딘-3-일)아미노]-6-페닐피리다진-3(2H)-온

실시에 33 에 기재된 실험 절차를 이용하여, 실시에 94 의 표제 화합물로부터 고체로서 수득하였다 (64%).

LRMS: m/Z 323 (M+ 1)⁺.

δ (DMSO- d_6): 1.37 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

실시예 96

에틸 4-[(2-에틸-3-옥소-6-페닐-2,3-디히드로피리다진-4-일)아미노]벤조에이트.

실시예 5 의 절차에 따라, 제조예 34 의 표제 화합물 및 대응하는 보론산으로부터 고체로서 수득하였다 (57%).

LRMS: m/Z 364 (M+ 1)+ .

δ (CDCl₃): 1.30 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 4.30 (dq, 4H), 7.25 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (m, 2H).

하기 실시예는 본 발명에 따른 약학 조성물을 예시한다.

조성예:

조성예 1

정제의 제조

제형:

본 발명의 화합물 5.0 mg

락토스 113.6 mg

미세결정질 셀룰로오스 28.4 mg

경질 무수 규산 1.5 mg

마그네슘 스테아레이트 1.5 mg

믹서기를 이용하여, 본 발명의 화합물 15 g 을 락토스 340.8 g 및 미세결정질 셀룰로오스 85.2 g 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 롤러 압축기 (roller compactor) 를 사용하여 압축 성형하여, 박편 형 (flake-like) 압축 물질을 수득하였다. 해머 밀 (hammer mill) 을 사용하여 상기 박편 형 압축 물질을 분쇄하고, 분쇄된 물질을 20 메시 (mesh) 스크린을 통해 스크리닝하였다. 경질 무수 규산 4.5 g 의 부분 및 마그네슘 스테아레이트 4.5 g 을 스크리닝된 물질에 첨가하고 혼합하였다. 혼합된 생성물을, 직경이 7.5 mm 인 다이 (die)/펀치 (punch) 시스템이 구비된 타정기에 넣어, 각각 중량이 150 mg 인 3,000 개의 정제를 수득하였다.

조성예 2

코팅정의 제조

제형:

본 발명의 화합물 5.0 mg

락토스 95.2 mg

옥수수 전분 40.8 mg

폴리비닐피롤리돈 K25 7.5 mg

마그네슘 스테아레이트 1.5 mg

히드록시프로필셀룰로오스 2.3 mg

폴리에틸렌 글리콜 6000 0.4 mg

이산화티탄 1.1 mg

정제 탈크 0.7 mg

유동층 (fluidised bed) 제립기를 사용하여, 본 발명의 화합물 15 g 을 락토스 285.6 g 및 옥수수 전분 122.4 g 과 혼합하였다. 개별적으로, 22.5 g 의 폴리비닐피롤리돈을 127.5 g 의 물에 용해시켜, 결합 용액을 제조하였다. 유동층 제립기를 사용하여, 상기 결합 용액을 상기 혼합물에 분무하여 과립을 생성하였다. 마그네슘 스테아레이트 4.5 g 부분을, 수득된 과립에 첨가하고 혼합하였다. 수득된 혼합물을, 직경이 6.5 mm 인 다이/펀치 양면오목 (biconcave) 시스템이 구비된 타정기에 넣어, 각각 중량이 150 mg 인 3,000 개의 정제를 수득하였다.

개별적으로, 6.9 g 의 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 2910, 1.2 g 의 폴리에틸렌 글리콜 6000, 3.3 g 의 이산화티탄 및 2.1 g 의 정제 탈크를 72.6 g 의 물에 현탁시켜 코팅 용액을 제조하였다. 하이 코팅 (High Coated) 을 이용하여, 상기 제조된 3,000 개의 정제를 상기 코팅 용액으로 코팅시켜, 각각 중량이 154.5 mg 인 필름 코팅정을 수득하였다.

조성예 3

캡슐의 제조

제형:

본 발명의 화합물 5.0 mg

락토스 모노히드레이트 200 mg

콜로이드성 이산화규소 2 mg

옥수수 전분 20 mg

마그네슘 스테아레이트 4 mg

25 g 의 활성 화합물, 1 Kg 의 락토스 모노히드레이트, 10 g 의 콜로이드성 이산화규소, 100 g 의 옥수수 전분 및 20 g 의 마그네슘 스테아레이트를 혼합하였다. 상기 혼합물을 60 메시 체에 거른 후, 5,000 개의 젤라틴 캡슐 내로 충전하였다.

조성예 4

크림의 제조

제형:

본 발명의 화합물 1 %

세틸 알콜 3 %

스테아릴 알콜 4 %

글리세릴 모노스테아레이트 4 %

소르비탄 모노스테아레이트 0.8 %

소르비탄 모노스테아레이트 POE 0.8 %

액체 바셀린 5 %

메틸파라벤 0.18 %

프로필파라벤 0.02 %

글리세린 15 %

정제수 100 % 가 되도록 나머지

통상의 방법을 이용하여, 상기 나열된 성분으로 수중유 (oil-in-water) 에멀션 크림을 제조하였다.